

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  
集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用  
のための研究 (20FA1002)

令和2年度 総括・分担研究報告書  
(令和3年3月)

(研究代表者)

東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

教授 村上 義孝

# I. はじめに

## Ⅱ. 総括研究報告書

### Ⅲ. 個別・分担研究報告書

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## V. 研究成果の論文要旨

## 目次

I. はじめに	1
II. 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リスクの評価ツールの開発 及び臨床応用のための研究 (20FA1002) : 令和2年度総括報告 村上義孝、岡村智教、三浦克之	2
2. 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価 村上義孝、門田文、三浦克之、大庭真梨、岡村智教	10
3. 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析 村上義孝、大久保孝義、三浦克之、坂田清美、石川鎮清、中山健夫、入江ふじこ、 西連地利己、岡村智教、二宮利治、磯博康、大西浩文、櫻井勝、山田美智子、 八谷寛、玉腰暁子、宮本恵宏、辻一郎、木山昌彦、大庭真梨、鈴木智子	15
4. 複数回測定された危険因子（経時曝露）を用いたデータ解析法の整理 大庭真梨、村上義孝	34
5. 統合研究の要約	
(1) 慢性腎臓病が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響 櫻井勝、二宮利治、石川鎮清、入江ふじこ、西連地利己、岡村智教、中川秀昭、 清原裕、斎藤重幸、今井由希子	45
(2) 統合リスク因子に基づく心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響 岡村智教、二宮利治、宮本恵宏、大西浩文、磯博康、三浦克之、玉腰暁子、 山田美智子、木山昌彦、石川鎮清、坂田清美、大久保孝義、入江ふじこ、西連地利己、 斎藤重幸、中川秀昭、岡山明、今井由希子	50
(3) 糖尿病と高血圧が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響 二宮利治、宮本恵宏、大西浩文、磯博康、三浦克之、玉腰暁子、山田美智子、 木山昌彦、石川鎮清、岡村智教、斎藤重幸、今井由希子	56
(4) 個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発	

八谷寛、李媛英、田中佐智子、磯博康、岡山明、辻一郎、坂田清美、宮本恵宏、上島弘嗣、三浦克之、村上義孝、岡村智教 ----- 60

### Ⅲ. 個別・分担研究報告書

#### 1. 都市住民健康者を対象としたコホート研究の実施：神戸研究

岡村智教、宮寄潤二、杉山大典、平田あや、桑原和代、佐田みずき、平田匠、東山綾、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、辰巳友佳子、宮松直美、西川智文 ----- 67

#### 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 ----- 81

#### 3. 吹田研究：都市部住民コホート研究

宮本恵宏、東山綾、小久保喜弘、渡邊至 ----- 90

#### 4. 地域住民における心血管病および認知症とその危険因子の疫学研究：久山町研究

二宮利治 ----- 93

#### 5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

山田美智子、立川佳美 ----- 100

#### 6. 端野・壮瞥町研究

大西浩文、小山雅之 ----- 106

#### 7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

磯博康、玉腰暁子、今野弘規、村木功、山海知子、山岸良匡、木原朋未、松村拓実、岡本華奈 ----- 113

#### 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、陸兪凱 ----- 118

#### 9. 大迫コホート

大久保孝義、菊谷昌浩、佐藤倫広 ----- 124

#### 10. 富山職域コホート研究

櫻井勝、中川秀昭、石崎昌夫、森河裕子 ----- 130

#### 11. 岩手県北地域コホート研究

坂田 清美、丹野 高三 ----- 135

1 2. 秋田・大阪コホート研究	
	木山 昌彦、高田碧、松村拓実 ----- 143
1 3. 一般住民における睡眠導入剤の使用とメタボリックシンドロームの関係：JMS	
II コホート研究	
	石川 鎮清、中村好一、泉田俊秀 ----- 153
1 4. 愛知職域コホート	
	八谷寛、李媛英、太田充彦、玉腰浩司、平川仁尚、江啓発 ----- 165
1 5. レセプトデータベースのコホート研究への活用に向けて	
	中山健夫、齋藤良行、中奥由利子 ----- 171
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 173
V. 研究成果の論文要旨	----- 186

はじめに

2020年初頭より急速な拡大傾向にあるデジタルトランスフォーメーション(Dx)の潮流は、保健医療分野にも例外なく押し寄せている。それに伴い、国民が自身の健康情報に携帯端末から気軽にアクセス・管理する世界はすぐ眼下に迫っており、個人の特定健診情報をマイナーポータルで閲覧する体制整備が進められている。このような中、循環器疾患予防を目的とした個人・集団の健康情報の有効活用を考えることは喫緊の課題である。また現下の健康を取り巻く環境の変化は、臨床医学における精密医療(Precision Medicine)の流れとも呼応しデジタルヘルスという新分野を創出しているが、現在、予防医学分野における個人健康情報の利活用についても真摯な議論が求められている。

これら時代の流れをうけ循環器疾患のリスク因子の評価では、ベースライン時の測定値の評価だけでなく、健康情報として蓄積された経年的なリスク因子の推移・変動が循環器疾患発症・死亡にどう影響するか、といった観点から検討が重要性を増しており、その検討を支える方法論、そして頑健な方法論に基づいた研究成果が求められている。わが国の循環器疫学の分野ではこれまで多くのコホートから世界的に誇れる研究成果が発信されてきたが、それらコホートの統合研究である EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)からは、これまで個人および集団における将来的な循環器疾患のリスク評価が国内外に発信されてきた。本研究班は EPOCH-JAPAN の継承班として、今までの成果をさらに発展させ、循環器疾患の生涯にわたるリスクについて、危険因子の変動や予測可能期間に着目し、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とするものである。本報告書は初年度の研究成果を示すものであるが、さらに本研究では先行研究班から引き続いて、わが国の質の高いコホート研究の統合研究・個別研究を推進した。統合研究では大規模データベースの強みを生かし、コホート単独では検証できない課題に対し、リスク因子の組み合わせや詳細な年齢別検討を実施した。

アジア・太平洋地域における最大規模の循環器コホートデータベースを利用し、国内外の著名学術雑誌に発表された本研究班のエビデンスは、日本人集団における貴重な研究成果であり、わが国の知的財産といえる。この大規模データベースを用い、日本を代表する疫学研究を牽引する諸学者により展開される本研究成果をもとに、わが国において更なるエビデンス構築が行われることを期待する。

研究代表者

東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

教授 村上 義孝

令和3年(2021年)3月

令和2年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患等・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業総括研究報告書

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及び臨床応用のための研究（20FA1002）：2020年度総括報告

研究代表者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授  
研究分担者 岡村 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 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

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子は個人の循環器疾患の発症に影響を与えるが、ベースライン時の測定値による発症リスク等の予測能や、リスク因子の経時的変動の影響や予測可能な年数など、現時点で結論がでてない課題も多い。今回、わが国の循環器疫学を中心とするコホートの統合研究であるEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)により、循環器疾患の生涯にわたるリスクについて、危険因子の変動や予測可能期間の影響を検討するとともに、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とし研究班をスタートさせた。初年度である本年は、(1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価、(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析、(3) 複数回測定された危険因子（経時曝露）を用いたデータ解析法の整理、(4) リスク評価モデルに関連した統合研究、(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査、の5つのテーマについて実施した。

その結果、(1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別ハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙では、期間別に大きな違いがみられた。またリスク予測モデルの長期的予測能の検討で時間依存性 ROC を用いた解析の結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、期間の長短によらずほぼ良好な AUC の値が観察された。(2)の個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析では、メタアナリシスの手法によるデータ統合の実施可能性について検討され、血圧、脂質、糖尿病、BMI の4つのグループの解析計画が立案された。また各々の計画に即したデータ解析が各コホートで実施され、中央事務局による解析結果の統合が進められた。(3) 複数回測定された危険因子（経時曝露）を用いたデータ解析法の整理では、最新の文献をもとに複数回測定された危険因子のデータ解析法のレビューを行い、生物統計学的方法論導入にむけての整理を実施した。(4) リスク評価モデルに関連した統合研究では、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で必要となる種々のテーマに関し、統合データベースを解析し、研究成果をまとめた。生涯リスクについて3テーマ(慢性腎臓病、糖尿病と高血圧、統合リスク因子)と、個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発について成果発信された。(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査は、コロナ禍ではあったものの各コホートの多大な努力と創意工夫により本年も実施され、個々のコホート研究から数多くの論文が公表され、統合研究・個別研究で総計78本の論文が学術雑誌に掲載された。

## 研究組織

(研究代表者)

村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授

(研究分担者)

岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

二宮 利治 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学 教授

大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 主任教授

磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授

玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学講座 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター センター長

三浦 克之 滋賀医科大学医学部社会医学講 教授

大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 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

櫻井 勝 金沢医科大学医学部衛生学 准教授

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

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

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 藤田医科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 教授

## A. 研究目的

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子は個人の循環器疾患の発症に影響を与えるが、ベースライン時の測定値による発症リスク等の予測については、リスク因子の経時的変動の影響や予測可能な年数など、現時点で不明な点も多く、個人データによる統合研究(Individual Participants Data Meta-analysis)での検討例などあるものの結論はでていない。わが国の循環器疾患の危険因子については、これまでのコホート研究の成果を経て、厚生労働科学研究として開始された統合研究である EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)によりその影響が明らかになり、個人および集団の将来的な循環器疾患のリスク評価が可能となった。本研究ではこれを発展させて、循環器疾患の生涯にわたるリスクについて、危

険因子の変動や予測可能期間に着目し、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とする。

上記の循環器疾患発症リスクの予測可能期間については、各コホート研究の統合データを元にして、個々の危険因子のもつリスク予測能について統計的に最適な予測期間の長さとして最適な範囲を疾患別に検討する。また複数年の危険因子の変動については、経年的に曝露要因として危険因子の調査を行っているコホートから、複数年の曝露要因情報を収集する。それに基づき単年のデータと複数年のデータの発症予測能の比較を行い、さらに複数年データの発症予測能からみた最適な取り扱い手法を明らかにする。最終的に現状の単年度データに基づいた発症予測ではなく、複数年のデータに基づく、最適な予測時期を考慮した集団全体(保険者や市町村)の循環器疾患等の発症・

死亡者数の将来予測ツールを開発する。

本研究はアジア・太平洋地域における最大規模の循環器コホートデータベースを用い実施される。個人の特定健診情報をマイナーポータルで閲覧できる体制が整備されつつあるが、その情報を循環器疾患の予防のために活用するためには、経年的な危険因子の推移や変動を取り入れてリスク評価が必須である。またそのエビデンスは日本人集団の疫学研究に基づく必要がある。本研究は健康情報の活用において貴重なエビデンスを構築可能である。

## B. 研究方法

本研究は、質の高いコホート研究を長期間運営する国内多数の研究者参画のもと、1. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発、2. 集団のリスク因子のもつ長期予測能をふまえた、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスク評価ツール開発、3. 今後の健康づくり運動(第三次健康日本21)の目標設定や評価指標の開発の3つを実施するものである。

そのため研究期間内に、1.先行する厚生労働科学研究から継承した既存データの個別解析(300万人年)の実施と各コホートにおける経時データの照会・収集、2. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発、3. 集団のリスク因子のもつ長期予測能をふまえたリスク評価ツールの開発、を順次行っていく。

本研究グループには先行研究から継承したコホート研究の個人データメタアナリシス(Individual Participants Data Meta-analysis)のデータベースが存在し、20万人の対象者、15年追跡(350万人年)を誇るデータベースとなっている。本データベースをもとに、研究代表者である村上は研究全体を統括し、

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツール開発を担当する。岡村は公衆衛生施策(健康日本21)および診療ガイドラインなどの臨床応用を担当する。データベースの管理は三浦が滋賀医科大学にて行う。岡村、二宮、磯、大久保、玉腰、辻、大西、櫻井、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った。また各分担研究者に対してはリスク因子の経時的変動の影響検討のためのコホートデータの照会を行う。NDBとの連携については、中山(京都大学NDBオンサイトセンター)と三浦(「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」委員)が担当した。

本研究は以下に示す年次計画に沿って進められている。

### 令和2年度

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するためにEPOCH-JAPANデータベースを用い、追跡年を区切ったデータ(追跡期間:5,10,15,20年に打ち切り)を作成・解析する。解析の際、各コホートの開始年、地域等を考慮するとともに、相対リスクのほか絶対リスクについても検討を加える。リスク因子の経時的変動の影響をみるためのコホートデータを分担研究者から収集し、経時データのデータベース作成を進める。疫学研究の実施困難が予想される事態が、統合研究および地域コホート研究の運営に与える影響と課題についても検討する。

### 令和3年度

前年度に作成した経時データベースを使用し、複数年のリスク因子の経時的変動の影響を検討するデータ解析を実施する。ベースライン測定値のみの統計モデルと、経時的変動を加えた統計モデルを比較し、経時的変動の循環器疾患への影響を検討する。

また変動の影響を加味したリスク因子の集団全体の疾患負荷の長期予測可能なリスク評価ツールを開発する。

#### 令和4年度

前年度に作成した、集団のリスク因子のもつ長期予測能に関するリスク評価ツールを用い、集団全体（保険者や市町村）の循環器疾患等の発症・死亡者数の将来予測ツールを開発する。またこのツールを用い、集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性について検討する。

### C. 研究結果

#### (1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価

1.集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討と、2.集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討の2つのテーマについて実施した。

1の解析対象者は、1990-95年にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの 50,709 人(男性 21,191 人、女性 29,518 人)である。この解析対象者に対し、男女別にコホート調整 Cox 回帰を実行しハザード比を算出した。回帰モデルに投入した項目は、前回研究班の集団における循環器疾患の10年予測リスクモデルで使用した5項目とした:年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病。今回、追跡期間別のハザード比を検討するにあたり、期間区分を0-5年未満、5-10年未満、10-15年未満、15-20年未満、20-25年未満の5区分とした。この区分に基づき、区分別に各項目のハザード比が算出・比較した。この比較を通じて、期間区分別のリスク予想能を検討した。対象としたエンドポイントは全循環器疾患死亡(CVD)とした。解析の結果、期間を区分したもとでのハザード比の変動(最大-最小)は、年齢(男性:1.027-1.120、女

性:1.041-1.140)、収縮期血圧(男性:1.029-1.121、女性:1.056-1.154)、血清総コレステロール(男性:0.974-1.025、女性:0.989-1.024)は、期間を区分したもとでのハザード比の変動は小さい一方で、禁煙(男性:0.607-1.101、女性:0.618-1.610)、現在喫煙(男性:0.744-1.242、女性:0.881-1.564)、糖尿病(男性:1.091-2.308、女性:0.996-1.639)では、その変動が大きいことが示された。

2の解析対象者は、1990年にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの 21,863 人(男性 9,030 人、女性 12,833 人)である。今回の検討では、前回研究班で開発した、集団の絶対リスク推定のためのリスク予測モデルの長期予測能を検討した。このリスク予測モデルでは年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病の5つの危険因子が投入されており、コホートは調整因子として使用されている。このリスク予測モデルにおける長期予測能を検討するにあたって、時間依存性ROC(time-dependent ROC)という方法を用いた。この方法は、イベント発生ごとに実測値と予測値を求め、イベント発生時点のROC曲線とその下部面積(Area under the curve;以下 AUC)を計算するものである。この各時間の AUC と 95%信頼区間を時間軸に対しプロットすることで、長期にわたるモデル予測能の推移を検討した。解析の結果、A)心血管疾患死亡では追跡開始直後の予測能(AUC)は低かったものの、2年以降は約 0.85 で安定し(最大値:男性 0.904(15.4年)、女性 0.915(14.2年))、その傾向は男女で変わらなかった。B)脳卒中死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、2年以降は 0.85-0.9 で安定し(2年以降の最大値:男性 0.921(15.5年)、女性 0.913(2.74年))、その傾向は男女で変わらなかった。C)脳梗塞死亡では、男性では期間中上下に変動するものの AUC は 0.95 前後の

値をとり(最大値：0.973)、女性では5年以降、0.9-0.95で安定した(5年以降の最大値：女性0.958(18.1年))。D)脳出血死亡では、男性ではA), B), C)と異なりAUCが0.8前後の値をとる一方(最大値：0.877(2.32年))、女性では0.95前後の高い値を示した(最大値:0.969(8.63年))。D)心臓疾患死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、5年以降は0.85-0.9で安定した(5年以降の最大値：男性0.914(17.3年)、女性0.932(13.9年))。総じてみると、今回検討した集団を対象としたリスク予測モデルでは、AUCでみた長期的な予測能は良好であるという結果であった。

## (2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

1.経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定と、2.個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析の2つのテーマについて実施した。

1.経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討については、各分担研究者を対象に、経時的なリスク因子のコホート内での保有状況、保有する経時データに関する詳細について、アンケート調査を実施した。また各分担研究者に、研究テーマ(リスク因子)の希望を聴取し、血圧、脂質、糖尿病、BMIの4つのグループを構成し、各グループ内で論点整理と解析計画の立案をおこなった。なおコロナ禍であることに配慮して、Zoomおよび電子メールにて実施した。

2.個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析については、上記1.で構成した各4グループで、研究計画に基づきデータ解析を実施した。解析コホートとして、各分担研究者が所属するグループ内のテーマに対し、データ解析を実施することとした。データ解析を実施する際、使用する

統計手法の解説およびデータ整備・解析プログラムについて、ミーティング(2020年10月22日、23日、28日)およびe-mailによるサポートを事務局により実施した。各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法を用い、中央事務局が統合した。

これらの結果、経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案が、血圧、脂質、糖尿病、BMIグループ別に策定された。また個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析では、血圧、脂質、糖尿病の3グループで、男女別、疾患死亡別(CVD,脳卒中全体、脳梗塞、脳出血、CHD)の10種類のフォレストプロットが作成され、各テーマに基づく統合ハザード比が推定された。

## (3) 複数回測定された危険因子(経時曝露)を用いたデータ解析法の整理

「(2)個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析」を実施する際の、生物統計学的な理論背景を整理する目的で、経時曝露をアウトカムモデルで用いる際に想起される種々な作業仮説を取り上げ解説するとともに、対象集団と追跡期間、調整因子の取り扱いについて、経時曝露として血圧に関する文献を通じて整理、考察を行った。

その結果、経時曝露のモデル化として以下の7つがあることがわかった：(1)不変の特性値が存在すると考える、(2)変動全てに着目する、(3)変動の特徴量を抽出する、(4)効果の蓄積を仮定する、(5)短期的な影響のみに着目する、(6)バラツキの幅に着目する、(7)変化をグループ化する。モデル化にともなって、対象集団の設定、交絡調整については研究の特性に応じて異なっていたが、経時曝露の活用においては精緻な仮説であるほど、経時曝露のモデル化や対象集団の設定が具体化しやすい傾向があった。

結論として、経時曝露を用いる疫学研究ではデザイン上の論点が幅広く存在すること、作業仮説の明確化により、経時曝露に対するモデルや解析対象集団の設定が具体化されることが示された。

#### (4) リスク評価モデルに関連した統合データ解析

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で必要となる種々のテーマに関し、統合データベースを解析し、研究成果をまとめている。本年度は、生涯リスクについて3テーマ(慢性腎臓病、糖尿病と高血圧、統合リスク因子)と、個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発について、研究成果がまとめられた。

#### (5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査

本年度も個々のコホートにおいて追跡期間の延長を行い、新規コホートについては追跡調査の支援を行った。個々のコホート研究から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研究を含めると合計78本の論文が学術雑誌に公表された。

#### D. 考察

本年度は3年の研究計画の初年度であり、コロナ禍の中ではあったが、ほぼ当初の目標は達成できた。本年度の検討をふまえ、次年度以降の研究班を進めていくことになる。

本年度の検討では、EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性の評価を2つの側面に注目して行い、第一の検討では年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別のハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙などの有無では、期間別に大きな違いがみられた。この中で糖尿病、喫煙の期間別ハザード比を分析す

ると、ベースライン測定から期間が遠ざかるに従い、喫煙のハザード比が低減する一方、糖尿病では逆にハザード比の上昇傾向がみられていた。この傾向は禁煙の効果を示した研究と似通った傾向を示しており、糖尿病については糖尿病罹病期間と循環器疾患死亡との関連のアナロジーから考えても納得がいく結果といえる。第二の検討である、リスク予測モデルの長期的予測能の検討であるが、今回は時間依存性 ROC という手法を用いて、男女別・疾患別に検討を行った。その結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、ほぼ良好な AUC の値が期間の長短によらず観察された。この結果をふまえ今後、外部検証データによる、外部妥当性の検証ならびに予測能評価を進めていく予定である。

経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響については、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用いて、メタアナリシスの手法によるデータ統合の実施可能性について検討した。この検討では4つのグループに分かれ、各々の解析計画が立案された。また各々の計画に即したデータ解析が各コホートで実施され、中央事務局による解析結果の統合が進められた。2020年度は新型コロナウイルス感染症流行の只中にあり、研究計画の立案等の議論は対面の形で進めることが難しかった。その状況を打開するため、各分担研究者の多大な協力のもと、Zoom による遠隔会議、メールによる活発な議論などにより短期間で解析計画を立案することができた。今度は、実際のデータ解析やデータ統合結果を確認し、フィードバックをかけることで、さらなる解析計画の精緻化が期待される。

リスク評価モデルに関連した統合データ解析では、生涯リスクについて3テーマ(慢性腎臓病、糖尿病と高血圧、統合リスク因子)と、個人の10年以内の循環器疾患の予

測リスクの開発が実施された。生涯リスクの算出は EPOCH-JAPAN グループが近年取り組んできたテーマであり、リスク評価モデルの構築の基本情報として有用である。今回、CKD のステージ上昇にともない CVD 死亡の生涯リスクが高くなることが示された。これは末期腎不全に至ることを予防するために、若年時からの生活習慣改善や早期治療が必要な動機付けの基本資料となる。また糖尿病と高血圧の合併では生涯リスクは index age が若いほど高くなることが示唆された。これは若年者の生活習慣改善の動機付けにつながる。CVD 発症のリスク因子である高血圧、糖尿病、脂質、喫煙のリスク集積については、Index age が 35 歳時点において “ $\geq 2$  Major risk factors” の層が “All risk factors optimal” に比べ男性において 3 倍程度、女性においては 2 倍程度生涯リスクが高くなる傾向が認められた。これも若年者の生活習慣改善の動機付けとして有用な資料となる。このように生涯リスクは一般に幅広く理解しやすい健康指標であることから、健康日本 21 をはじめとした国・地方自治体の健康施策に対する基盤情報を提供することができたと考えられる。

#### E. 結論

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などの循環器疾患危険因子の経時的変動の影響や予測可能な年数などを検討し、循環器疾患の生涯にわたるリスクへの影響を定量化と、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とし研究が、わが国を代表する循環器疫学を中心とするコホート研究の統合研究 EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan) により開始された。本年は (1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価、(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解

析、(3) 複数回測定された危険因子 (経時曝露) を用いたデータ解析法の整理、(4) リスク評価モデルに関連した統合研究、(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査、の 5 つが実施、個々の成果発信がなされた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

業績多数のため、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. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka-Mizuno S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. Epub ahead of print. PMID: 32269207.
2. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group.

Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res.* 2020 Jul 3. doi: 10.1038/s41440-020-0502-5. Epub ahead of print. PMID: 32620896.

3. Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Oct 10. doi: 10.5551/jat.58958. (Online ahead of print).

(学会発表)

多数のため研究代表者が登壇したシンポジウム等のみ示した。

1. 村上義孝. 動脈硬化のリスク軽減は健康寿命の延伸に貢献したか? 動脈硬化危険因子の平均寿命・健康寿命への影響. 第 52 回日本動脈硬化学会学術総会、Web 開催、2020.

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

令和2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分担研究報告書

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの  
開発及び臨床応用のための研究 (20FA0201)

2. 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価

研究代表者	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	門田文	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	准教授
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	大庭真梨	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	助教
研究分担者	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

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN循環器死亡データベースを用い、追跡年を期間別に区切ったデータを作成し、解析した。また集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で、時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristics)法を用い、その予測能を検討した。その結果、1) 各リスク因子における期間別ハザード比の特徴が示された、2) リスク予測モデルの長期的な予測能が性・疾患別に示された。

A. 研究目的

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、追跡年を期間別に区切ったデータを作成し、解析する。また集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で、時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristics)法を用い、その予測能を検討する。

B. 研究方法

(1) 集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討

解析対象者は、1990-95年にベースライン調査を実施したEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースの50,709人(男性21,191人、女性29,518人)である。この解析対象者に対し、男女別にコホート調整Cox回帰を実行しハザード比を算出した。回帰モデ

ルに投入した項目は、前回研究班の集団における循環器疾患の10年予測リスクモデルで使用した5項目とした：年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病。今回、追跡期間別のハザード比を検討するにあたり、期間区分を0-5年未満、5-10年未満、10-15年未満、15-20年未満、20-25年未満の5区分とした。この区分に基づき、区分別に各項目のハザード比が算出・比較した。この比較を通じて、期間区分別のリスク予想能を検討した。対象としたエンドポイントは全循環器疾患死亡(CVD)とした。

(2) 集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討

解析対象者は、1990年にベースライン調査を実施したEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースの21,863人(男性9,030人、女性12,833人)である。今回の検討では、前回研究班で開発した、集団の絶対リスク推

定のためのリスク予測モデルの長期予測能を検討した。このリスク予測モデルでは年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病の5つの危険因子が投入されており、コホートは調整因子として使用されている。このリスク予測モデルにおける長期予測能を検討するにあたって、時間依存性ROC(time-dependent ROC)という方法を用いた。この方法は、イベント発生ごとに実測値と予測値を求め、イベント発生時点のROC曲線とその下部面積(Area under the curve;以下AUC)を計算するものである。この各時間のAUCと95%信頼区間を時間軸に対しプロットすることで、長期にわたるモデル予測能の推移を検討した。

#### (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、個人情報保護に関する問題は生じない。「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。また全体の研究計画については慶應義塾大学、東邦大学、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) 集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討

図2-1、図2-2に心血管疾患死亡における追跡期間の区分別のハザード比を示した。その結果、期間を区分したもとのハザード比の変動(最大-最小)は、年齢(男性:1.027-1.120、女性:1.041-1.140)、収縮期血圧(男性:1.029-1.121、女性:1.056-1.154)、血清総コレステロール(男性:0.974-1.025、女性:0.989-1.024)は、期間を区分したもとのハザード比の変動は小さい一方で、禁煙(男性:0.607-1.101、女性:0.618-1.610)、現在喫煙(男性:

0.744-1.242、女性:0.881-1.564)、糖尿病(男性:1.091-2.308、女性:0.996-1.639)では、その変動が大きいことが示された。

#### (2) 集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討

図2-3にリスク予測モデルにおける追跡期間とAUCによる予測能を疾患別、男女別に示した。A)心血管疾患死亡では追跡開始直後の予測能(AUC)は低かったものの、2年以降は約0.85で安定し(最大値:男性0.904(15.4年)、女性0.915(14.2年))、その傾向は男女で変わらなかった。B)脳卒中死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、2年以降は0.85-0.9で安定し(2年以降の最大値:男性0.921(15.5年)、女性0.913(2.74年))、その傾向は男女で変わらなかった。C)脳梗塞死亡では、男性では期間中上下に変動するもののAUCは0.95前後の値をとり(最大値:0.973)、女性では5年以降、0.9-0.95で安定した(5年以降の最大値:女性0.958(18.1年))。

D)脳出血死亡では、男性ではA)、B)、C)と異なりAUCが0.8前後の値をとる一方(最大値:0.877(2.32年))、女性では0.95前後の高い値を示した(最大値:0.969(8.63年))。D)心臓疾患死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、5年以降は0.85-0.9で安定した(5年以降の最大値:男性0.914(17.3年)、女性0.932(13.9年))。

総じてみると、今回検討した集団を対象としたリスク予測モデルでは、AUCでみた長期的な予測能は良好であるという結果であった。

### D. 考察

今回、EPOCH-JAPAN循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性の評価を2つの側面に注目して行った。その結果、第一の検討である、各リスク因子の期間別ハ

ハザード比の比較では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別のハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙などの有無では、期間別に大きな違いがみられた。この糖尿病、喫煙の期間別ハザード比を分析すると、ベースライン測定から期間が遠ざかるに従い、喫煙のハザード比が低減する一方、糖尿病では逆にハザード比の上昇傾向がみられていた。この傾向は禁煙の効果を示した研究と似通った傾向を示しており、糖尿病については糖尿病罹病期間と循環器疾患死亡との関連のアナロジーから考えても納得がいく結果といえる。統計的にみると、今回の解析では年齢・血圧等は連続量として取り扱ったのに対し、糖尿病、喫煙状況は二値変数として解析しており、この変数の取り扱いの違いがハザード比に現れたのかも知れない。疫学と統計学、双方の解釈を統合した検討が今後必要と思われる。

第二の検討である、リスク予測モデルの長期的予測能の検討であるが、今回は時間依存性 ROC という手法を用いて、男女別・疾患別に検討を行った。その結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、ほぼ良好な AUC の値が期間の長短によらず観察された。今回の検討はモデルを構築したデータベースと、その検証に使用したデータベースが同一（内部検証）であるため、比較的 AUC の値が大きくなったと思われる。今後、外部検証データによる、外部妥当性の検証ならびに予測能評価が必要になると思わ

れる。

#### E. 結論

EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、各リスク因子の期間別ハザード比の検討と、リスク予測モデルの長期的な予測能の検討を実施した。その結果、1) 各リスク因子における期間別ハザード比の特徴が示された、2) リスク予測モデルの長期的な予測能が性・疾患別に示された。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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

図 2-1 心血管疾患死亡における追跡期間別のハザード比（男性）

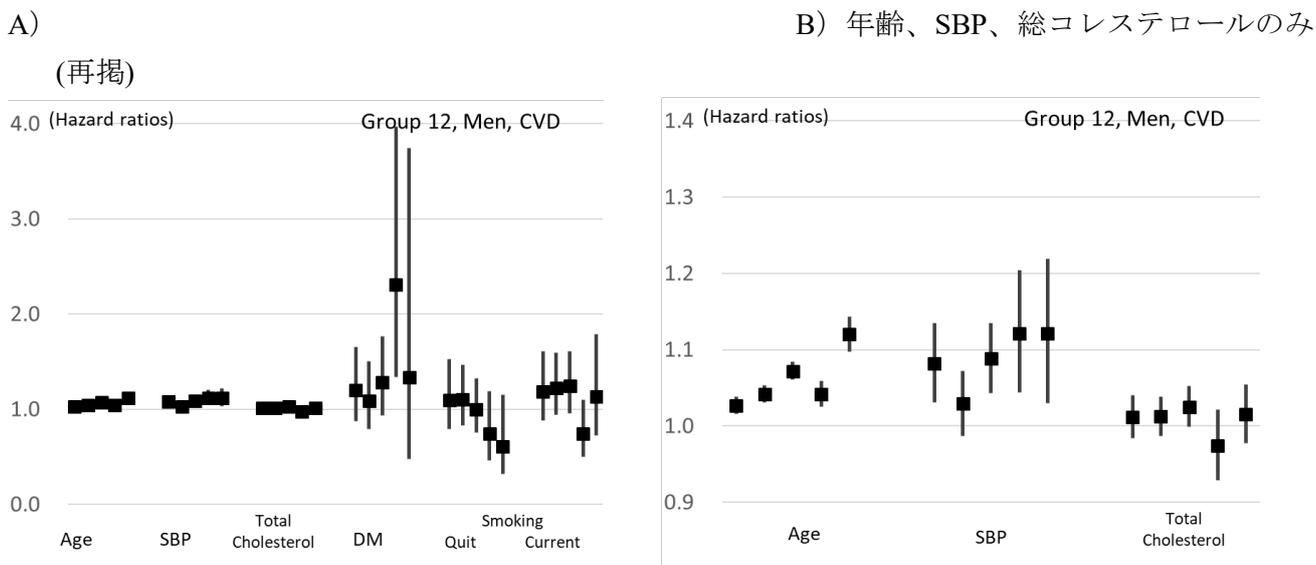
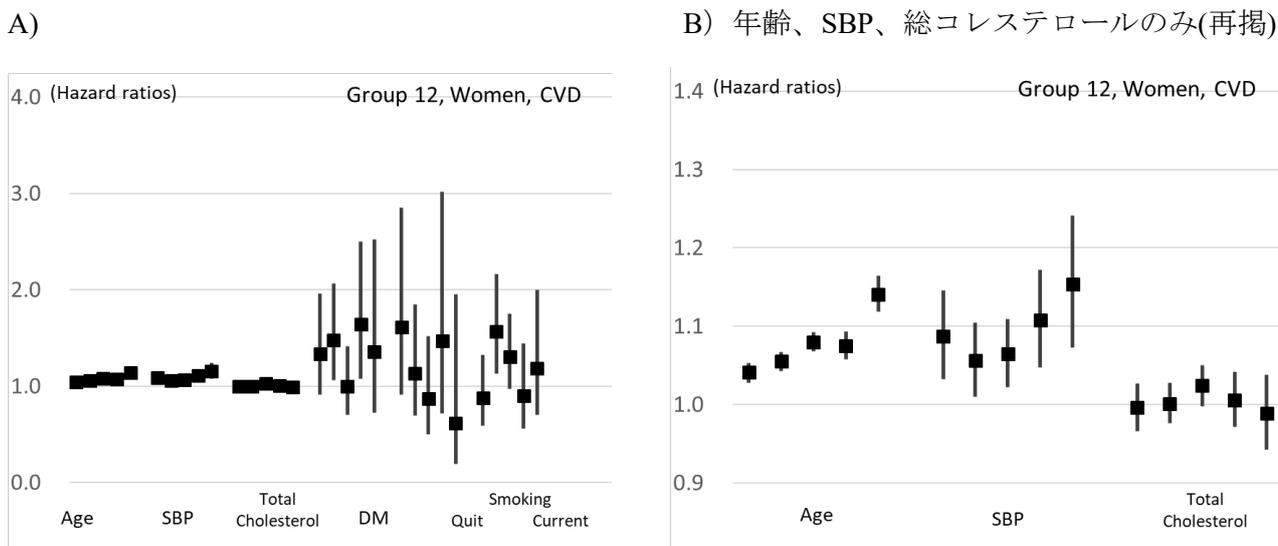


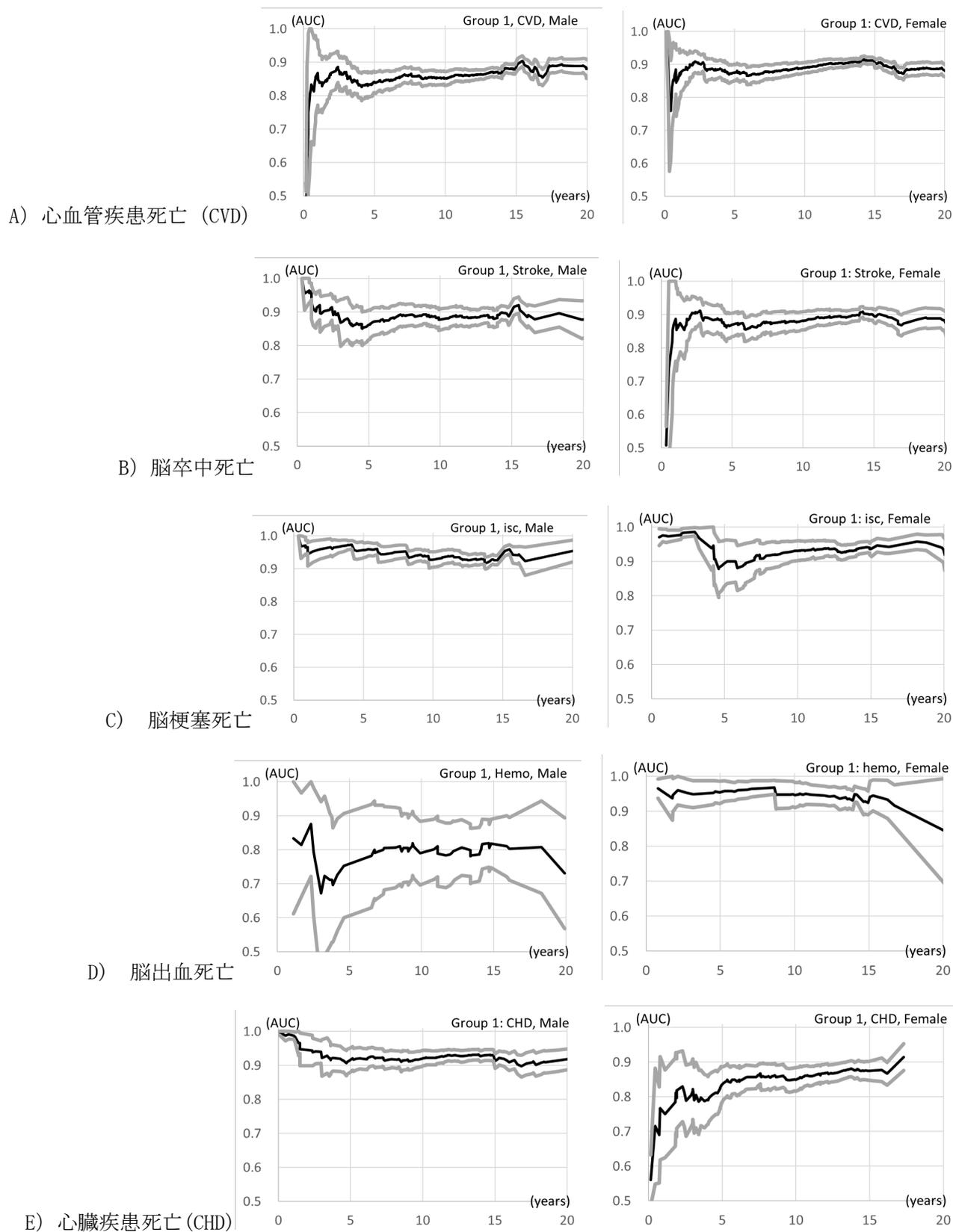
図 2-2 心血管疾患死亡における追跡期間別のハザード比(女性)



図中の英文字の項目内容は Cox 回帰モデルに投入された項目である。下記に項目名と内容を示す。  
 Age:年齢、SBP:収縮期血圧、Total Cholesterol : 総コレステロール、DM : 糖尿病の有無、Smoking Quit;  
 禁煙、Current; 現在喫煙

図中のハザード比と 95%信頼区間は上記項目のものであり、5つの追跡期間のハザード比が以下の  
 順で示されている（0年以上5年未満、5年以上10年未満、10年以上15年未満、15年以上20年未  
 満、20年以上25年未満）

図 2-3 時間依存性 ROC による、予測モデルにおける追跡期間とモデル予測能との関連



## 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) 分担研究報告書

### 3. 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

研究代表者	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	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	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
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
研究分担者	中山健夫	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野	教授
研究分担者	入江ふじこ	茨城県つくば保健所	所長
研究分担者	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座	准教授
研究分担者	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
研究分担者	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学	教授
研究分担者	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
研究分担者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学	准教授
研究分担者	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部	部長
研究分担者	八谷 寛	藤田医科大学医学部公衆衛生学	教授
研究分担者	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室	教授
研究分担者	宮本恵宏	国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター	センター長
研究分担者	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
研究分担者	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター	部長
研究協力者	大庭真梨	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	助教
研究協力者	鈴木智子	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	

#### 研究要旨

経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響を検討するために、本年は分担研究者の希望によるグループ分け、各グループでの研究テーマの立案、およびデータ統合へ向けた実施可能性に関する検討を進めた。コロナ禍の中、Zoomによる遠隔会議、メールによる討議等などにより4つの解析計画を立案した。またその中の3テーマについて、各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法により統合した。その結果、血圧グループでは収縮期血圧・拡張期血圧の5年間平均値および標準偏差の影響検討が、糖尿病グループでは5年間のHbA1c平均値の結果と単年度のみと比較検討が、脂質グループでは血清コレステロールの5年間平均値および標準偏差の影響検討が可能となった。

#### A. 研究目的

経時的リスク因子が、循環器疾患の発生

に如何なる影響を与えるか、については定

説がなく、現在欧米を中心に精力的な報告

がなされている状況である。今回、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響について検討することにした。初年度の本年は、分担研究者の希望によるグループ分けの実施と、各グループでの研究テーマの立案、およびデータ統合へ向けた実施可能性に関する検討を進めたので報告する。

## B. 研究方法

「A. 研究目的」で示したテーマを進めるにあたり、分担研究者を検討するリスク因子の種類によりグループ化し、各グループの研究テーマの論点整理と解析計画の立案を実施した。この解析計画に基づいて、各コホートにおいて解析を実施し、結果を集積・統合することで、統合解析の実施可能性について検討した。以下にその方法を具体的に記す。

### (1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

各分担研究者を対象に、経時的なリスク因子をコホートで保有するか否かに関するアンケートを2020年6月に実施した。また保有する経時データに関する詳細を調査するアンケート調査を2020年9月に実施・集計した。研究テーマ（リスク因子）の希望について2020年9月に聴取し、4つのグループを作成した。グループ内討議については、各テーマにおける論点整理と解析計画の立案についてコロナ禍であることに配慮して、Zoom および電子メールにて実施した。その結果、以下の4つのグループが構成された（敬称略）：**血圧グループ**（大久保、三浦、坂田、石川、中山、入江、西連地）、**脂質グループ**（岡村、二宮、磯）、**糖尿病グループ**（大西、櫻井、山田、八谷）、**BMIグループ**（玉腰、宮

本、辻、木山）。

### (2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

上記(1)で構成した4グループごとに、研究計画に基づきデータ解析を実施した。解析コホートとして、各分担研究者が所属するグループ内のテーマに対し、データ解析を実施することとした。データ解析を実施する際、使用する統計手法の解説およびデータ整備・解析プログラムについて、ミーティング（2020年10月22日、23日、28日）およびe-mailによるサポートを事務局により実施した。各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法を用い、中央事務局が統合した。

（倫理面への配慮）

本研究ではデータを用いないため、個人情報保護に関連する問題は生じない。「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。またEPOCH-JAPAN 全体の研究計画については慶應義塾大学、本計画の解析については東邦大学の倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

### (1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

グループ構成後、各グループでZoom（延べ回数：8回）・メール（総計：184通）を利用した会議を実施し、各リスク因子の経時的測定と循環器疾患発症との関連に関し、論点整理と解析計画の議論を行った。その結果、血圧、脂質、糖尿病、BMIグループ別に4種類の解析計画を作成した（付録1）。

### (2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

図 1-1-1 (男性) と図 1-1-2 (女性) に収縮期血圧の期間内平均・標準偏差と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。6 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 10mmHg 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.25(1.18-1.31)、女性 1.21(1.10-1.34)、脳卒中全体で男性 1.26(1.18-1.35)、女性 1.24(1.16-1.33)、脳梗塞で男性 1.28(1.17-1.40)、女性 1.25(1.13-1.38)、脳出血で男性 1.27(1.12-1.45)、女性 1.42(1.21-1.66)、心臓疾患で男性 1.23(1.13-1.34)、女性 1.21(1.15-1.28)であった。図 1-1-3 (男性) と図 1-1-4 (女性) に 5 年の期間内の標準偏差が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 1mmHg 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.01(1.00-1.02)、女性 1.01(1.00-1.02)、脳卒中全体で男性 1.02(1.00-1.04)、女性 1.01(0.99-1.02)、脳梗塞で男性 1.03(1.00-1.05)、女性 1.01(0.99-1.03)、脳出血で男性 1.01(0.97-1.05)、女性 1.01(0.97-1.05)、心臓疾患で男性 1.01(0.99-1.03)、女性 1.01(0.99-1.03)であった。

図 1-2-1 (男性) と図 1-2-2 (女性) に拡張期血圧の期間内平均・標準偏差と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。3 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 10mmHG 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.30(1.20-1.40)、女性 1.30(1.20-1.41)、脳卒中全体で男性 1.30(1.17-1.44)、女性 1.32(1.17-1.48)、脳梗塞で男性 1.24(1.08-1.43)、女性 1.44(1.18-1.74)、脳出血で男性 1.60(1.32-1.93)、女性 1.68(1.29-2.20)、心臓疾患で男性 1.39(1.22-1.59)、女性 1.21(1.02-1.44)であった。図 1-2-3 (男性) と図 1-2-4 (女性) に 5 年の期間内の標準偏差が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 1mmHg 上昇あたり)は、心血管疾患で男性

1.02(1.00-1.05)、女性 1.02(1.00-1.04)、脳卒中全体で男性 1.04(1.01-1.07)、女性 1.04(1.01-1.06)、脳梗塞で男性 1.03(1.00-1.07)、女性 1.00(0.95-1.06)、脳出血で男性 1.05(0.99-1.11)、女性 1.03(0.99-1.07)、心臓疾患で男性 1.01(0.97-1.04)、女性 1.02(0.98-1.05)であった。

図 1-3 に HbA1c の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。3 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(HbA1c 1% 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.27(1.12-1.45)、女性 1.11(0.95-1.30)、脳卒中全体で男性 1.30(1.07-1.57)、女性 1.24(1.02-1.50)、脳梗塞で男性 1.43(1.13-1.82)、女性 1.37(1.01-1.86)、脳出血で男性 0.85(0.55-1.32)、女性 1.21(0.79-1.85)、心臓疾患で男性 1.41(1.18-1.69)、女性 1.10(0.77-1.58)であった。

図 1-4 に糖尿病治療なしに限定した HbA1c の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。3 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(HbA1c 1% 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.32(1.11-1.57)、女性 1.02(0.79-1.32)、脳卒中全体で男性 1.31(1.01-1.69)、女性 1.33(0.99-1.78)、脳梗塞で男性 1.46(1.10-1.92)、女性 1.63(1.07-2.49)、脳出血で男性 1.05(0.64-1.71)、女性 1.44(0.77-2.71)、心臓疾患で男性 1.44(1.05-1.98)、女性 0.67(0.31-1.42)であった。

図 1-5 に血清総コレステロールの期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。2 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(1 mg/dl 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.02(0.97-1.07)、女性 0.95(0.92-0.99)、脳卒中全体で男性 1.04(0.97-1.11)、女性 0.93(0.88-0.98)、脳梗塞で男性 1.01(0.93-1.09)、女性

0.91(0.85-0.97)、脳出血で男性 1.11(0.96-1.30)、女性 0.92(0.82-1.03)、心臓疾患で男性 1.00(0.93-1.08)、女性 1.00(0.94-1.08)であった。

図 1-6 に BMI の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。5年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(1kg/m<sup>2</sup> 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.09(1.03-1.16)、女性 1.02(0.97-1.08)、脳卒中全体で男性 1.08(1.01-1.16)、女性 1.00(0.94-1.07)、脳梗塞で男性 0.98(0.84-1.14)、女性 1.10(1.00-1.21)、脳出血で男性 1.11(1.03-1.20)、女性 0.94(0.87-1.02)、心臓疾患で男性 1.11(0.97-1.28)、女性 1.11(0.98-1.25)であった。

#### D. 考察

今回、経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用いて、メタアナリシスの手法によるデータ統合の実施可能性について検討した。この検討では4つのグループに分かれ、各々の解析計画が立案された。また各々の計画に即したデータ解析が各コホートで実施され、中央事務局による解析結果の統合が進められた。2020年度は新型コロナウイルス感染症流行の只中にあり、研究計画の立案等の議論は対面の形で進めることが難しかった。その状況を打開するため、各分担研究者の多大な協力のもと、Zoomによる遠隔会議、メールによる活発な議論などにより短期間で解析計画を立案することができた。今度は、実際のデータ解析やデータ統合結果を確認し、フィードバックをかけることで、さらなる解析計画の精緻化が期待される。

今回、経時データを保有する分担研究者のコホートデータに対し、経時曝露に焦点をあてた解析を実施した。限られた時間の中でその結果を集積・統合することで、統合解析の実施可能性について検討した。その

結果、SBP 平均値のリスク上昇の傾向として、CVD、脳卒中全体ではコホート間でほぼ同質の傾向があった一方、脳梗塞、脳出血では一部のコホートで異質性がみられた。また女性ではイベント数少の影響で、一部のコホートで精度が低い傾向がみられた。血清総コレステロールでは、コホート数が2つと少ないものの、両コホート間で傾向の違いがみられた。今回は解析に用いるエンドポイントについて死亡・発症を問わず解析を進めたが、今後特に血清総コレステロールについては、エンドポイント種別に分けて、ハザード比を統合する必要があると思われる。糖尿病については男性ではCVDでコホート間でほぼ同質の傾向がある一方、脳卒中全体、CHDでコホート間の異質性がみられた。女性では一部コホートでイベント少のため、ハザード比が大きい傾向があり、統合ハザード比にも影響を与えていた。この点についてはコホート数を増加させることで対処できると思われる。

今回の検討はグループ内のコホート限定の結果であったが、今後の班研究として、解析コホートを増やし、統合解析を展開する予定である。その結果として安定した統合ハザード比が算出され、個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析に対する評価が可能になると思われる。

#### E. 結論

経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響を検討するために、本年は分担研究者の希望によるグループ分け、各グループでの研究テーマの立案、およびデータ統合へ向けた実施可能性に関する検討を進めた。

#### F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
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

付録1 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画

血圧グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の血圧値を用い、血圧の平均および変動プロファイル(平均および変動)と、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1995年以降に血圧測定を始めたコホートデータ

方法：1995年以降で血圧測定があった5年間(毎年健診)、もしくは6年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5年目もしくは6年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによる。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)では3回以上、6年(隔年健診)測定では2回以上測定値があった人を解析対象とする。

曝露指標として収縮期血圧の平均値(単位：10mmHg)と標準偏差(連続量)、拡張期血圧の平均値(単位：10mmHg)と標準偏差(連続量)とする。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

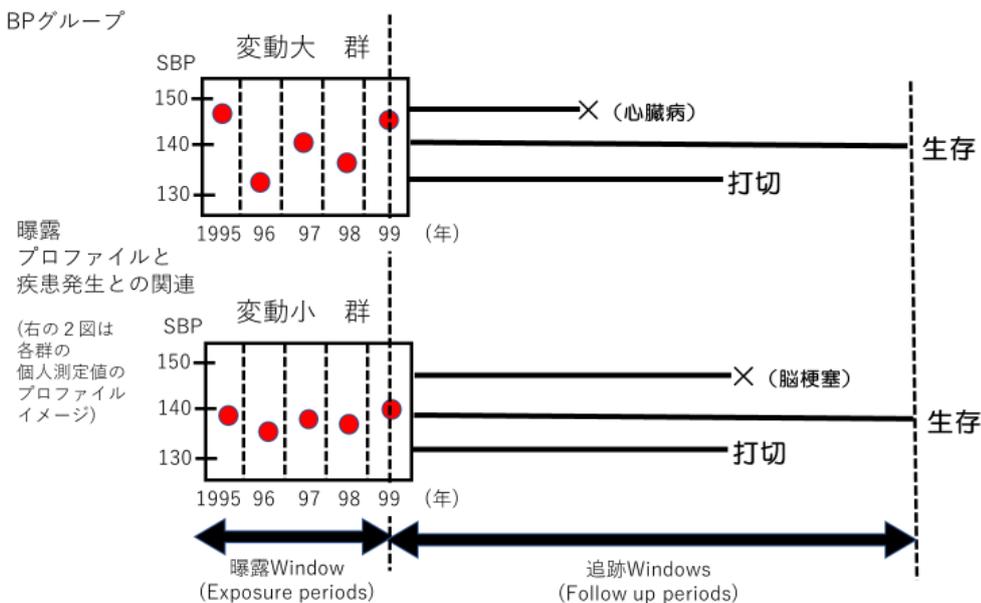
追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は少なくとも3年とする。

調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、総コレステロール、年齢、BMI、飲酒、糖尿病、および脳心血管疾患既往とする。血圧変動の解析では、収縮期血圧レベルも調整する。

層別因子：性別を層に分けた解析を実施する。

解析方法：血圧の曝露指標を要因、上記の調整因子をモデルに投入したCox回帰を実施する。なお男女別に解析を実施する。

図 解析のイメージ図(1995年が血圧測定の最初のケース)



## 脂質グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の総コレステロール、Non-HDLの値を用い、これら指標の変動プロファイル(平均、変動と最大値)と、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1990年前後またはそれ以降に総コレステロールとHDLコレステロールなど脂質指標の測定を始めたコホートデータ

方法：1990年前後またはそれ以降に総コレステロールとHDLコレステロール測定があった5年間(毎年健診)、もしくは6年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5年目もしくは6年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによるが、関連が得られる主要なアウトカムが脳卒中(脳血管疾患)や全循環器疾患(心血管疾患、CVD)ではなく、冠動脈疾患(CHD)だけになる可能性が高いので十分なアウトカムが得られる長期間が望ましい。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)では3回以上、6年(隔年健診)測定では2回以上測定値があった人を解析対象とする(理想的には3回以上であり、3回以上のN、2回以上のNの人数を検討から決定する)。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

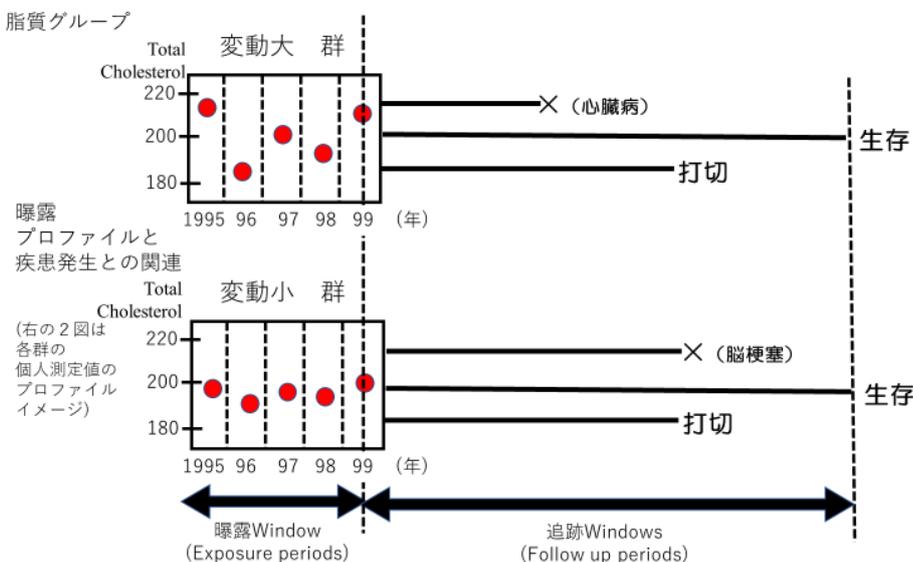
追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は問わない。

調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として年齢、喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、高血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、降圧剤の服薬)、糖尿病(定義を確認または決定)、HDLコレステロール、飲酒習慣(飲酒、禁酒、非飲酒→禁酒情報が無い場合、禁酒は非飲酒に統合し、現在飲酒と非飲酒の2カテゴリー)とする。

層別因子：性別、脂質異常症の治療中(スタチンの有無に代用)の有無を層に分けた解析を実施する。

解析方法：総コレステロール、Non-HDLのプロファイルを曝露要因、上記に示した調整因子をモデルに投入したCox回帰を実施する。なお男女別に解析を実施する。

図 解析のイメージ図(1995年が総コレステロール測定の最初のケース)



## DM グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の HbA1c 値を用い、経年的な HbA1c の曝露プロファイル(曝露の累積量)と、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1995年以降2000年前半までの期間に HbA1c 測定を始めたコホートデータ

方法：1995年以降で HbA1c 測定があった5年間(毎年健診)、もしくは6年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5年目もしくは6年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによる。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)、6年(隔年健診)測定ともに、2回以上測定値があった人を解析対象とする。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

心血管疾患 (CVD) ICD-9: 390–459, ICD-10: I00–I99

全脳卒中 ICD-9: 410–414 or 430–438, ICD-9: I20–I25 or I60–I69

脳梗塞 ICD-9: 433 or 434 or 437.8, ICD-10: I63 or I69.3

脳出血 ICD-9: :431–432; ICD-10: I61 or I69.1

冠動脈疾患 (CHD) ICD-9: 410–414; ICD-10: I20–I25

追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は問わない。

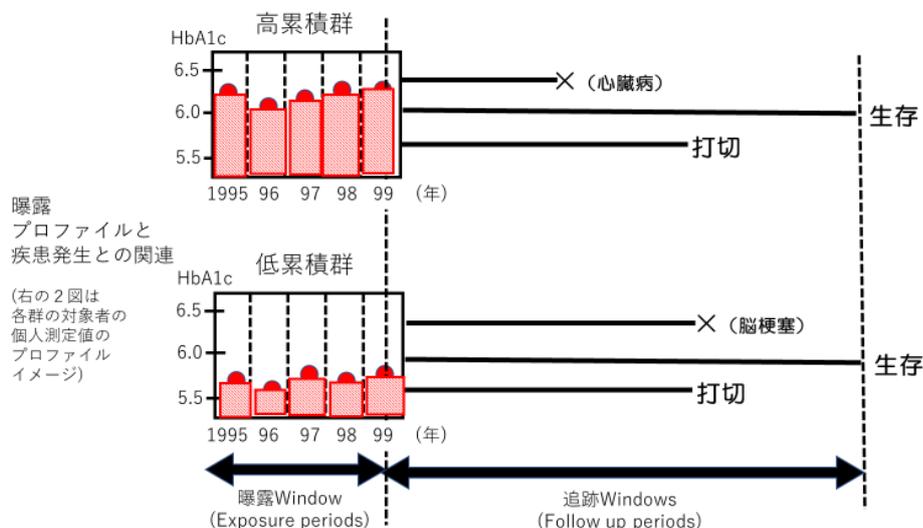
調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、収縮期血圧、総コレステロール、BMI、eGFR、年齢とする。

層別因子：性別、糖尿病治療の有無を層に分けた解析を実施する。

解析方法：HbA1c プロファイルを曝露要因、上記に示した調整因子をモデルに投入した Cox 回帰を実施する。なお男女別に解析を実施する。

なお HbA1c を一時点のみ扱った場合 (point exposure) と、5年間のプロファイルで評価した場合のハザード比での比較も合わせて実施する。

図 解析のイメージ図 (1995年が HbA1c 測定の最初のケース)



## BMI グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の体重および BMI の値を用い、体重についてはベースライン値からの変化を、BMI についてはその期間内累積を曝露とし、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1990 年前後またはそれ以降に体重および BMI(身長)の測定を始めたコホートデータ

方法：1990 年前後またはそれ以降に体重および BMI(身長)の測定があった 5 年間 (毎年健診)、もしくは 6 年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5 年目もしくは 6 年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによるが、関連が得られる主要なアウトカムが脳卒中(脳血管疾患)や全循環器疾患(心血管疾患、CVD)ではなく、冠動脈疾患(CHD)だけになる可能性が高いので十分なアウトカムが得られる長期間が望ましい。

曝露の測定回数：5 年(毎年健診)では 3 回以上、6 年(隔年健診)測定では 2 回以上測定値があった人を解析対象とする(理想的には 3 回以上であり、3 回以上の N、2 回以上の N の人数を検討から決定する)。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の 5 つとする。

追跡期間：曝露 windows (5 年間もしくは隔年の場合 6 年間)の後。追跡期間は問わない。

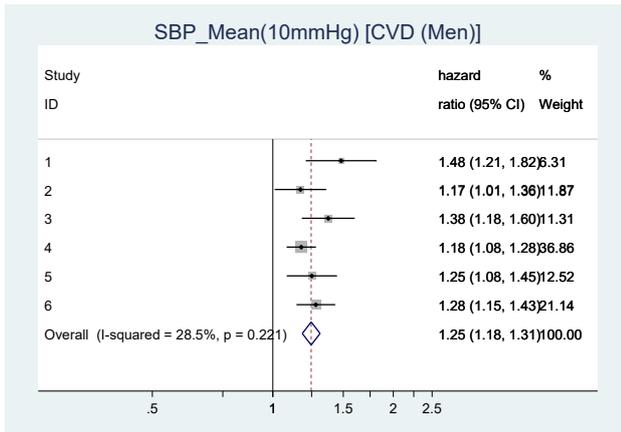
調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として年齢、喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、高血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、降圧剤の服薬)、糖尿病(定義を確認または決定)、HDL コレステロール、飲酒習慣(飲酒、禁酒、非飲酒→禁酒情報が無い場合、禁酒は非飲酒に統合し、現在飲酒と非飲酒の 2 カテゴリー)とする。

層別因子：性別、年齢、喫煙習慣(非喫煙、禁煙、喫煙)を層に分けた解析を実施する。

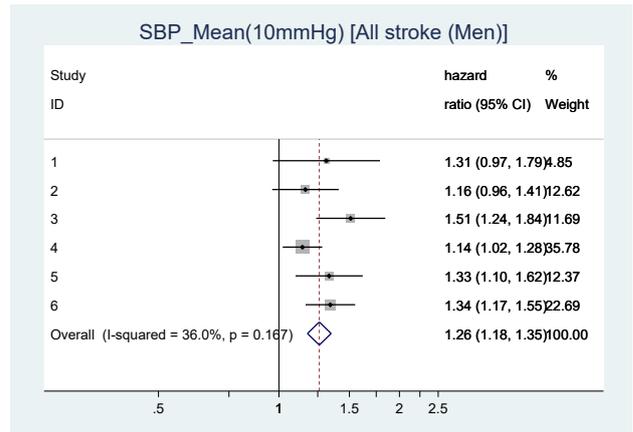
解析方法：体重の変化量・BMI・腹囲の期間内平均、1 年おき 3 回の BMI の変化(18.5kg/m<sup>2</sup>未満、18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>、25 kg/m<sup>2</sup>以上の組み合わせ、計 27 パターン)を曝露要因、上記に示した調整因子をモデルに投入した Cox 回帰(Model1 から Model3 まで)を実施する。なお男女別に解析を実施し、それぞれ年齢別(40-64 歳、65 歳以上)、喫煙習慣別(非喫煙、過去喫煙、喫煙)の解析も実施する(層別化する場合、年齢以外の層別因子は調整因子から外す)。

- Model1：年齢
- Model2：年齢・喫煙
- Model3：年齢・喫煙・飲酒・高血圧・糖尿病・HDL コレステロール

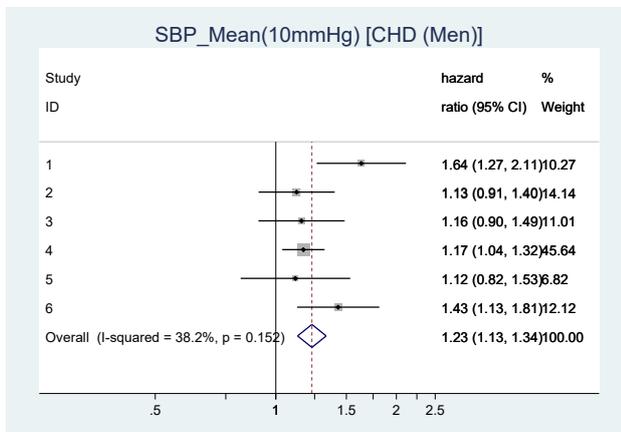
### CVD



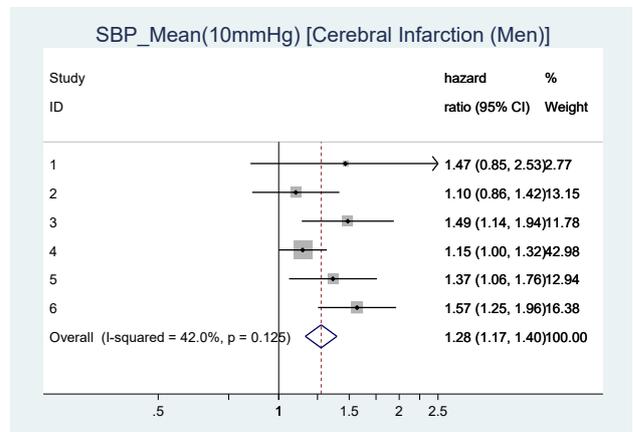
### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞



### 脳出血

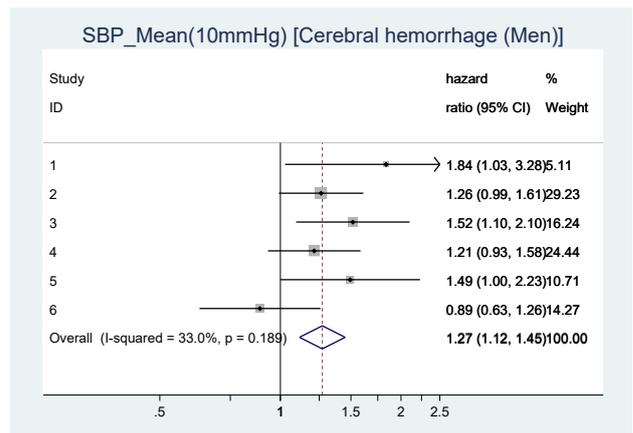
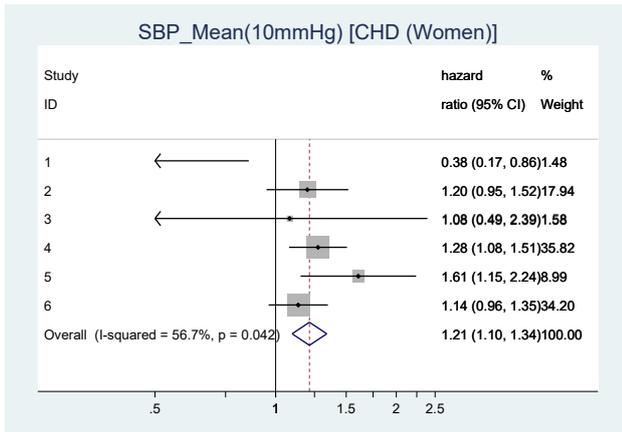


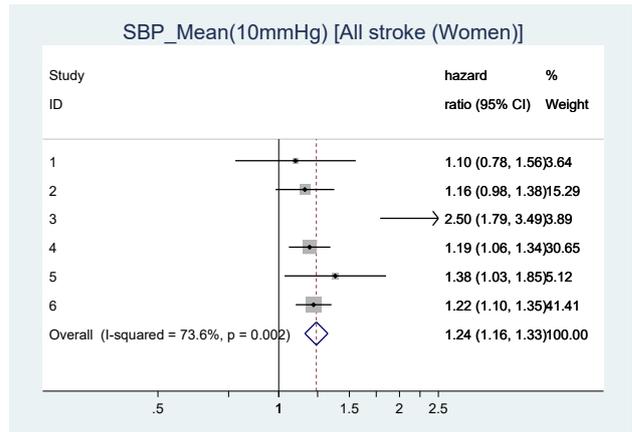
図 1-1-1 収縮期血圧(SBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上: CVD、左中: CHD、右上: 脳卒中、右中: 脳梗塞、右下: 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

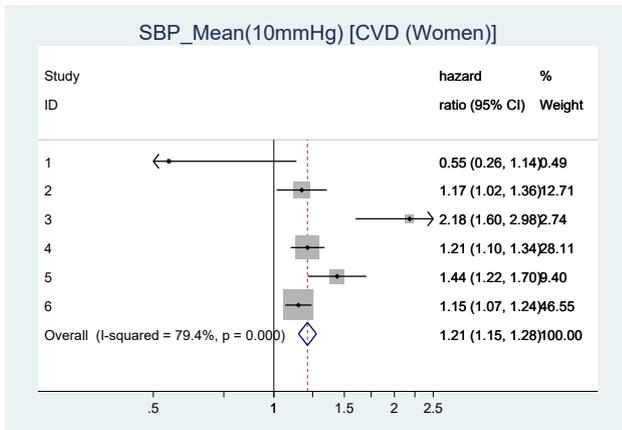
### CVD



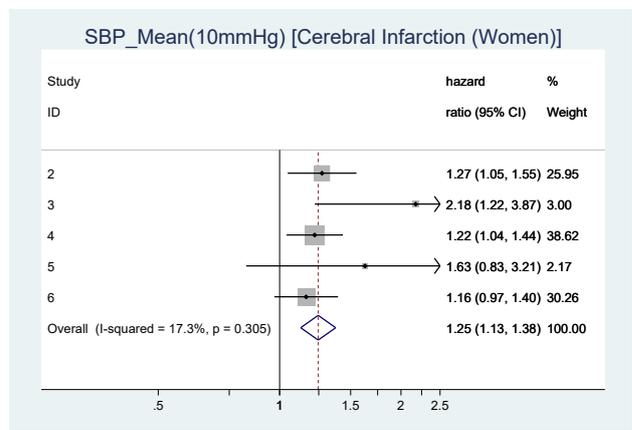
### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞



### 脳出血

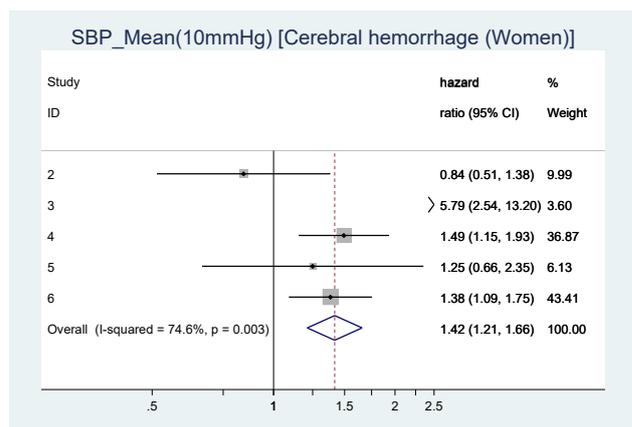
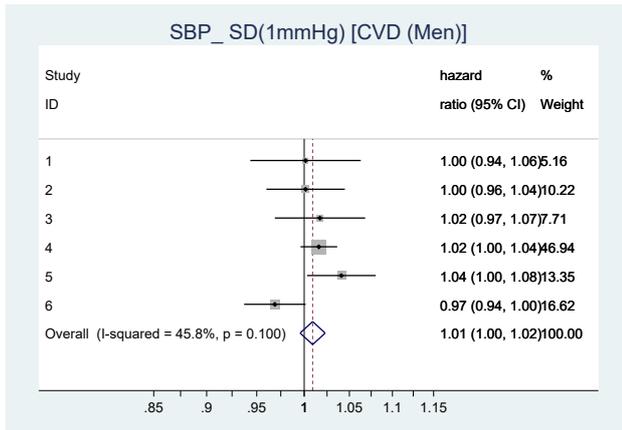


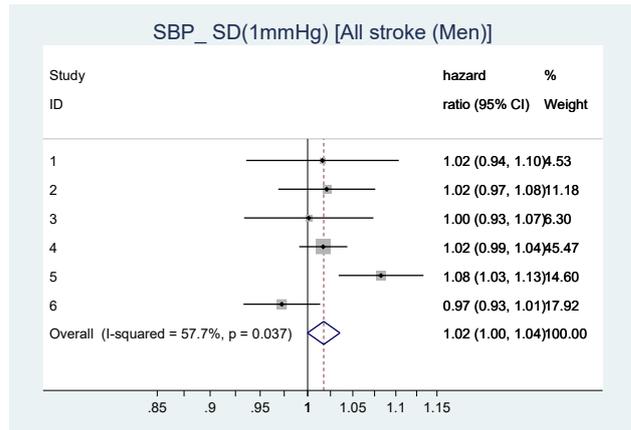
図 1-1-2 収縮期血圧(SBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

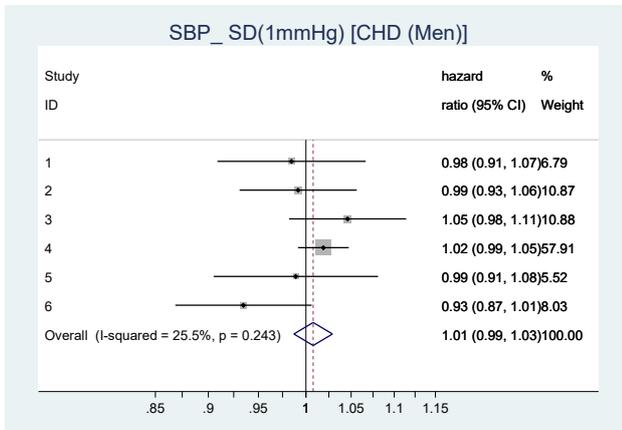
### CVD



### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞

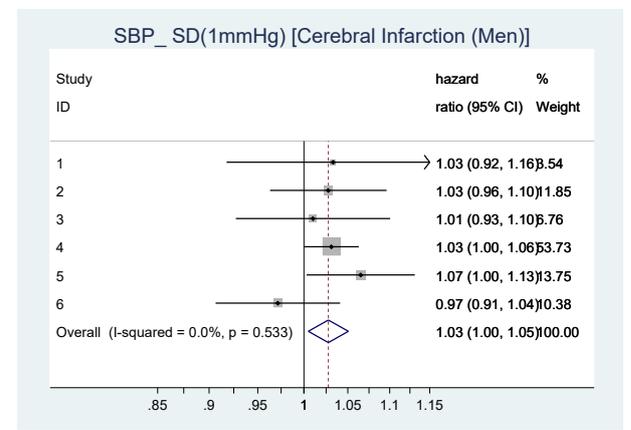
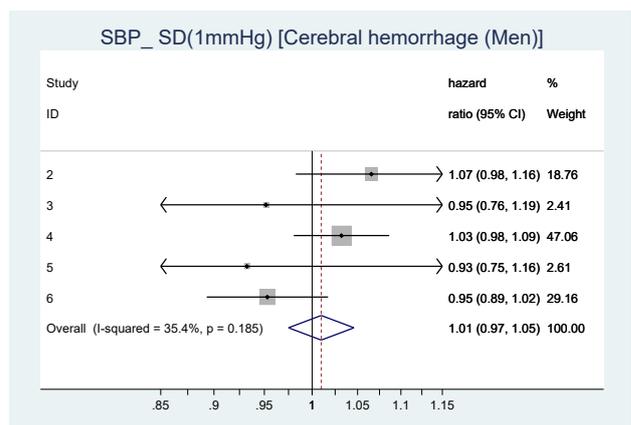


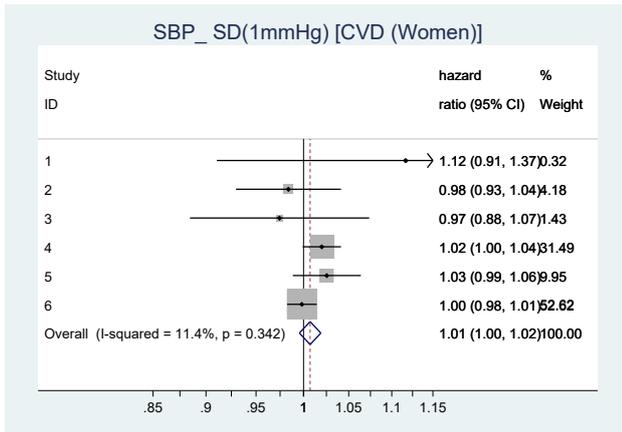
図 1-1-3 収縮期血圧(SBP)の SD1mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

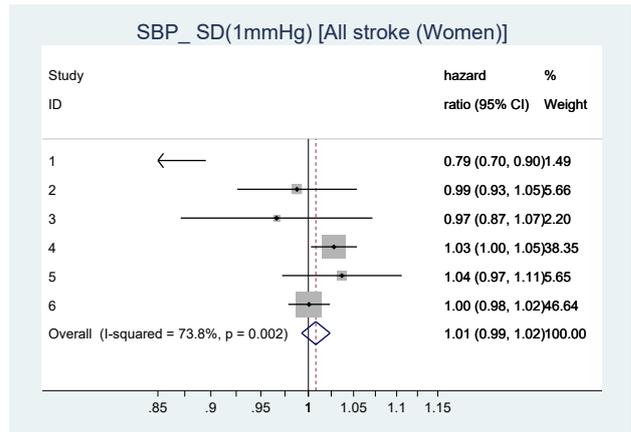
### 脳出血



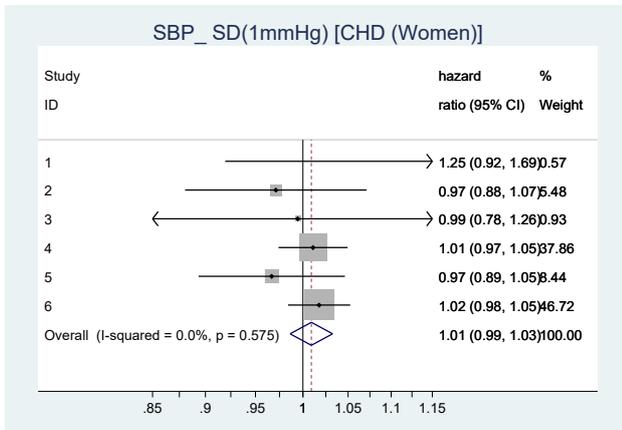
### CVD



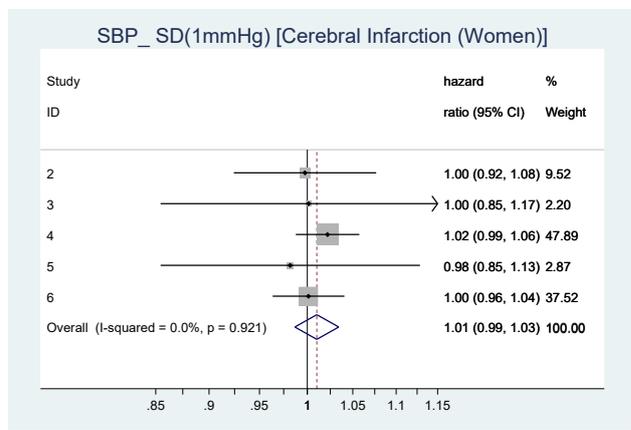
### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞



### 脳出血

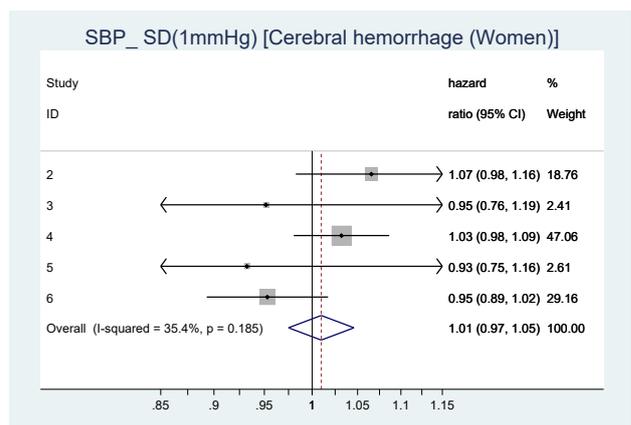
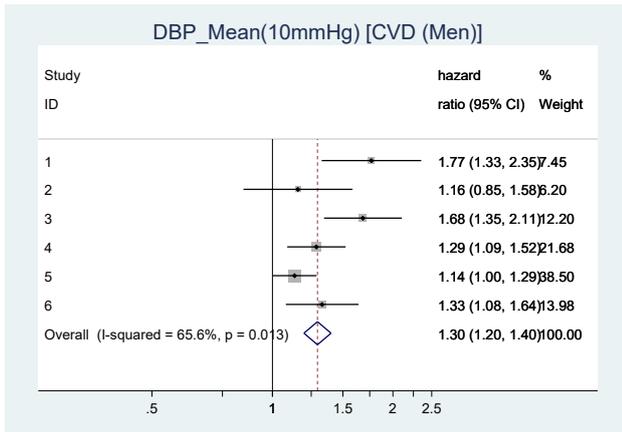


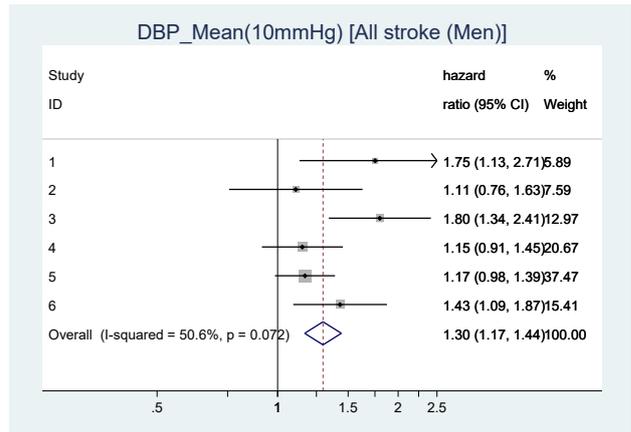
図 1-1-4 収縮期血圧(SBP)の SD1mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

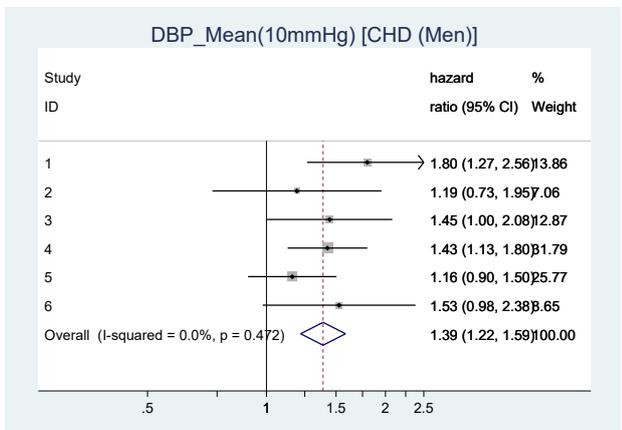
### CVD



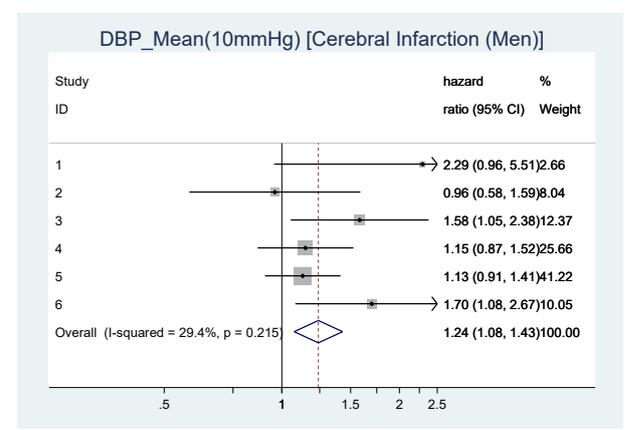
### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞



### 脳出血

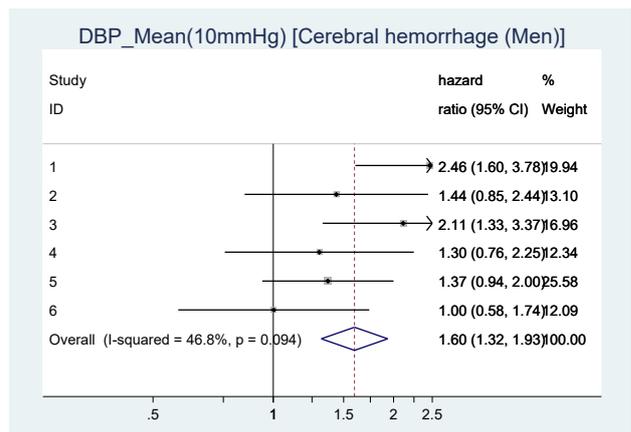
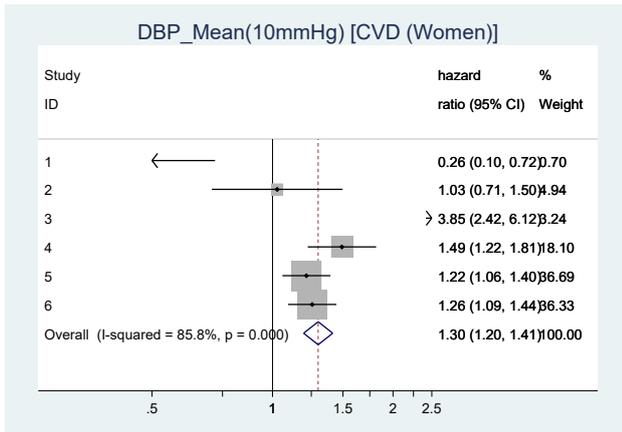


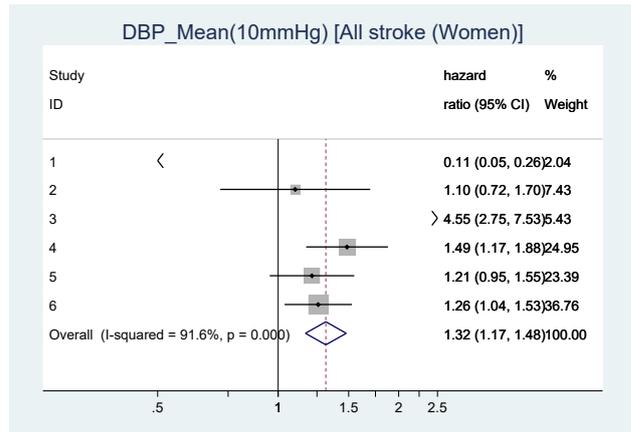
図 1-2-1 拡張期血圧(DBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

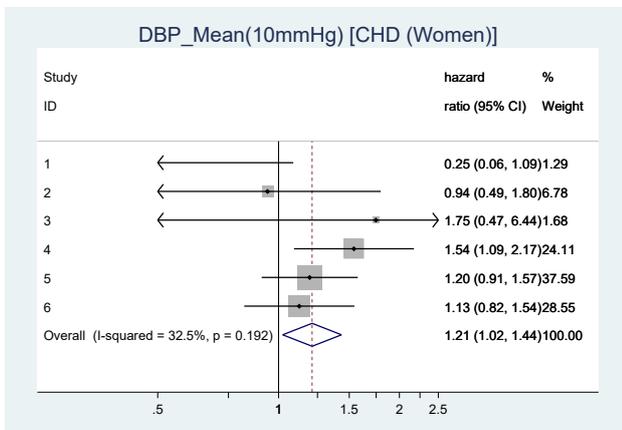
### CVD



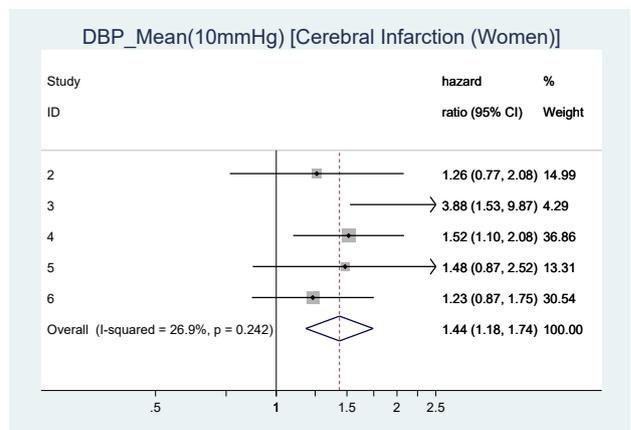
### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞



### 脳出血

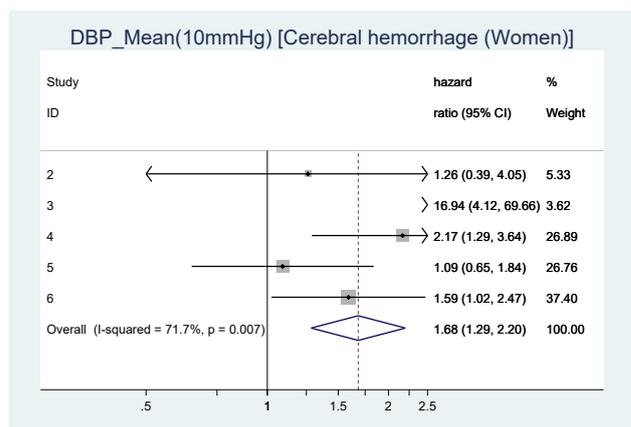
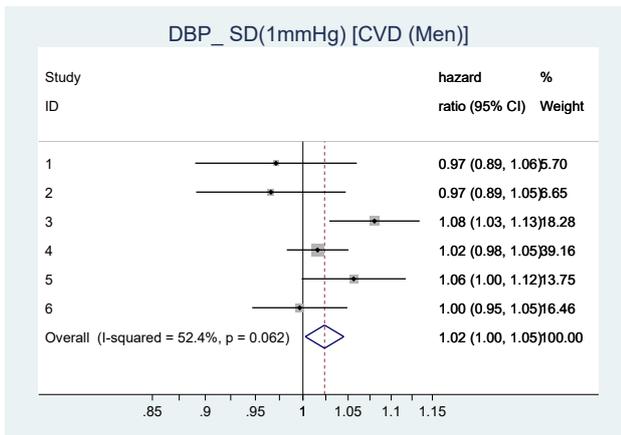


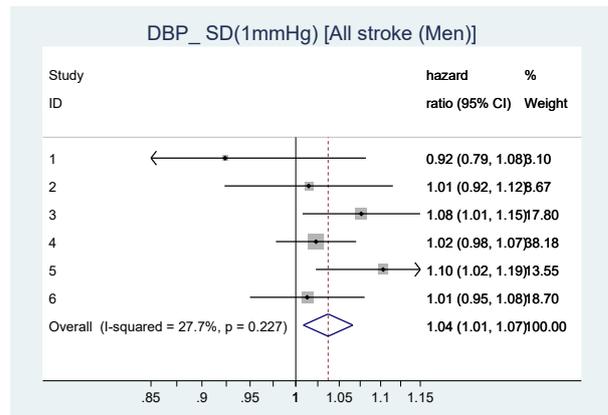
図 1-2-2 拡張期血圧(DBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

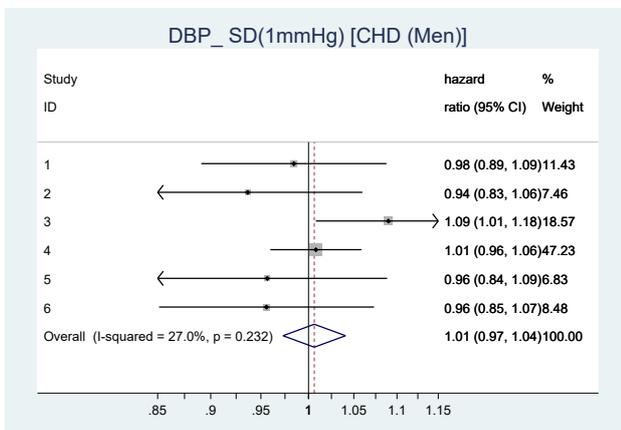
## CVD



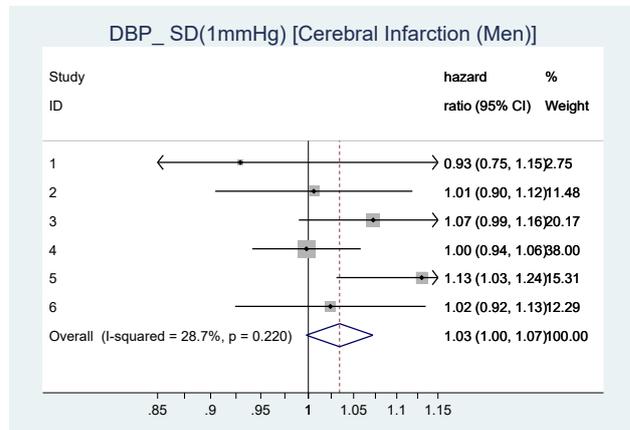
## 脳卒中全体



## CHD



## 脳梗塞



## 脳出血

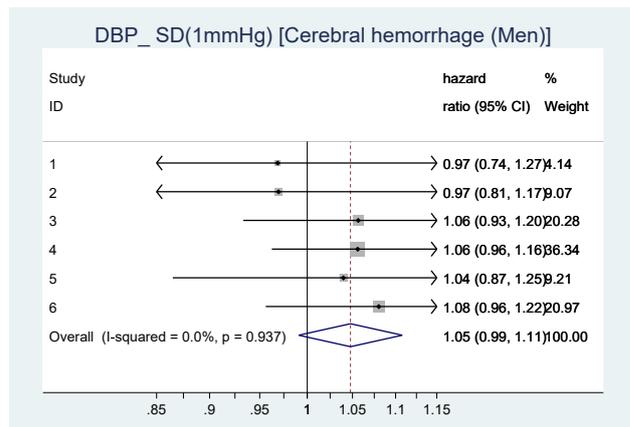
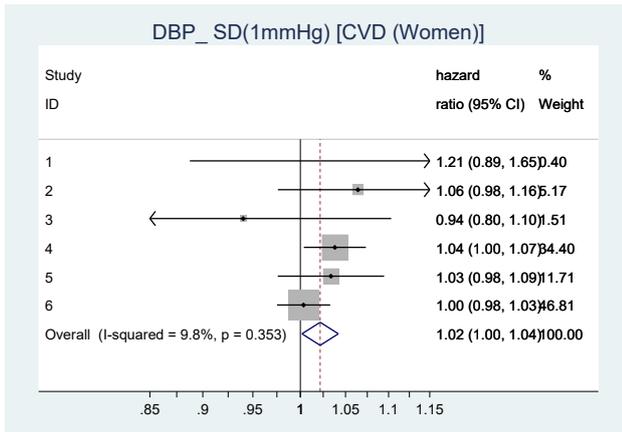


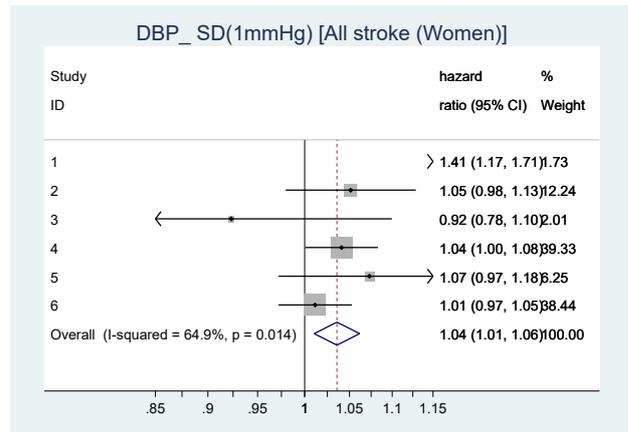
図 1-2-3 拡張期血圧(DBP)のSD1mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上: CVD、左中: CHD、右上: 脳卒中、右中: 脳梗塞、右下: 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

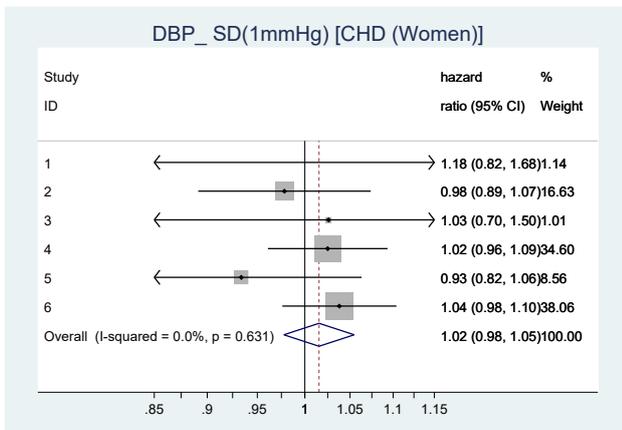
### CVD



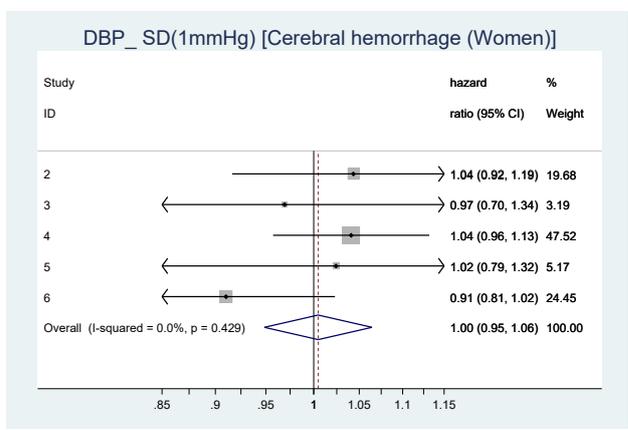
### 脳卒中全体



### CHD



### 脳梗塞



### 脳出血

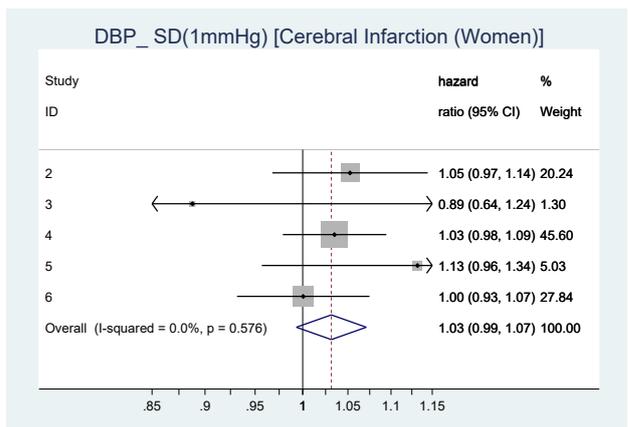


図 1-2-4 拡張期血圧(DBP)のSD1mmHg上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上: CVD、左中: CHD、右上: 脳卒中、右中: 脳梗塞、右下: 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

図 1-3 HbA1c の期間内平均と循環器疾患発症との関連

A) 男性

B) 女性

全体

糖尿病治療なし

全体

糖尿病治療なし

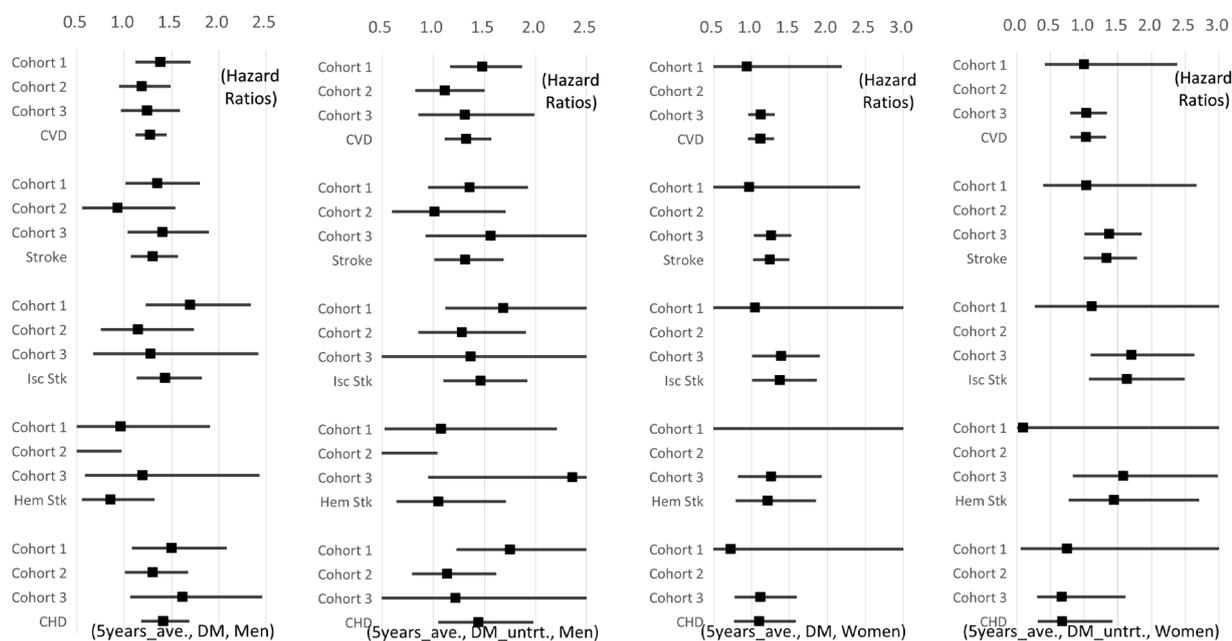


図 1-4 HbA1c 単年値と循環器疾患発症との関連

A) 男性

B) 女性

全体

糖尿病治療なし

全体

糖尿病治療なし

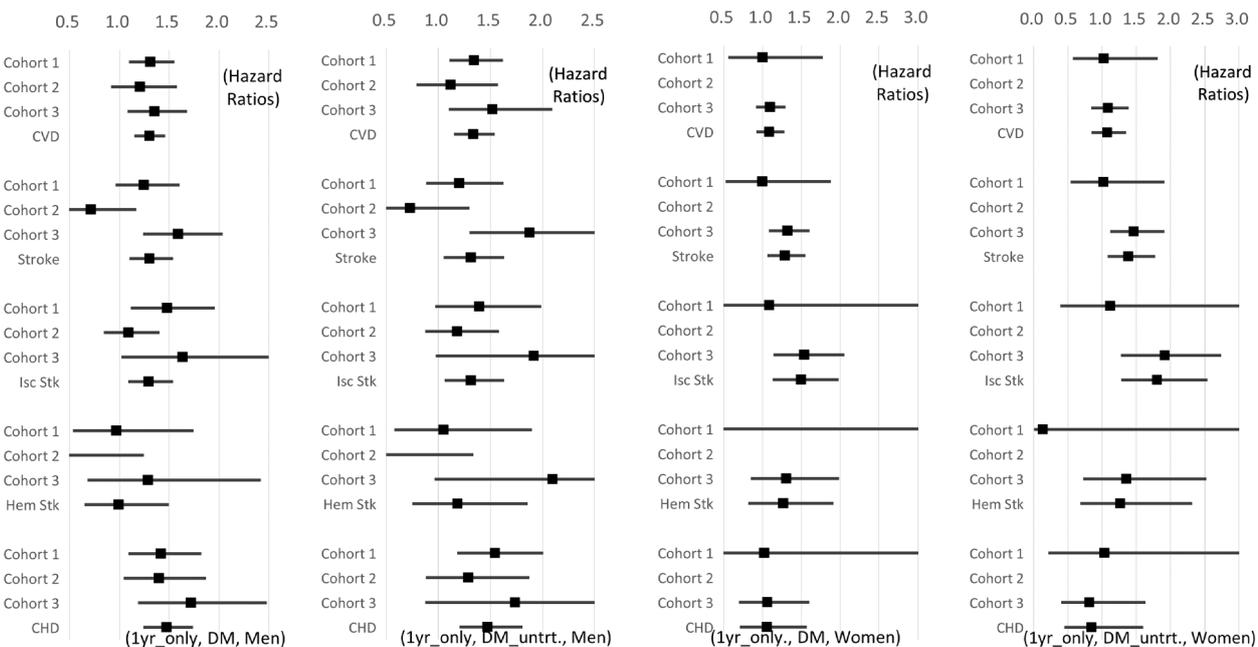


図 1-5 血清総コレステロールの期間内平均・標準偏差と循環器疾患発症・死亡との関連

A) 平均 (男性)      B) 標準偏差 (男性)      C) 平均 (女性)      D) 標準偏差 (女性)

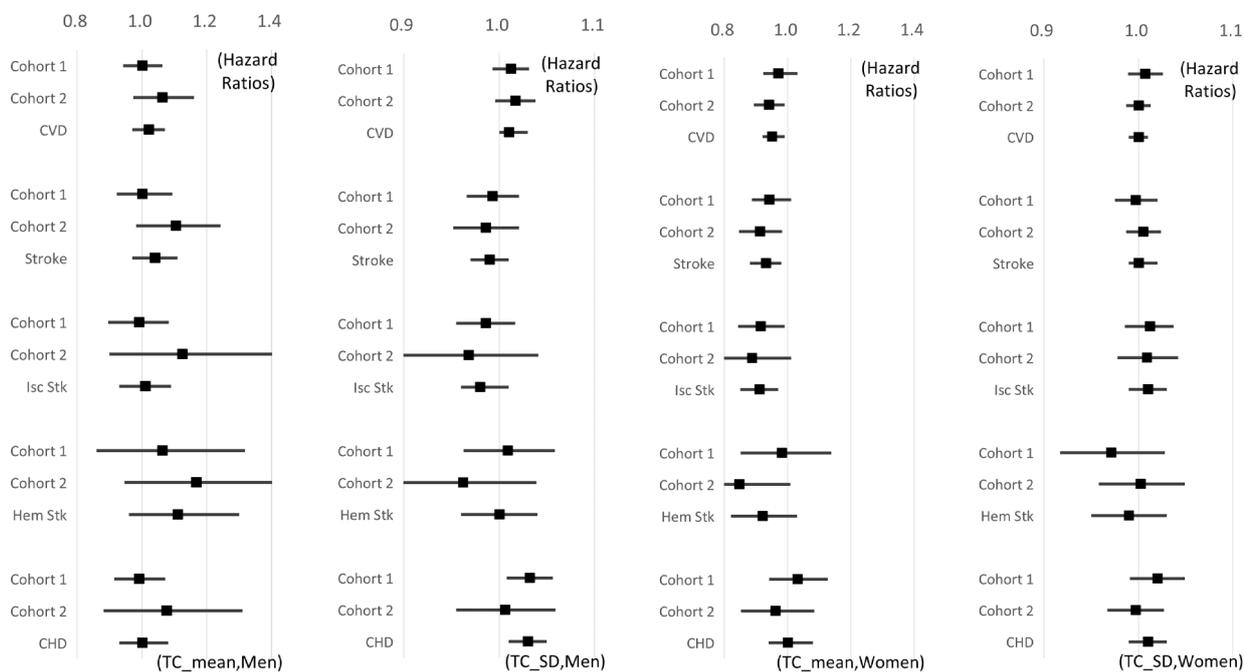
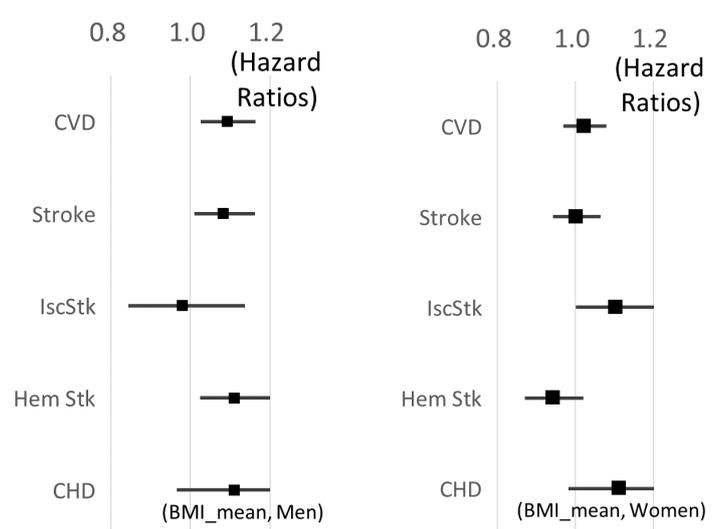


図 1-6 Body Mass Index の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連

A) 平均 (男性)      B) 平均 (女性)



令和2年度 厚生労働科学研究費 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リスクの評価ツールの  
開発及び臨床応用のための研究 (20FA0201)

4. 分担研究名 複数回測定された危険因子(経時曝露)を用いたデータ解析法の整理

研究協力者 大庭 真梨 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野  
研究代表者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

本報告では、経時曝露をアウトカムモデルで用いる際に想起される種々な作業仮説を取り上げ解説するとともに、対象集団と追跡期間、調整因子の取り扱いについて、経時曝露として血圧に関する文献を通じて整理、考察を行った。経時曝露のモデル化として以下の7つがあった：(1)不変の特性値が存在すると考える、(2)変動全てに着目する、(3)変動の特徴量を抽出する、(4)効果の蓄積を仮定する、(5)短期的な影響のみに着目する、(6)バラツキの幅に着目する、(7)変化をグループ化する。モデル化にともなって、対象集団の設定、交絡調整については研究の特性に応じて異なっていたが、経時曝露の活用においては精緻な仮説であるほど、経時曝露のモデル化や対象集団の設定が具体化しやすい傾向があった。

経時曝露を用いる疫学研究ではデザイン上の論点が幅広く存在すること、作業仮説の明確化により、経時曝露に対するモデルや解析対象集団の設定が具体化されることが示された。

A. 目的

通常のコホート研究では、ベースライン時の測定値を元に曝露・非曝露が規定され、その後のアウトカムとの関連が評価されている。一方で、対象者の測定値の経時的な増加・減少といった推移・変動を動的な特徴として把握し、その後のアウトカムとの関連を評価するアイデアもあり、統計的にみると、より多い情報下における関連検討といった長所を有している。

本検討では、循環器疫学において経時測定曝露因子(以下、経時曝露)、特に血圧に焦点をあてた研究を収集・検討し、研究方法の要点を整理、考察したので報告する。

B. 研究方法

海外主要学術雑誌に掲載され、デザイン、解析手法、方法の考察等が記載されていた、以下の8報(Rothwell, et al. 2010, Hata, et al. 2013, Ohkuma et al. 2017, Allen, et al. 2012, Paige et al. 2017, Ma, et al. 2019, Petruski-Ivleva, et al.2016, Li 2017) についてまとめた後、経時曝露に対する捉え方、解析対象集団の設定、経時曝露以外の変数の取り扱いについて整理する

C. 研究結果

初めに、今回取り上げた論文について、疫学方法論の視点から、使用された方法について説明する。次に経時曝露に対する捉え方について整理した後、解析対象集団の設定、アウトカム・調整因子など経時曝露

以外の変数の取り扱い、利点について説明する。

Roswell PM et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905.

Rothwell(2010)は英国の高血圧患者を対象としたランダム化比較試験と3つのコホート研究において、3~6か月間隔で約2年間測定された血圧や心拍数を経時曝露とした。経時曝露を平均値、最高値、および変動の指標 (Visit-to- Visit variability (VVV)、具体的には標準偏差(SD)、変動係数(CV)、平均と相関のない変動(VIM)) にまとめた。アウトカムは脳卒中、心血管疾患発症であった。

Hata J et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128:1325–1334.

Hata(2013)は二型糖尿病患者を対象とした降圧薬ランダム化比較試験において、2年間7回の経時測定した収縮期血圧 (SBP) を経時曝露とした。経時曝露はSBPのVVVと最高値として要約し、血管合併症発生のハザード比 (HR) を評価した。

Ohkuma T et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension*. 2017;70:461–468.

Ohkuma(2017)もHata(2013)と同じ経時曝露を

扱った。同じ対象集団の追跡コホート(7.6年間)において複合アウトカム(大血管イベント、腎障害または死亡)までの時間の予測モデルを構築し、経時曝露を用いることによる予測性能の改善を評価した。

Allen N et al. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation*. 2012;125:37–44.

Allen (2012)は米国の17コホート統合研究データにおいて、基準年齢55歳の生涯リスクを計算した。基準年齢と10年前の2時点で血圧を3カテゴリ化し(SBP/DBP: 正常<120/<80、やや高血圧120-139/80-89、高血圧140≤/90≤または治療)、組み合わせたグループごとに心臓疾患発症と脳卒中発症の生涯リスク評価を行った。

Paige E et al. Use of Repeated Blood Pressure and Cholesterol Measurements to Improve Cardiovascular Disease Risk Prediction: An Individual-Participant-Data Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186:899–907.

Paige(2017)は米国38コホートの統合解析においてCVD発症をアウトカムとした予測モデルを作成し、予測性能を評価した。経時曝露はSBP、総コレステロール、HDLコレステロールであった。測定値が1回のみを対象者も検討に含めた。予測モデルの予測期間は5年とし、最終追跡日の5年前までを曝露測定期間とし、2~3年であった。ベースライン値のみのモデル、経時曝露の平均値を用いたモデル、経時曝露の切片と

傾きを使ったモデルの予測性能を比較した。

Ma L et al. Associations of blood pressure categories according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline and long-term blood pressure change with incident cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of Hypertension*. 2019;37:2007–2014.

Ma(2019)は4万人の中国の退職者コホートにおいて、2008年と2013年に測定した2つの血圧値を米国心臓協会と米国心臓病学会の2017年基準値を参考に、それぞれ3カテゴリ化（SBP/DBP：<130/<80、130–139/80–89、140≤/90≤または治療）した。2時点の組み合わせ9グループで、3年間追跡した心臓疾患および脳卒中を含むCVD発症との関係性を評価した。

Petruski-Ivleva N et al. Longitudinal Patterns of Change in Systolic Blood Pressure and Incidence of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2016;67:1150-1156.

Petruski-Ivleva (2016)は米国の動脈硬化コホート研究において約9年間4回の収縮期血圧の推移を6つの軌跡グループに分類し、追跡期間(中央値13年)の心臓疾患発症、心不全発症、脳卒中発症、CVD死亡のリスク比をグループ間で比較した。

Li W et al. Blood Pressure Trajectories and the Risk of Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction: A Prospective Study. *Hypertension*.

2017;70:508-514.

Li (2017)は中国の地域住民の前向きコホート研究において2006,2008,2010年の収縮期血圧値を5つの軌跡グループに分類し、その後2014年までの脳内出血発症および脳梗塞発症のHRを推定した。

## 1. 経時曝露に対する捉え方

曝露因子の経時データの特徴をどう考えるか（捉えるか）により、使用する統計モデルが決定する。本節では、はじめにベースライン値のみを用いた疫学研究について説明する。次に経時曝露の捉え方について、その特徴に即して説明する。

### (1) ベースライン時の測定値のみ

従来のベースライン値のみを利用した疫学研究では、各個人の曝露因子の値は変化しないと仮定している。この不変の値を研究に参加した人をそれぞれ1回測定し、連続量として1単位あたりのアウトカムの差を評価する。もしくは分類して群間比較などに用いる。

注目する曝露以外の危険因子を無視して、アウトカムYが連続値のとき、曝露測定値をX、誤差をe、切片を $\beta_0$ 、曝露測定値の回帰係数を $\beta_1$ でモデルを表すと以下のようになる。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + e \quad (1)$$

### (2) 個々の測定値に注目する

個人内で曝露状態が変動しており、その変動自体が何らかの形でアウトカムと関連すると仮定すると、様々なアプローチが考えられる。もっとも単純な方法として、全ての測定値を各々説明変数として統計モデ

ルに入れる方法が考えられる。式(1)と同じ状況下で、個々に測定値を入れた回帰モデルは以下のとおりである。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + e \quad (2)$$

ここで  $X_1$  はベースライン測定値、 $X_2$  は 2 回目の測定値、と続く経時測定された曝露の値である。ただ現実的には、時間的に近接する測定値の係数同士は相関が高いことが多く、必ずしも本モデルから、解釈可能な結果を生じない、推定誤差が大きくなるなどの問題がある。また、曝露がアウトカムの変化プロセスの一部を反映している場合、変化に時間的に近い、つまり時間的に新しい測定値ほど回帰係数が大きくなる可能性も考えられるため、どの時点の測定値をモデルに加えるか、解釈の整理が必要である。

推定の安定性の確保や、研究目的の要請により、上記モデルを拡張したものに distributed lag model(DLM)があり、環境疫学で使われている。DLM はある 1 日の曝露の効果が、その数日後から発現し一定期間に広がる(distributed lag)というアイデアを統計モデルとして表現した手法である。具体的には、日毎のアウトカム( $Y_t$ )に対し、当日( $t$ )と当日から遡った  $Q$  日間の曝露を説明変数とした、以下の回帰モデルを用いる。

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_t + \beta_2 X_{t+1} + \dots + \beta_{1+Q} X_{t+Q} + e_t \quad (3)$$

連続する  $Q+1$  日分の回帰係数は相関が高く精度が悪いため、 $Q+1$  個の回帰係数同士 ( $\beta_1 \sim \beta_{1+Q}$ ) に関数形を与えて制約を課すことが多く、多項式や 3 次平滑化関数な

どへ変形される。その結果、曝露効果が経時的に増減する様子が曲線として推定される (Schwartz 2000)。

### (3) 変動の特徴量を抽出する

経時曝露の変動に関しては、個人内の誤差変動が含まれるので、経時的に測定された個々の値ではなく、経時的な値の持つ特徴 (以下特徴量) を抽出し、統計モデルに投入する方法は自然だといえる。例として経時的な値の中の最悪値を操作的に定義し、その値に注目した解析がある。Rothwell らのグループ (Rothwell 2010, Hata 2013, Ohkuma 2017) は、収縮期血圧の最悪値 (複数測定値の中の最大値) が、脳卒中発生と関連したと報告している。

血圧の推移自体に関心がある場合には、個人ごとに経時曝露を時間に回帰し、その切片と傾きを抽出して、予測モデルに投入することもある。Paige (2017) は変量効果モデルを用いてこれを行い、収縮期血圧の傾きはアウトカムと関連が乏しいこと、総コレステロールの傾きはリスク増加、HDL コレステロールの傾きはリスク低下と関連することを報告している。

### (4) 曝露の蓄積に注目する

高血圧や高脂血症は、その状態が長期間持続した場合に、そうでないときに比べ、動脈硬化の進展など血管への影響が大きく、このことが循環器疾患を引き起こすと考えられている。これを踏まえ、血圧や脂質検査値の経時曝露において一定期間の累積値もしくは一定期間の平均値 (累積÷時間) を用いて、アウトカムとの関連を検討するという考え方があ

Paige (2017) は複数回測定した収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロールに関して、ベースライン値の CVD 発症のハザード比と累積平均値の CVD 発症のハザード比を比較し、累積平均値のハザード比がわずかに大きかったことを報告した。なおこれは、曝露の蓄積の影響とも、複数回測定の平均値を用いたことで長期的な影響の希薄化を改善したとも読み取れる結果である。

### (5) 短期的な影響に注目する

曝露測定値と、測定時点から比較的短期間に発生するイベントとの関連を検討したい場合には、Cox 回帰モデルにおける時間依存性共変量の適用が考えられる。Cox 回帰モデルでは、集団内でイベントが起きるたびに「その時点の生存者のなかでイベントが起きる確率」を扱う。この確率に寄与するのが個人の説明変数で、一般的にはベースライン測定値が用いられる。時間依存性共変量の方法では、誰かのイベントが起きるたび、その時点で生存している全対象者について、その時点か直前の曝露測定値を使う。そうすることで、時間的に最も近い過去の曝露測定値との関係が評価される。即時的な効果の検討に向いていることに加え、この方法を用いると、観察期間を曝露測定期間と追跡期間に分割したり、ベースライン時点を設定しなおす必要がない利点をもつ。

時間依存性共変量では上記の利点がある一方で、曝露が内部発生的因子 (endogenetic factor) の場合は注意が必要である。アウトカムが死亡で曝露が検査値の場合、「測定できた時点で本人は生存している」ので、検

査値が測定された瞬間のイベントは起こりえない。言い換えるとイベントが起こらなければ測定でき、イベントが起きたら測定不能 (またゼロ) という、結果によって曝露の値が決まる状況になりかねず、回帰モデルとしては不適切な状況である、という見解も存在する (Kalbfleisch 2002)。曝露因子が外部発生的因子 (exogenetic factor) である研究に適しており、大気汚染やアレルギーなどの環境因子の影響の検討の事例がある。内部発生的因子に適用する場合には、アウトカム発生直前の一定期間における測定値は使わない等の工夫が必要であろう。

### (6) バラツキの幅に注目する

複数回測定した値の変動 (VVV) の研究は Rothwell の報告を端緒に、盛んに行われている。VVV は標準偏差や変動係数、平均と独立な変動 (variation independent of the mean, VIM) に要約される。

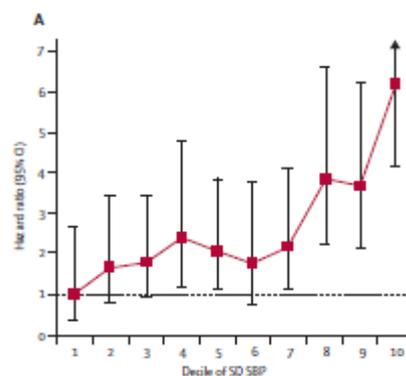


図 1. 収縮期血圧の標準偏差 (10 分位) の最低グループをリファレンスにした脳卒中のハザード比 (Rothwell 2010 Figure1A より転載)

Rothwell 2010 の報告では SBP の標準偏差は脳卒中と関連し、変動係数や VIM も似た結果を示した (図 1, Rothwell 2010

Figure1A より転載)。他の研究でも (Hata et al. 2013, Ohkuma et al. 2017) SBP の標準偏差が量反応的な HR を示している。

最近の VVV に関するメタアナリシスでは、研究数が少なく結果は限定的であるとしながらも、心臓疾患や脳卒中、標準偏差 1 mmHg につき CVD 死亡に対し 1.1 倍との報告や (Tai 2014)、5mmHg あたりの HR として脳卒中発生 1.17 倍、心臓疾患発症 1.27 倍、CVD 死亡 1.22 倍といった報告 (Daiz 2014) がある。

### (7) 変化をグループ化する

これまでの検討では、個々人の経時曝露を用い、曝露状態の定義をしていた。このアプローチとは若干異なる方法として、経時曝露情報のパターンから、対象者をグループ分けし比較する方法がある。

Ma (2019)は、4 万人の中国の退職者コホートにおいて、2 回の血圧測定値を米国のガイドラインに基づき 3 分類し、対象者を 3 カテゴリ×3 カテゴリ=9 グループに

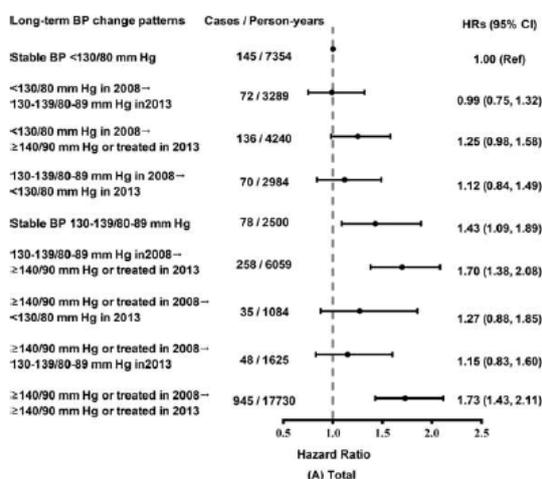


図 2. 5 年間の変化グループ別 CVD のハザード比 (Ma 2019 Figure3 より転載)

分け、その後 3 年の CVD のハザード比を調べた。(図 2. Ma2019 Figure3 より転載)。さらにこのグループ間比較を年齢別に行い、60 歳以上の層で HR が 1 から離れるという結果を報告した。

また、5 年間の血圧変化量を -15 未満、-15 ~ -5 未満、-5 から 5 未満、5 ~ 15 未満、15mmHg 以上の 5 グループに分ける検討も行い、SBP の変化量が減少方向であるほど心臓疾患 CHD も脳卒中も HR が低かったことを報告した。

生涯リスクを推定した Allen(2012)も同様に、基準年齢と 10 年前の 2 時点の血圧値をもとに 3 カテゴリ×3 カテゴリ=9 グループの対象者に分け、それぞれの生涯リスクを計算した。脳卒中の生涯リスクは基準年齢で高血圧なら 10 年前によらず高いこと、心臓疾患の生涯リスクは基準年齢だけでなく 10 年前の血圧が低いほど低いこと、男女ともその傾向は変わらないこと等を報告した (図 3, Allen 2012 Table5 より転載)。

Table 5. Cumulative Lifetime Risk for Fatal/Nonfatal Stroke, Coronary Heart Disease, and Cardiovascular Disease by Blood Pressure Categories at Baseline and Index Ages

BP Category at Baseline (=10 y Before Index Age)	BP Category at Index Age, mm Hg	Remaining Lifetime Risk (95% CI) Through 85 Years of Age		
		Stroke	CHD	CVD
<b>Men</b>				
<120/<80	<120/<80	12.5 (6.4-18.6)	24.8 (16.9-32.7)	41.0 (31.9-50.2)
	120-139/80-89	19.8 (11.3-28.3)	33.6 (24.2-42.9)	52.2 (41.3-63.1)
	>140/>90/Rx	23.5 (8.0-39.0)	30.5 (16.3-44.7)	69.0 (47.5-90.6)
120-139/80-89	<120/<80	10.1 (5.1-15.2)	24.6 (17.4-31.8)	34.5 (26.3-42.6)
	120-139/80-89	18.4 (14.1-22.7)	34.7 (25.3-35.3)	50.7 (44.9-56.5)
	>140/>90/Rx	19.2 (14.1-24.4)	45.0 (38.3-51.7)	65.3 (58.4-72.3)
>140/>90/Rx	<120/<80	...	...	...
	120-139/80-89	22.6 (15.1-30.0)	32.3 (23.9-40.8)	59.4 (49.9-69.0)
	>140/>90/Rx	23.6 (19.2-27.9)	43.3 (38.1-48.5)	65.3 (59.9-70.6)
<b>Women</b>				
<120/<80	<120/<80	10.8 (7.0-14.7)	5.8 (3.1-8.5)	21.8 (16.9-26.8)
	120-139/80-89	13.6 (9.1-18.1)	14.6 (10.1-19.1)	34.1 (27.8-40.5)
	>140/>90/Rx	26.0 (16.7-35.4)	13.5 (6.9-20.0)	42.2 (30.0-54.4)
120-139/80-89	<120/<80	10.2 (5.3-15.1)	12.2 (7.1-17.3)	24.7 (17.8-31.6)
	120-139/80-89	17.6 (13.5-21.6)	16.6 (12.7-20.5)	38.9 (33.6-44.2)
	>140/>90/Rx	22.4 (17.2-27.6)	21.7 (16.8-26.7)	47.2 (40.8-53.6)
>140/>90/Rx	<120/<80	...	...	...
	120-139/80-89	17.8 (9.6-26.0)	15.8 (8.3-23.3)	36.5 (26.2-46.7)
	>140/>90/Rx	19.4 (15.1-23.7)	24.9 (20.3-29.5)	49.4 (43.8-62.6)

BP indicates blood pressure; CI, confidence interval; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; Rx, treatment; and ..., limited person-years of follow-up, precluding a stable estimate.

図 3. 10 年間隔 2 時点の血圧と生涯リスク (Allen 2012. Table5 より転載)

このような解析は、既存の基準に基づい

てグループ化できる等、わかりやすい一方で、測定回数が増加するにつれてグループ数が増加しグループ内の対象者数が少なくなる、測定タイミングが揃っていない対象者の扱いが難しいといった問題点がある。これらの解決法として、Petruski- Ivleva (2016)や Li (2017)が用いた軌跡解析 (Group based trajectory analysis、潜在混合分布モデル latent mixture modeling) (Nagin 1995)と呼ばれる方法がある。この手法では、軌跡と呼ばれる複数の曲線関数をデータにあてはめて形状を推定し、さらに各対象者が各曲線に属する事後確率を計算する。図4は3時点のSBPを5つの軌跡グループに分類したLi (2017)の結果の一部である (Li 2017 Figure1 より転載)。この手法では、軌跡の形状を把握すると同時に、対象者一人一人の属するグループを推測できる。最も高いグループに属すると判断して分類し (図4中の人数と割合%)、予後の比較に用いることができる。

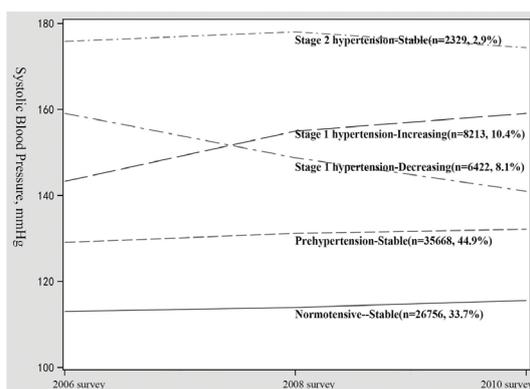


図4. 3時点の収縮期血圧の軌跡分類 (Li 2017 Figure1 より転載)

この軌跡解析は事前に分類の基準を決める必要はないが、グループ数と関数形を統計的基準や、対象者の分類の明確さ、ある

いは解釈可能性に基づいて選択するため、結果は解析するデータに特異的であり、また解析者の主観にも依存する。複数の結果の統合の難しさ、一般化の難しさ、分類がはっきりしない対象者の存在 (誤分類問題) なども課題である。

## 2. 解析対象集団の設定

経時曝露の検討の前提条件として、2時点以上の測定値が必要となる。ただ解析対象集団の適格条件に、複数回測定値があることを加えると多くの場合、単一曝露の対象者数に比べ、その数は減少する。また経時曝露を検討する期間を長くすることで、追跡期間は相対的に短くなる。その結果、イベント発生件数は減少し、統計的検出力は低くなる。この影響について、文献でも若年者や女性などのサブグループでの検討が困難であることが指摘されていたり、長期間の追跡の必要性が考察されていた (Paige 2017, Moran 2017)。とくに Paige (2017)の考察では、曝露測定の間を長くとり、さらにその後の追跡期間も5年以上が望ましいとの議論がされていた。

対象者減少を軽減する工夫として、Paige (2017)だけがベースライン測定値のある全員を対象にしたまま、2時点目以降の測定がない人は変化をゼロとして解析した。この解析によって、4割の経時測定のない対象者を取り込むことが可能となった。選択バイアスを防いだ一方で、一部対象者に経時変化がゼロという仮定をおいたことによるバイアスを受けている、経時データを用いるメリットが薄まった可能性があり (Moran 2017)、経時測定値がない人を含むのか含まないのかの判断は難しい。

### 3. 経時曝露以外の変数の取り扱い

経時曝露の影響を検討するアウトカムについては、疾患発生・死亡の違いや、疾患別（CVD全体、心臓疾患、脳卒中）の違いなどが考えられ、年齢層により特徴が異なりました。

経時曝露とアウトカムとの関連を検討する際に、どの調整因子を選択するかも大きなポイントとなる。今回取り上げた全ての文献で、年齢、性別、人種についてサブグループ解析がなされていた。高血圧の治療歴については、古いコホートをを用いた解析では解析時に考慮されていないものの、新しいコホートをを用いた解析では、調整因子としたり、治療者を除外した感度解析が行われていた。年齢・性別・人種を除く他の変数については、ベースライン測定値をモデルに投入して調整しており、Paige (2017) でのみ収縮期血圧、総コレステロール、HDL の経時測定値を同時に用いていた。

ただし、互いに関連しあう交絡因子と曝露因子が、経時的に測定されている場合の交絡調整は慎重にすべきである。なぜなら層化や回帰モデル、対象者の限定を用いた調整により過調整バイアス (over-adjustment) や合流点バイアス (collider bias) が入りうるからである (time varying confounding affected by past exposure, 時間依存性交絡)。

図 5 はベースライン曝露(例えば降圧薬の使用)が検査値(例えば収縮期血圧)に影響し、その検査値を参考に次の曝露(降圧薬の継続使用)が決まり、どの曝露も検査値もアウトカムに影響することを表すダイアグラムである。経時的な曝露の全体的な

効果について知りたいとき、「検査値」は「曝露(降圧薬の継続使用)」にとって交絡因子なので調整したいが、「ベースライン曝露」にとっては媒介因子になっているため、調整すると効果の一部(①)がブロックされ、その効果が過小評価になってしまう現象が過調整バイアスである。

さらに、合流点バイアスは「検査値」で調整すると「ベースライン曝露」と「ベースライン変数」の間に偽相関(②)が生じ、「ベースライン変数」が「ベースライン曝露」にとって交絡となりバイアスが入るといった現象である。このような状況では従来の回帰や層化、除外などの調整方法は不向きで、G-methods と呼ばれる標準化に基づく方法が必要である(Mansournia 2017)。

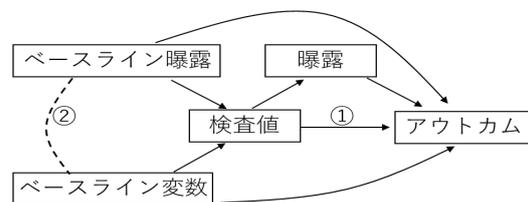


図 5. 時間依存性交絡の因果ダイアグラム

### 4. 経時曝露を用いる利点と限界

まず、経時測定値を用いることの利点として、情報の増加や長期的な効果の希薄化の改善が期待できる(Moran 2017)。さらに具体的な成果として、アウトカムの予測性能の向上が期待できる。しかし、収集した文献の限りでは、予測力の指標 (C 統計量、integrated discrimination index、net reclassification improvement) の顕著な改善は報告されていなかった(Ohkuma 2017, Paige 2017)。原因の一部として、対象集団の限定の影響や、観察期間の不足、曝露以外の因

子の変化（血圧またはコレステロール低下薬の開始やフォローアップ中の禁煙など）の影響が列挙された(Moran 2017)。

#### D. 考察

本報告では、循環器疫学における経時曝露に焦点をあてた研究をレビューし、経時曝露の捉え方、解析対象集団の設定、アウトカム・調整因子など経時曝露以外の変数の取り扱いなど、主に解析面についてまとめた。

本報告で扱った論文では、曝露測定期間、追跡期間、測定間隔など研究間でまちまちであった。これに対する同様の指摘は VVV のメタアナリシスでもなされた (Tai2015, Gavrilaki 2015)。曝露測定期間、曝露の測定間隔、追跡期間などを、もしそろえることができるなら、結果として研究間のばらつきは小さくなるかもしれない。

十分なイベント数を観察するために追跡期間はできるだけ長くをとることの重要性は研究によらず共通していた。経時曝露を何年分扱えば十分かについては、実現可能性にもよるが、長い観察期間があれば、たとえば分散説明量 (Variance explained, 決定係数) がプラトーに達するタイミング (何年目か) の議論も可能かもしれない。

経時データを加味したモデルの予測性能は、現在のところベースライン値を大きく超えるものではなかった。この要因として、ベースライン測定値の有用性、血圧の変化の乏しさ、治療介入や治療不遵守の影響、あるいは因果的に上位の危険因子(ancestral factor)からみた血圧の効果代替性の低さ、他の危険因子の変化の寄与などが考えられる。ただこの要因追求については、既存の

手法では限界がある。Moran(2017) や Gavrilaki (2015)のコメントには、繰り返し数の確保よりもベースライン測定値の質の確保が何よりも優先であり、経時変化や変動の病因の追求が必要であるとあった。また方法面では、長い追跡期間や、より柔軟な統計モデルの工夫など検討も必要であろうと思われる。

経時測定値を用いる研究は、ベースライン値を用いる研究に比べ、方法面であらかじめ決めて進めることが多いと思われた。具体的には、経時的な因果関係の概念整理、モデルや分類方法の選択、解析対象集団、測定間隔、測定期間、追跡期間の特定などであり、準備することは多い。これら作業に伴って、事前に仮説を精緻化(elaborate)する必要がある。最後に、経時曝露の解析を念頭にデータ収集計画を立てる際は、適切かつ実行可能な測定間隔の設定や欠測の予防策が一層重要になることを強調したい。

#### E. 結論

循環器疫学における経時曝露に焦点をあてた研究を検討し、経時曝露に対する捉え方、解析対象集団の設定、アウトカム・調整因子など経時曝露以外の変数の取り扱いなどを概説した。経時曝露を用いる疫学研究ではデザイン上の論点が幅広く存在すること、作業仮説の明確化により、経時曝露に対するモデルや解析対象集団の設定が具体化されることなどが示された。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

特になし

#### H.知的所有権の取得状況

特になし

#### 参考文献

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905.
2. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128:1325–1334.
3. Ohkuma T, Woodward M, Jun M, Muntner P, Hata J, Colagiuri S, et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension*. 2017;70:461–468.
4. Allen N, D Berry JD, Ning H, Van Horn L, Dyer A, Lloyd-Jones DM. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation*. 2012;125:37–44.
5. Paige E, Barrett J, Pennells L, Sweeting M, Willeit P, Di Angelantonio E, et al. Use of Repeated Blood Pressure and Cholesterol Measurements to Improve Cardiovascular Disease Risk Prediction: An Individual-Participant-Data Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186:899–907.
6. Ma L, Guo W, Yang L, Lai X, Fang Q, Liu M, et al. Associations of blood pressure categories according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline and long-term blood pressure change with incident cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of Hypertension*. 2019;37:2007–2014.
7. Petruski-Ivleva N, Viera AJ, Shinbo D, Muntner P, Avery CL, Schneider 2 ALC, et al. Longitudinal Patterns of Change in Systolic Blood Pressure and Incidence of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*. 2016;67:1150–1156.
8. Li W, Jin C, Vaidya A, Wu Y, Rexrode K, Zheng X, et al. Blood Pressure Trajectories and the Risk of Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction: A Prospective Study. *Hypertension*. 2017;70:508–514.
9. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000;11:320–326.
10. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. Second edition, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2002. 196p.
11. Tai C, Sun Y, Dai N, Xu D, Chen W, Wang J, et al. Prognostic significance of visit-to-visit

- systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77,299 patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:107-115.
12. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64:965-982.
  13. Nagin D. Analyzing Developmental Trajectories: A Semiparametric, Group-Based Approach. *Psychological Methods*. 1999;2:139–157.
  14. Moran AE, Liu K. Invited Commentary Quantifying the added value of repeated measurements. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(8):908-909
  15. Mansournia MA, Etminan M, Danaei G, Kaufman JS, Collins G. Handling time varying confounding in observational research. *BMJ* 2017;359:j4587.
  16. Gavriilaki. Visit - To - Visit Blood Pressure Variability: More to Come. Gavriilaki E, Gkaliagkousi E. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:116-117.

## 5. 統合研究の要約

### (1) 慢性腎臓病が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学
	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
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	入江ふじこ	茨城県つくば保健所
	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
顧問	中川秀昭	金沢医科大学総合医学研究所
	清原裕	久山生活習慣病研究所
	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
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

#### 【目的】

本邦における心血管疾患 (CVD) の生涯リスクの規定要因に関するエビデンスは乏しい。近年、幾つかのコホート研究において慢性腎臓病(CKD)が CVD 死亡や発症の危険因子であることが指摘されているが、CKD が生涯リスクに与える影響について、日本人を対象とした報告はない。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)において、アウトカムを CVD による死亡として、CKD の有無別、eGFR 値での層別、蛋白尿と eGFR 値の組み合わせによる生涯リスクの算出を行った。

#### 【解析対象集団】

全 15 コホートのうち、他の集団とベースライン調査時期が大きく異なるコホートと職域のコホートを除く、計 8 コホートを解析対象とした。個人の除外基準を、35 歳未満、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とすると、計 44,582 名が解析対象となり、そのうち男性は 43.0%であった。平均追跡期間は 14.9 年(662,488 人年)で、追跡期間中の CVD による死亡は 2,195 名 (男性 1,035 名、女性 1,160 名) であった。

#### 【解析方法】

CVD の生涯リスクとはある年齢 (index age と呼称する) における残りの生涯で CVD によって死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響も補正しており、所謂、競合リスクを調整し

た解析手法である。40歳時点から80歳時点までの10年毎の年齢において、男女別に慢性腎臓病有(CKD+)と無(CKD-)の分類、CKD-EPI式で算出したeGFR値(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)による層別(1. 90≤eGFR, 2. 75≤eGFR<90, 3. 60≤eGFR<75, 4. eGFR<60)、蛋白尿とeGFR値の組み合わせ(1. eGFR≥60 and 尿蛋白無し、2. eGFR<60 and 尿蛋白無し、3. 尿蛋白有り)で生涯リスクの推定を行った。

### 【解析結果】

ベースライン時点における男性のCKD有り群の平均年齢は63.3歳、CKD無し群は54.2歳、女性ではCKD有り群で68.6歳、CKD無し群では55.7歳で、男女ともCKD有りで平均年齢が高かった。収縮期血圧は、男性においてはCKD有り群で143.5 mmHg、CKD無し群で132.1 mmHgであり、女性においてはCKD有り群で145.1 mmHg、CKD無し群で129.9 mmHgで、CKD有り群で収縮期血圧が高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表1に示す。

40歳時点における生涯リスク(95%信頼区間)は、男性のCKD無し群で17.7(15.4-19.0)%、CKD有り群で24.8(19.9-28.1)%、女性のCKD無し群で15.3(13.7-16.5)%、CKD有り群で23.9(19.5-28.0)%であった。男女共に、CKD有り群で生涯リスクが高い傾向があった。各index ageにおけるCKDによるCVD死亡の生涯リスクを図1に示す。

eGFR値の層別では40歳時点における各層の生涯リスクは、男性の層1で14.7(6.3-19.7)%、層2で16.2(12.9-18.1)%、層3で21.1(17.7-23.4)%、層4で24.2(18.5-29.1)%であった。女性では層1で10.5(4.3-15.4)%、層2で14.3(11.9-16.1)%、層3で18.0(15.6-19.9)%、層4で31.0(17.4-46.4)%であった。各index ageにおけるeGFR値の層別によるCVD死亡の生涯リスクを図2に示す。

蛋白尿とeGFR値の組み合わせでは、男性における40歳時点の生涯リスクは層1で17.7(15.4-19.0)%、層2で26.4(20.3-31.2)%、層3で24.5(15.1-29.3)%であった。女性では層1で15.3(13.7-16.5)%、層2で29.9(14.7-46.8)%、層3で28.5(19.6-34.9)%であった。各index ageにおける蛋白尿とeGFR値の組み合わせによるCVD死亡の生涯リスクを図3に示す。

### 【考察】

eGFR値が60~90の正常範囲の間でもeGFR値が低い程生涯リスクが高くなる傾向があった。男性やindex age 40歳の女性では蛋白尿無しでもeGFR値が低値だとCVD死亡の生涯リスクは高くなる傾向があったが、女性のindex Age50歳以降では蛋白尿が有りの層で最も生涯リスクが高くなった。CKDが有ると男女ともCVD死亡の生涯リスクは高かったが、男性や若年女性では、蛋白尿と同様にeGFR値の低下も生涯リスクと関連し、高齢女性においてはeGFR値の低下よりも蛋白尿有りの方が生涯リスクが高いことから、性や年齢によってCVDの生涯リスクとなるCKDの背景要因は異なる可能性

が示唆された。

### 【結論】

CKD のステージが高くなるに従って CVD によって死亡する生涯リスクが高くなる  
ことが示された。末期腎不全に至ることを予防するために、若年時からの生活習慣の改  
善や早期治療の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えられた。

### 【今後の研究計画】

本研究の結果は 2021 年 4 月にオンライン開催される ESC Preventive Cardiology2021 に  
おいて “Impact of Proteinuria and Low eGFR on Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Death:  
A Pooled Analysis of Data From the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational  
Cohorts in Japan Study” のタイトルで学会発表を行い、論文化する予定である。

		年齢 Mean(SD)	BMI Mean(SD)	SBP(mmHG ) Mean(SD)	DBP(mm HG) Mean(SD)	Serum total Cholesterol (mg/dL) Mean(SD)
男性	N					
CKD 有	1260	63.3(14.1)	23.0 (3.3)	143.5 (23.6)	83.7 (13.3)	199.7 (41.7)
CKD 無	17929	54.2(12.4)	22.9 (2.9)	132.1 (19.1)	80.7 (11.8)	193.1 (34.7)
女性						
CKD 有	1309	68.6(13.6)	23.3 (3.8)	145.1 (24.0)	81.1 (12.7)	213.9 (42.8)
CKD 無	24084	55.7(12.2)	23.2 (3.3)	129.9 (20.1)	80.0 (11.6)	204.7 (36.9)

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

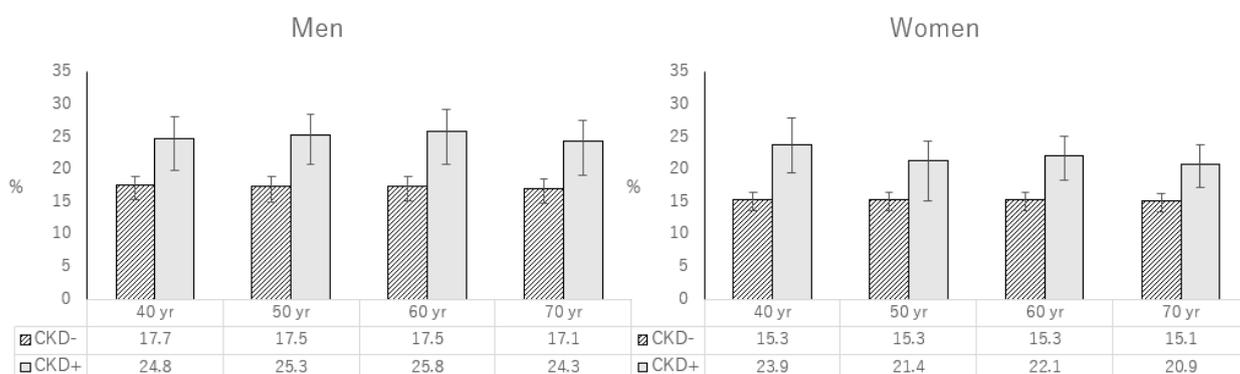


図 1 CKD 有無による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

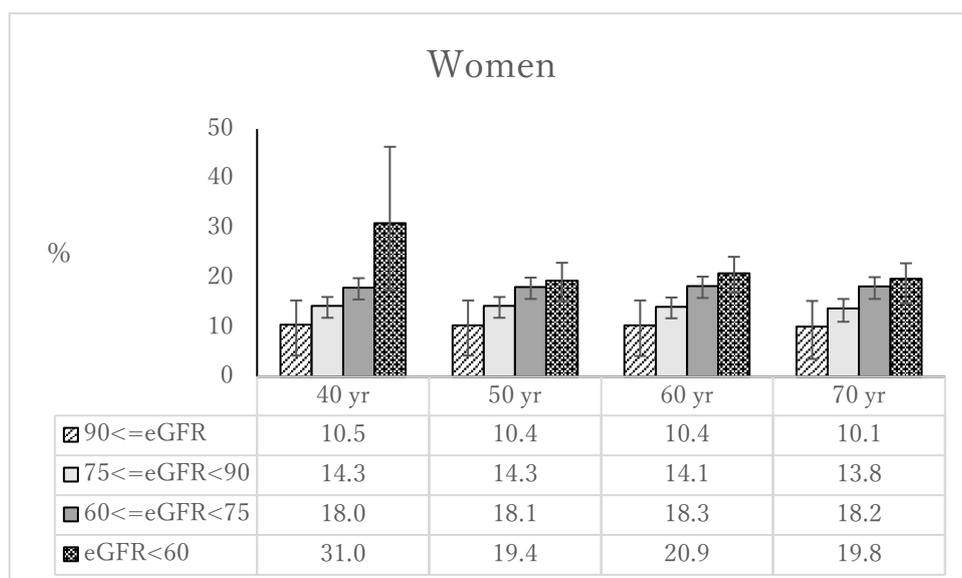
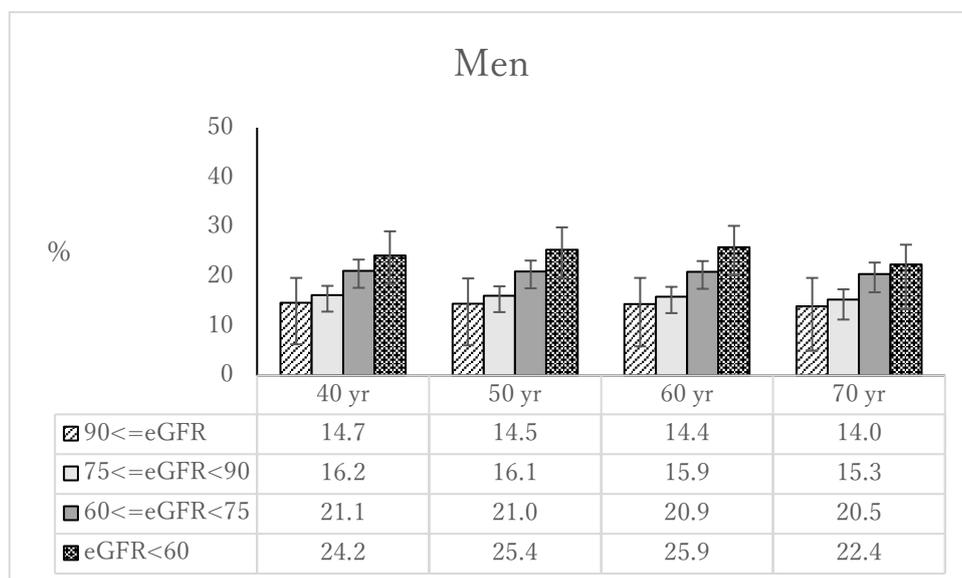


図 2 eGFR 値の層別による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

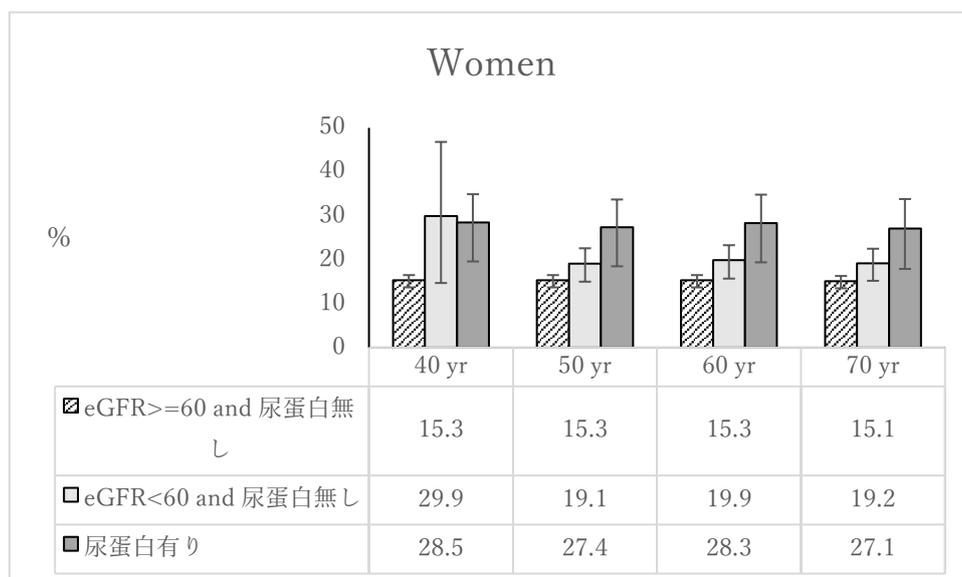
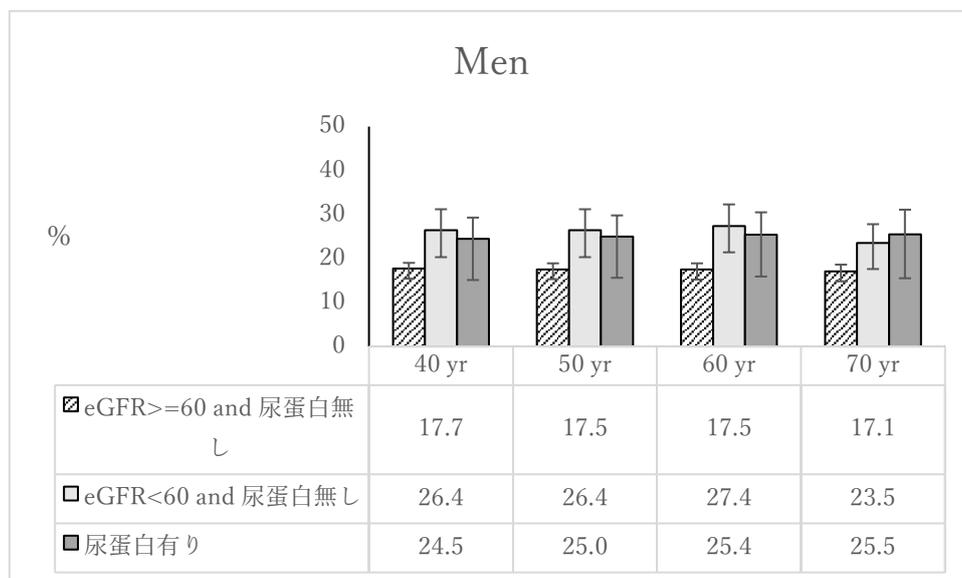


図3 蛋白尿と eGFR 値の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

## (2) 統合リスク因子に基づく心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
	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
	宮本恵宏	国立循環器病研究センター予防検診部
	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学
	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室
	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	坂田清美	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	入江ふじこ	茨城県つくば保健所
	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
顧問	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
	中川秀昭	金沢医科大学総合医学研究所
	岡山明	生活習慣病予防研究センター
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

### 【目的】

若年者や低リスク者の生活習慣改善の動機付けとしては、ガイドライン等によく使われる10年以内の絶対リスク（通常は発症確率や死亡確率）よりも、絶対リスクの指標の一つである生涯リスクが有用である。これは生涯リスクの場合、残された予定生存期間が長いほど高く算出されるためである。心血管疾患（CVD）発症の古典的なリスク因子として高血圧、糖尿病、脂質、喫煙が主要なものであるが、これらの組み合わせを曝露としたCVDによる死亡の生涯リスクについてアジア人を対象とした報告はない。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)において、アウトカムを心血管疾患（CVD）による死亡として生涯リスクの算出を行った。

### 【解析対象集団】

全15コホートのうち、他のコホートとベースライン調査の実施時期が大きく異なるコホート（2000年以降にベースライン調査を実施）と、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除いた9コホートを対象とした。個人の除外基準は、35歳未満、糖尿

病の情報なし、喫煙の情報なし、血圧の情報なし、降圧剤の情報なし、脂質の情報なし、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とし、最終的に 52,463 名が解析対象となり、そのうち男性は 47.7%であった。平均追跡期間は 14.0 年(765,279 人年)であり、追跡期間中の CVD による死亡は 2,322 名(男性 1,113 名、女性 1,209 名)であった。

### 【解析方法】

生涯リスクとはある年齢 (Index age) からの残りの生涯で CVD により死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響を補正しており、所謂、競合リスクを調整した解析手法である。35 歳時点から 85 歳時点までの 10 年毎の年齢において、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧 (DBP)、糖尿病(DM)、脂質(TC)、喫煙(SMK)で定義した統合リスク因子に基づき生涯リスクの推定を行った。統合リスク因子の定義を表 1 に示す。

### 【解析結果】

ベースライン時点における”All risk factors optimal”の平均年齢は男性で 51.5 歳、女性では 47.8 歳、” $\geq 2$  Major risk factors”では男性で 57.7 歳、女性で 63.0 歳であり、男女ともにリスクが蓄積されている” $\geq 2$  Major risk factors”で平均年齢が高かった。収縮期血圧は、”All risk factors optimal”において男性で 108.6(mmHg)、女性で 107.3(mmHg)であり、” $\geq 2$  Major risk factors”では男性においては 146.2(mmHg)、女性で 148.9(mmHg)であり、” $\geq 2$  Major risk factors”において収縮期血圧が男女において高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 2 に示す。

35 歳時点における”All risk factors optimal”の生涯リスクは、男性において 6.6(0.0 - 11.6)%、女性で 6.9(1.3 - 11.5)%、” $\geq 1$  Risk factor not optimal”では男性で 8.1(6.0 - 9.7)%、女性で 7.2(5.9 - 8.4)%、” $\geq 1$  Risk factor elevated”において、男性で 11.3(6.5 - 15.1)%、女性で 7.7(5.1 - 9.8)%、”1 Major risk factor”において男性で 12.3(10.6 - 13.6)%、女性で 10.9(9.5 - 12.0)%、” $\geq 2$  Major risk factors”では男性で 19.8(17.1 - 21.8)%、女性で 14.8(12.3 - 17.0)%であった。男女共に、リスクが蓄積されるに従って生涯リスクが高くなる傾向があり、” $\geq 2$  Major risk factors”で最も高かった。一方、65 歳時点における” $\geq 2$  Major risk factors”の生涯リスクは男性において 19.8(17.1 - 21.8)%、女性において 14.8(12.3 - 17.0)%であった。各 Index age における CVD 死亡の生涯リスクを図 1 に示す。

### 【考察】

高血圧、糖尿病、脂質、喫煙の組み合わせに基づき統合リスク因子を 5 分類で定義し、生涯リスクへの影響を検討した結果、男女ともに”All risk factors optimal”において生涯リスクが最も低く、” $\geq 1$  Risk factor not optimal”、” $\geq 1$  Risk factor elevated”、”1 Major risk

factor”の順でリスクが蓄積される毎に生涯リスクが高くなる傾向があり、“ $\geq 2$  Major risk factors”において最も高かった。

通常、生涯リスクは評価する年齢 (index age) が若いほど高くなることが予測される。本検討でも全ての層において index age が若いほど生涯リスクが高い傾向を男女において認めた。

今まで本邦における危険因子の組み合わせによる CVD の生涯リスクの検討は、同じ Epoch-JAPAN 研究における高血圧と高コレステロール血症[1]、高血圧と糖尿病[2]しかなく、本研究は主要な 4 つの危険因子をすべて評価した初めての研究である。

### 【結論】

CVD 発症のリスク因子である高血圧、糖尿病、脂質、喫煙のリスクが集積される程、生涯リスクが高くなることが示唆された。Index age が 35 歳時点において “ $\geq 2$  Major risk factors” の層が “All risk factors optimal” に比べ男性において 3 倍程度、女性においては 2 倍程度生涯リスクが高くなる傾向が認められ、若年者の生活習慣改善の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えた。

### 【今後の研究計画】

本結果について第 79 回日本公衆衛生学会総会で報告を行った。更に現在、英文論文を投稿中である。また、本結果を実装した生活習慣改善の動機付けに繋がるリスクエンジンの開発を行い、保健指導などでの活用を目指す。

表 1 統合リスク因子の定義

#	統合リスク因子	定義
1	All risk factors optimal	TC<180 and (SBP<120 and DBP<80) and No DM and No SMK
2	$\geq 1$ Risk factor not optimal	(180 $\leq$ TC<200 or (120 $\leq$ SBP<140 or 80 $\leq$ DBP<90)) and (No DM and No SMK)
3	$\geq 1$ Risk factor elevated	(200 $\leq$ TC<240 or (140 $\leq$ SBP<160 or 90 $\leq$ DBP<100)) and (No DM and No SMK)
4	1 Major risk factor	以下のリスクを 1 つ有する場合： TC $\geq$ 240, (SBP $\geq$ 160 or DBP $\geq$ 100), DM, SMK
5	$\geq 2$ Major risk factors	以下のリスクを 2 つ以上有する場合： TC $\geq$ 240, (SBP $\geq$ 160 or DBP $\geq$ 100), DM, SMK

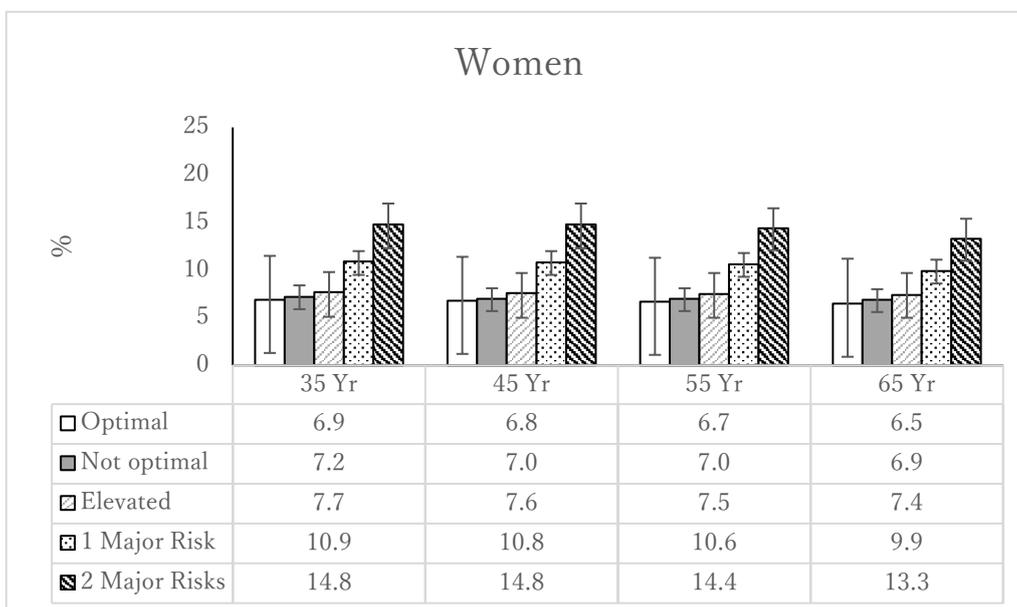
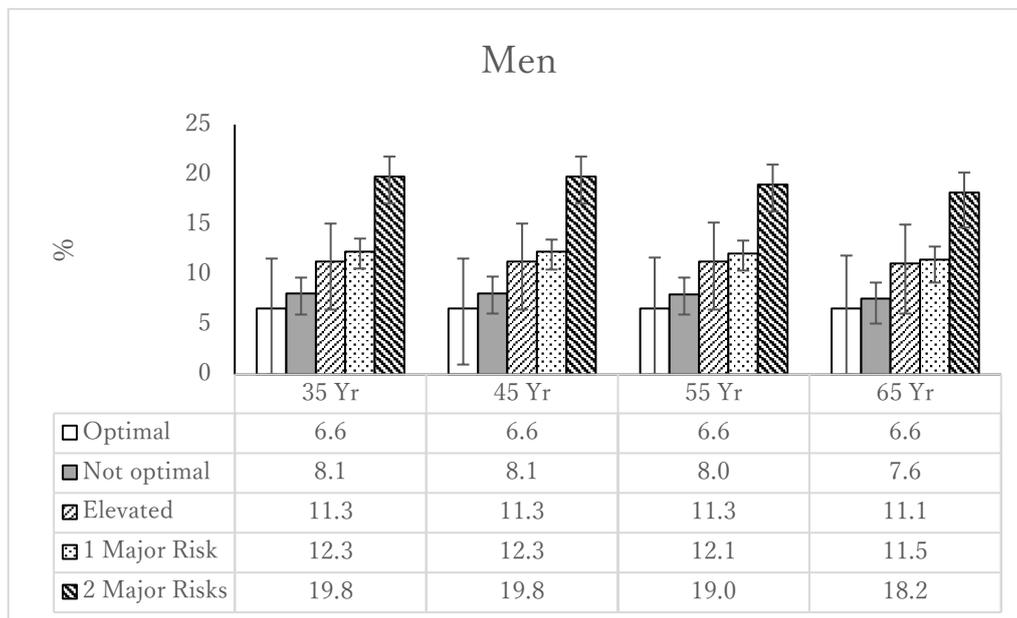
文献

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka-Mizuno S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH–JAPAN) Research Group. A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. Epub ahead of print. PMID: 32269207.
2. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res*. 2020 Jul 3. doi: 10.1038/s41440-020-0502-5. Epub ahead of print. PMID: 32620896.

表 2 ベースライン時点における男女別の基本特性

		年齢 Mean (SD)	BMI Mean (SD)	SBP (mmH G) Mean (SD)	DBP (mmH G) Mean (SD)	Serum total Cholest erol (mg/dL) Mean (SD)
男性	N					
All risk factors optimal	730	51.5 (11.6)	21.8 (2.5)	108.6 (7.2)	67.4 (6.5)	159.3 (15.7)
>=1 Risk factor not optimal	5851	53.8 (11.4)	23.2 (2.7)	129.1 (11.1)	79.7 (8.3)	191.4 (24.9)
>=1 Risk factor elevated	1492	53.7 (11.5)	23.0 (2.7)	127.2 (19.9)	77.6 (12.8)	204.7 (25.8)
1 Major risk factor	1233	54.0 (11.6)	22.9 (2.9)	130.6 (18.5)	79.6 (11.8)	192.6 (34.8)
5	5					
>=2 Major risk factors	4474	57.7 (11.0)	23.5 (3.0)	146.2 (22.8)	87.4 (13.5)	213.3 (45.7)
女性						
All risk factors optimal	2218	47.8 (10.1)	21.8 (2.7)	107.3 (7.8)	65.6 (7.0)	159.7 (14.9)
>=1 Risk factor not optimal	1098	54.4 (11.3)	23.0 (3.2)	127.6 (12.5)	77.2 (8.7)	193.0 (24.2)
9	9					
>=1 Risk factor elevated	3321	55.1 (11.2)	22.7 (3.1)	121.3 (19.5)	72.8 (11.7)	210.6 (20.6)
1 Major risk factor	8590	60.1 (10.9)	23.8 (3.5)	139.5 (22.7)	82.0 (12.6)	219.9 (39.2)
>=2 Major risk factors	2463	63.0 (9.9)	24.3 (3.7)	148.9 (23.3)	85.5 (13.2)	244.6 (39.1)

図1 統合リスク因子に基づく男女別のCVD死亡の生涯リスク



### (3) 糖尿病と高血圧が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響 (公表論文要約)

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
	宮本恵宏	国立循環器病研究センター予防検診部
	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学
	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室
	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
顧問	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
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res.* 2020 Dec;43(12):1437-1444.

#### 【目的】

若年者や低リスク者の生活習慣改善の動機付けとして相対リスクや 10 年以内の絶対リスクよりも、絶対リスクの指標の一つである生涯リスクが有用であると言われている。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)データベースに基づき、アウトカムを心血管疾患 (CVD) による死亡として CVD の主要な危険因子である糖尿病と高い高血圧の組み合わせで生涯リスクの算出を行った。

#### 【解析対象集団】

全 15 コホートのうち、ベースライン調査を 2000 年以降に行ったコホートと、職域のコホート、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除き、9 コホートを対象とした。除外基準を、35 歳未満、糖尿病の情報なし、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者

とすると、57,339 名が解析対象となった。

### 【解析方法】

生涯リスクとは残りの生涯で CVD により死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響を補正しており、所謂、競合リスクを調整した解析手法である。35 歳時点から 85 歳時点までの 10 年毎の年齢において、男女別に糖尿病有(DM+)と無(DM-)の分類で生涯リスクの推定を行った。また、高血圧有(HT+: SBP $\geq$ 140mmHg または DBP $\geq$ 90mmHg)と、高血圧無(HT-: SBP $<$ 140mmHG または DBP $<$ 90mmHG)、糖尿病有無の組み合わせで(DM-)/(HT-)、(DM+)/(HT-)、(DM-)/(HT+)、(DM+)/(HT+)の 4 群に分類し、各群の生涯リスクについて男女別で推定した。

### 【結果】

ベースライン時点における男性の糖尿病有の平均年齢は(DM-)/(HT-)群で 50.8 歳、女性で 52.2 歳であった。男性の(DM+)/(HT+)群では 61.6 歳で、女性では 65.1 歳で、男女とも糖尿病と高血圧のリスクが重積すると平均年齢が高かった。収縮期血圧は、男性においては(DM-)/(HT-)群で 121.0(mmHg)、(DM+)/(HT+)群で 148.2(mmHg)であり、女性においては(DM-)/(HT-)群で 118.7(mmHg)、(DM+)/(HT+)群で 150.9(mmHg)で(DM+)/(HT+)群で収縮期血圧が最も高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 1 に示す。

糖尿病と高血圧の組み合わせにおいて、35 歳時点における各群の生涯リスクは、男性の(DM-)/(HT-)群で 7.8(6.3-9.0)%、(DM+)/(HT-)群で 13.2(4.8-18.5)%、(DM-)/(HT+)群で 17.2(15.5-18.5)%、(DM+)/(HT+)群で 19.4(12.8-24.6)%であった。女性では(DM-)/(HT-)群で 6.2(5.1-7.2) %、(DM+)/(HT-)群で 9.5(4.0-14.0)%、(DM-)/(HT+)群で 11.7(10.5-12.7)%、(DM+)/(HT+)群で 15.0(10.9-18.7) %であった。一方、65 歳時点における(DM-)/(HT-)群の生涯リスクは、男性では 7.3(5.8-8.5)%、女性では 6.0(4.9-7.0)%、(DM+)/(HT+)群の生涯リスクは、男性で 17.5(11.7-21.5)%、女性で 13.2(9.6-16.3)%で 35 歳時点より低かった。各 Index age における血圧単独、糖尿病と血圧の組み合わせによる CVD 死亡の生涯リスクを表 2 に示す。

### 【考察】

糖尿病と高血圧の組み合わせによる生涯リスクへの影響を検討した結果、糖尿病と高血圧の両方の曝露を有しない場合に生涯リスクが最も低く、糖尿病と高血圧のリスクがそれぞれ追加されると生涯リスクが高くなり、糖尿病と高血圧の両者が合併すると循環器死亡の生涯リスクを最も上昇させる傾向が示唆された。糖尿病と高血圧の合併がある

場合に、index age が若いほど生涯リスクが高くなる傾向があった。

### 【結論】

糖尿病と高血圧の合併を有すると生涯リスクは index age が若いほど高くなることが示唆され、若年者の生活習慣改善の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えた。

	HT-/DM-	HT-/DM+	HT+/DM-	HT+/DM+
<b>Men</b>				
<i>N</i>	15,407	635	9410	911
Age (years)	50.8 ± 11.6	57.4 ± 10.3	58.2 ± 11.7	61.6 ± 10.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 2.7	23.1 ± 3.0	23.5 ± 3.0	23.7 ± 3.1
SBP (mmHG)	121.0 ± 11.1	124.3 ± 11.2	149.1 ± 16.4	148.2 ± 18.2
DBP (mmHG)	74.6 ± 8.6	74.6 ± 8.9	89.8 ± 10.4	87.1 ± 11.0
Serum total cholesterol (mmol/l)	5.0 ± 1.0	5.1 ± 1.0	5.1 ± 1.0	5.1 ± 1.0
Glucose (mmol/l)	5.5 ± 1.0	10.0 ± 4.6	5.8 ± 1.1	9.4 ± 4.2
Current smoking (%)	52.2	52.9	47.4	45.7
<b>Women</b>				
<i>N</i>	18,957	436	10,677	906
Age (years)	52.2 ± 12.0	60.3 ± 10.2	61.6 ± 10.9	65.1 ± 10.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 ± 3.1	23.3 ± 3.1	24.2 ± 3.5	24.0 ± 3.8
SBP (mmHG)	118.7 ± 11.9	123.3 ± 11.4	150.0 ± 17.2	145.5 ± 21.2
DBP (mmHG)	72.4 ± 8.8	72.8 ± 8.9	87.0 ± 10.7	81.8 ± 11.9
Serum total cholesterol (mmol/l)	5.2 ± 0.9	5.5 ± 1.1	5.5 ± 0.9	5.7 ± 1.0
Glucose (mmol/l)	5.4 ± 0.9	10.0 ± 4.6	5.8 ± 1.1	8.8 ± 4.1
Current smoking (%)	6.5	8.3	5.7	8.4

Continuous variables are presented as the mean ± standard deviation and categorical variables are presented as a percentage.

HT-/DM- represents people without hypertension and diabetes, HT-/DM+ is those without hypertension but with diabetes, HT+/DM- is those with hypertension but without diabetes, and HT+/DM+ is those with both hypertension and diabetes

BMI body mass index, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

Risk factor level	Index age of lifetime risk			
	35 years	45 years	55 years	65 years
Men				
Hypertension				
No	8.2 (6.6–9.3)	8.2 (6.7–9.3)	8.1 (6.6–9.2)	7.6 (6.1–8.8)
Yes	17.4 (15.7–18.6)	17.3 (15.6–18.6)	16.7 (15.1–17.9)	15.8 (14.2–17.1)
Hypertension stratified by diabetes				
HT–/DM–	7.8 (6.3–9.0)	7.8 (6.3–9.0)	7.7 (6.2–8.9)	7.3 (5.8–8.5)
HT–/DM+	13.2 (4.8–18.5)	13.8 (5.4–19.3)	13.6 (5.2–19.1)	12.2 (3.8–17.9)
HT+/DM–	17.2 (15.5–18.5)	17.2 (15.5–18.5)	16.5 (14.8–17.8)	15.6 (14.0–17.0)
HT+/DM+	19.4 (12.8–24.6)	17.5 (11.7–21.3)	18.3(12.4–22.2)	17.5 (11.7–21.5)
Women				
Hypertension				
No	6.4 (5.3–7.3)	6.3 (5.2–7.2)	6.3 (5.2–7.2)	6.1 (5.1–7.1)
Yes	12.0 (10.8–13.0)	11.8 (10.7–12.3)	11.4 (10.3–12.3)	10.6 (9.6–11.5)
Hypertension stratified by diabetes				
HT–/DM–	6.2 (5.1–7.2)	6.2 (5.1–7.1)	6.2 (5.1–7.1)	6.0 (4.9–7.0)
HT–/DM+	9.5 (4.0–14.0)	10.0 (4.5–14.7)	10.3 (4.8–15.2)	9.7 (4.3–14.6)
HT+/DM–	11.7 (10.5–12.7)	11.5 (10.3–12.5)	11.0 (9.9–12.0)	10.4 (9.3–11.3)
HT+/DM+	15.0 (10.9–18.7)	15.0 (10.9–18.7)	14.2 (10.5–17.4)	13.2 (9.6–16.3)

The lifetime risk is presented as the percentage and 95% confidence interval. The lifetime risk is adjusted for competing risks.

HT–/DM– represents people without hypertension and diabetes, HT–/DM+ is those without hypertension but with diabetes, HT+/DM– is those with hypertension but without diabetes, and HT+/DM+ is those with both hypertension and diabetes

CVD cardiovascular disease

表 2 男女別の CVD 死亡の生涯リスク

#### (4) 個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発

八谷 寛 (藤田医科大学医学部公衆衛生学)  
李 媛英 (藤田医科大学医学部公衆衛生学)  
田中 佐智子 (滋賀医科大学社会医学講座医療統計学)  
磯 博康 (大阪大学院医学系研究科公衆衛生学)  
岡山 明 (生活習慣病予防研究センター)  
辻 一郎 (東北大学大学院医学系研究科情報健康医学講座公衆衛生学分野)  
坂田 清美 (岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)  
宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター)  
上島弘嗣 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学)  
三浦 克之 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学)  
村上 義孝 (東邦大学医学部社会医学講座医療統計学)  
岡村 智教 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)

Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Oct 10. doi: 10.5551/jat.58958. Online ahead of print.

#### 背景・意義

個々の人は、リスク因子を種々の組み合わせで有しているため、当該個人の予防介入を行うにあたっては、それらリスク因子の組み合わせから予測される疾病発生リスクの推定と、予測リスクカテゴリー別に定められた標準的方法を医師の判断により用いることが有用である。国内外で既に多くのリスク予測モデル（予測式、リスクエンジン）が開発され、使用されているが、欧米で開発されたモデルはイベント発生率および疾病構成割合が大きく異なるため、日本人へのそのままの適用は困難である。日本国内でも複数のリスクモデルが開発されているが、リスク因子の平均レベルや保有割合、疾病との関連性は時代によって異なる可能性があるため、1990年代後半から2000年代に開始されたコホートを含む最近の集団で開発する意義は大きい。また、職域コホート、都市部や農山村部コホートなど多様なコホートを含む日本を代表する集団でのリスクエンジンが望まれる。そのような広範な対象を含む大規模研究においては、エンドポイントを標準化が容易な死亡とすることが妥当である。さらに、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）が循環器疾患の重要なリスク因子であることが広く知られるようになってきているが、CKDを含むリスクエンジンは少なく、特に循環器疾患死亡を標的としたモ

デルはない。CKD のような重要な新規リスク因子を含むモデルを開発することで、識別能、適合度をより高め、ハイリスク者の正確な同定を行うことが可能となる。また、適切な交互作用項をモデルに含めることもモデルの改善に重要で、そのためには検出力の高い大規模なデータセット（EPOCH-JAPAN 循環器データベース）での解析が有用である。

## 方法

**対象：**EPOCH-JAPAN 研究の 15 のコホート男性 61,083 人と女性 86,382 人のうち、ベースラインが 1985 年以前、追跡期間の中央値が 10 年未満、さらに本研究で用いるリスク因子の測定が実施されてない 7 コホートを除外した。残りの 8 コホート（大崎・YKK・吹田・久山・ND90・大阪・JMS・愛知職域）の男性 31,214 人と女性 34,552 人のうち、年齢が 40 歳未満あるいは 80 歳以上の者（N=10,579）、現在喫煙の有無・収縮期血圧（SBP）・総コレステロール（TC）・HDL コレステロール（HDL）・尿タンパク・糖尿病の有病者のいずれの変数に欠測がある者（N=8,392）、循環器疾患の既往者（N=1,926）を除外し、最終的に男性 21,491 人、女性 23,378 人を対象とした。

**エンドポイント：**エンドポイントは虚血性心疾患、脳卒中、虚血性心疾患と脳卒中（心血管疾患：CVD）3 種とした。

**統計解析：**解析は男女合わせて実施した。コホートを層化変数とした層化 COX 比例ハザードモデルを用いて解析した。性別・現在喫煙の有無・尿タンパクの有無・糖尿病の有病者は 2 値変数、年齢・SBP・TC/HDL 比は対数変換をした値を解析に用いた。単変量モデルで統計学的に有意な（ $P < 0.10$ ）変数及び性別、年齢それぞれと残りの各変数の間の交互作用項（ $P < 0.10$  のもの）を多変量モデルに投入し、変数減少法（ $P < 0.10$  を基準）で最終モデルに含まれるリスク因子を決定した。なお、脳卒中、CVD のモデルには TC/HDL 比を予測因子として検討は行っていない。コホートごとの平均 10 年生存率に該当エンドポイントの死亡者数を重み付けし、集団全体の平均 10 年生存率を算出し、予測式のベースラインハザードとして当てはめた。予測モデルの識別能は解析集団全体における c-statistic を求め、適合度は予測リスクを 10 分位し、その平均予測リスクと観察リスクとの calibration plot で示し、Hosmer-Lemeshow 検定で検証した。

## 結果

開発に用いたコホートのリスク因子の平均値または保有割合を Table 1 に、各リスク因子の冠動脈疾患、脳卒中、CVD との関連（単変量解析）を Table 2 に示した。多変量モデルで選択された変数は冠動脈疾患モデルで年齢、性別、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、TC/HDL 比、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用であった（Table 3）。脳卒中モデルでは、年齢、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用；CVD モデルでは、年齢、性別、

現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用であった。

開発した冠動脈疾患モデルの識別能は 0.84 (95%信頼区間 : 0.73-0.93)、脳卒中モデルは 0.81 (0.73-0.88)、CVD モデルは 0.82 (0.75-0.88) であった。冠動脈疾患モデルと CVD モデルの適合度は良好であった。脳卒中モデルも概ね適合していたが、Hosmer-Lemshow 検定は有意 (非適合) であった(Figure 1-3)。性年齢階級別の平均リスクを Table 4 に示した。

## 結論

日本の一般住民と職域の労働者を対象に開発した長期にわたる循環器疾患死亡の予測モデルは、リスク予測を通じての個人や集団の健康意識の向上、ハイリスク者が早めに行動変容を起こすことに貢献できる。

Table 1. Baseline characteristics of the participating cohorts, means (standard deviation) or percentage, EPOCH-JAPAN Study.

Cohort	N	Baseline year	Age (year)	Men (%)	Current smoking	SBP (mmHg)	TC (mg/dl)	HDLC (mg/dl)	TC/HDLC	Proteinuria +	Prevalent DM +
Hisayama	2,475	1988	57.5 (10.4)	42.5	25.2	132.4 (20.4)	207.0 (42.0)	50.4 (11.7)	4.3 (1.2)	5.7	8.8
NIPPON DATA 90	5,367	1990	56.1 (10.5)	42.8	28.1	138.3 (20.3)	206.6 (37.9)	53.8 (15.4)	4.1 (1.4)	2.8	4.3
YKK	2,797	1990	47.1 (5.3)	67.4	39.2	119.2 (15.7)	202.6 (35.0)	52.9 (13.2)	4.1 (1.2)	4	2.5
Suita	5,016	1991	58.6 (10.7)	47.5	29.3	129.8 (22.0)	210.8 (37.1)	52.7 (13.8)	4.3 (1.3)	6.1	4.6
JMS	9,535	1994	57.3 (9.1)	38.7	21.9	130.3 (20.7)	194.2 (34.7)	51.2 (12.9)	4.0 (1.2)	1.8	3
Osaki	10,898	1995	61.5 (9.4)	47.6	26	131.2 (17.5)	204.0 (35.2)	51.7 (12.8)	4.2 (1.2)	1.7	5.5
Osaka	4,767	1996	57.3 (9.6)	36.3	23.7	135.4 (20.5)	213.4 (36.7)	59.4 (14.8)	4.3 (9.3)	2	3.5
Aichi	4,014	2002	50.1 (5.6)	81.2	31.1	127.4 (15.7)	211.7 (34.8)	58.7 (15.8)	3.8 (1.1)	2.3	6.7
Overall	44,869	-	57.0 (10.1)	48	26.7	131.1 (19.8)	204.8 (36.7)	53.4 (14.1)	4.1 (3.2)	2.8	4.6

SBP indicates systolic blood pressure; TC, total cholesterol, HDLC, high density lipoprotein cholesterol; DM, diabetes mellitus.

Table 2. Univariable hazard ratios (HRs) and 95% confidence interval (95% CI).

	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	HRs (95% CI)	P	HRs (95% CI)	P	HRs (95% CI)	P
Ln-age (year)	1,469 (533-4,050)	<0.0001	2,486 (1,130-5,468)	<0.0001	2,047 (1,098-3,815)	<0.0001
Men (%)	2.65 (2.06-57.1)	<0.0001	1.43 (1.19-15.3)	<0.0001	1.77 (1.53-60.1)	<0.0001
Current smoking (%)	2.07 (1.63-35.3)	<0.0001	1.40 (1.16-11.9)	0.0006	1.62 (1.40-40.6)	<0.0001
Prevalent DM + (%)	2.69 (1.82-25.1)	<0.0001	2.26 (1.67-27.4)	<0.0001	2.41 (1.90-51.6)	<0.0001
proteinuria + (%)	3.04 (1.95-24.4)	<0.0001	2.72 (1.90-30.1)	<0.0001	2.83 (2.15-54.3)	<0.0001
Ln-SBP (mmHg)	34.9 (16.16-75.2)	<0.0001	28.4 (15.77-51.2)	<0.0001	30.6 (19.2-48.9)	<0.0001
Ln-(HDLC/TC ratio)	0.59 (0.41-0.83)	0.0028	-	-	-	-

DM indicates diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure, HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Table 3. Multivariate regression coefficients (standard errors).

	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	$\beta$ (standard error)	<i>P</i> value	$\beta$ (standard error)	<i>P</i> value	$\beta$ (standard error)	<i>P</i> value
Ln-age (year)	61.1992 (15.7527)	0.0001	37.4061 (12.3059)	0.0024	45.5499 (9.7502)	<0.0001
Men (%)	0.6587 (0.1450)	<0.0001	-		0.3009 (0.0843)	0.0004
Current smoking (%)	15.3639 (4.3414)	0.0004	8.2429 (3.2749)	0.0118	10.6493 (2.5905)	<0.0001
Prevalent DM + (%)	0.5625 (0.1998)	0.0049	0.4568 (0.1570)	0.0036	0.4941 (0.1234)	<0.0001
proteinuria + (%)	0.5824 (0.2297)	0.0112	0.6362 (0.1847)	0.0006	0.6212 (0.1439)	<0.0001
Ln-SBP (mmHg)	46.3700 (13.3193)	0.0005	26.3995 (10.4481)	0.0115	33.3073 (8.2662)	<0.0001
Ln-(HDL/TC ratio)	-0.3593 (0.1885)	0.0566	-	-	-	-
Ln-age*Ln-SBP	-10.6145 (3.1716)	0.0008	-5.9229 (2.4876)	0.0173	-7.5446 (1.9681)	0.0001
Ln-age*Current smoking	-3.5197 (1.0336)	0.0007	-1.8451 (0.7823)	0.0184	-2.4200 (0.6181)	<0.0001

DM indicates diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Table 4. Sex-specific mean 10-year risk (%) of death from coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease according to 5-year age groups, EPOCH-JAPAN Study.

Age range (year)	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men
40-44	0.008	0.06	0.02	0.06	0.03	0.11
45-49	0.02	0.12	0.07	0.13	0.08	0.24
50-54	0.06	0.26	0.17	0.28	0.21	0.51
55-59	0.13	0.50	0.36	0.58	0.45	1.03
60-64	0.28	0.89	0.74	1.09	0.94	1.89
65-69	0.55	1.38	1.39	1.78	1.76	3.03
70-74	1.04	2.29	2.55	3.01	3.25	5.05
75-80	1.84	3.63	4.38	4.83	5.60	8.00

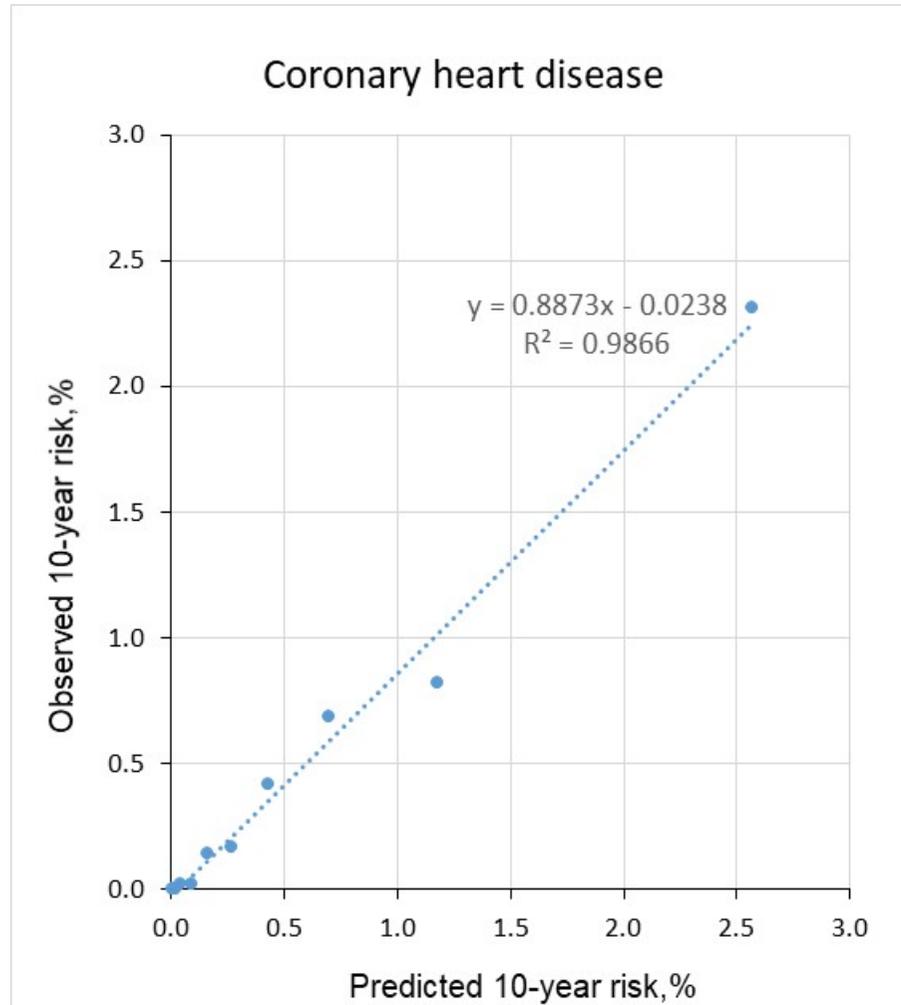


Figure 1. Calibration plots for death from coronary heart disease, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk. Solid point denotes each decile. Coefficient of the regression=0.8725, constant of the regression=-0.0238. Calibration for  $\chi^2=11.39$   $P=0.18$

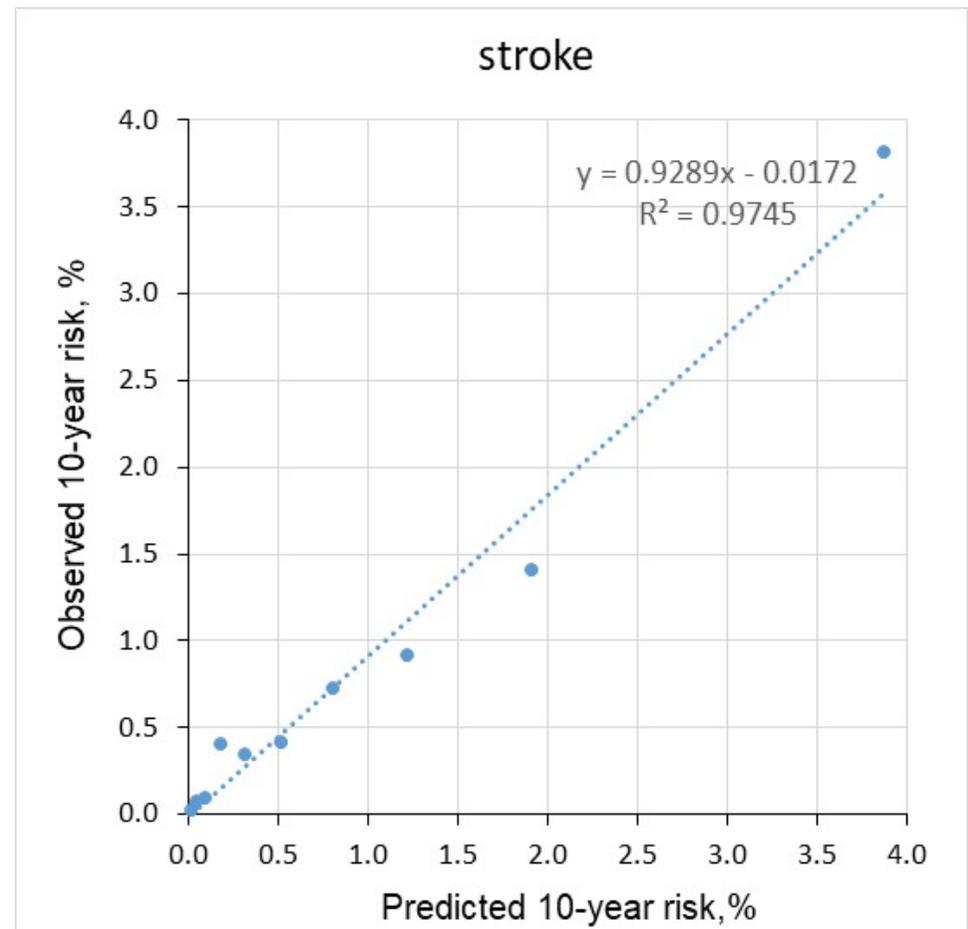
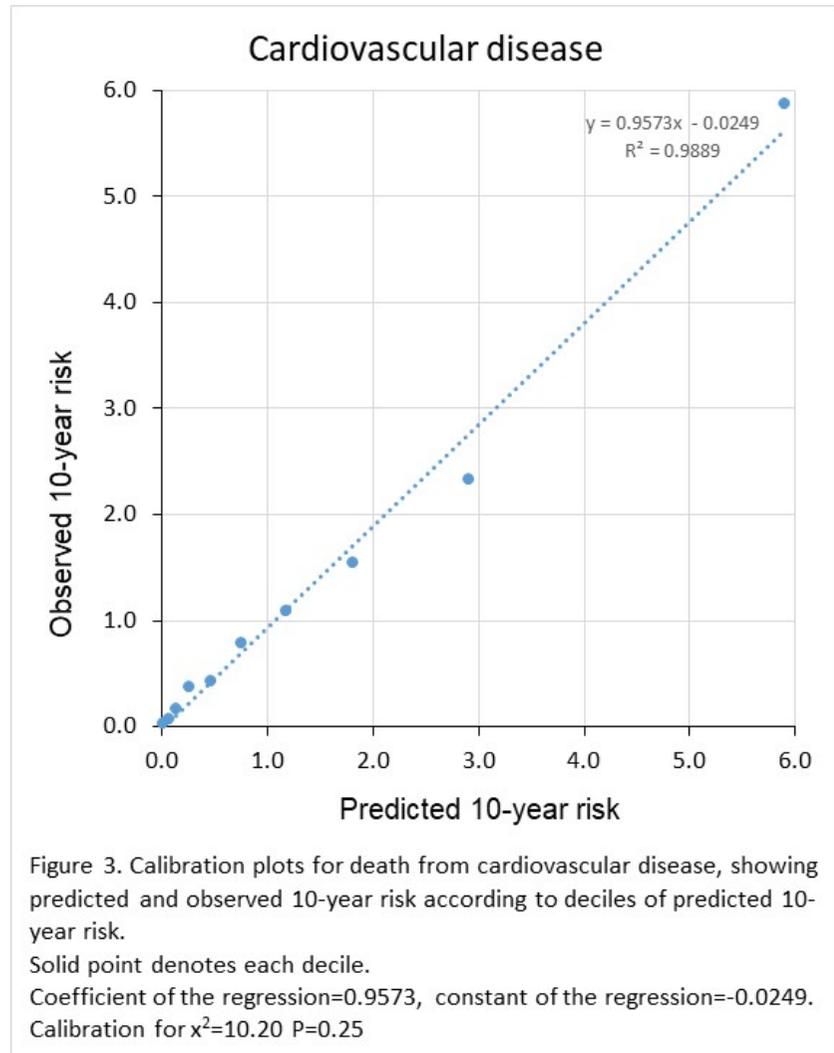


Figure 2. Calibration plots for death from stroke, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk. Solid point denotes each decile. Coefficient of the regression=0.9289, constant of the regression=-0.0172. Calibration for  $\chi^2=23.69$   $P=0.003$



「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2020年度分担研究報告書

1. 都市住民健常者を対象としたコホート研究の実施：神戸研究

研究代表者	岡村 智教	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	宮崎 潤二	神戸医療産業都市推進機構コホート研究チーム
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学看護医療学部
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	桑原 和代	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	佐田みずき	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 匠	北海道大学医学研究院 社会医学分野公衆衛生学教室
研究協力者	東山 綾	和歌山県立医科大学医学部衛生学講座
研究協力者	西田 陽子	大阪健康安全基盤研究所
研究協力者	久保 佐智美	帝塚山学院大学人間科学部
研究協力者	久保田 芳美	兵庫医科大学 環境予防医学
研究協力者	辰巳 友佳子	帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	宮松 直美	滋賀医科大学臨床看護学講座
研究協力者	西川 智文	京都光華女子大学健康栄養学科

研究要旨

コホート研究で最も重要なことは、対象者をなるべく脱落が少ない状態で追跡することと、エンドポイントである生活習慣病（悪性新生物や脳・心血管疾患、糖尿病など）の有無を確実に把握することである。後者について悪性新生物ではがん登録との照合という方法が使えるが、脳・心血管疾患や糖尿病については登録システムをゼロから立ち上げる必要があり、生活習慣病の疫学の専門的な見地からシステムの構築が必要とされる。またその前段階である高血圧や糖尿病の発症については地域において新規発症の情報を収集することは困難である。そこで新規コホート研究支援の一環として、2010年に開始された高血圧や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来所調査の支援と実施を行った。これまでの調査の追跡率では2年後90%を超え（1134名中1030名）、4年後87%（1134人中989名）、6年後84%（1134人中947名）、8年後78%（1134人中886名）と比較的高い追跡率であった。しかし、2020年1月からの10年後調査では、新型コロナウイルスによるパンデミックの発生により大きな影響を受け、3月以降は来所調査は中止となり、感染対策方針を策定の上でICTの活用などの試みを使用して再開した11、12月の調査を合わせた

計4回の調査（昨年度分となる1月と2月を含む）で来所した参加者は計228名であった。来所できない参加者には在宅でできる指先採血キットや家庭血圧計を使用した調査や、他の共同研究との連携による個人人間ドックなどで124名の調査を実施した。今年度はパンデミック下におけるコホート研究の継続性について模索し実施した。

#### A. 研究目的

わが国における死亡順位の上位を占める脳・心血管疾患の発症には様々な危険因子が関わっている。今まで様々なバイオマーカーの探索がなされて来たが依然として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの古典的な危険因子を凌駕するようなものは現れていない。また健常人からの高血圧や糖尿病などの発症要因については、生活習慣に遡って検証していく必要があるが、本邦での知見は少ない。脳・心血管疾患の予防は、生活習慣の改善による危険因子の改善（「一次予防」と、高血圧などの危険因子への直接的介入（「二次予防」とに大別される。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。

#### B. 研究方法

兵庫県神戸市をフィールドとしたコホート（神戸研究）の追跡調査に関して、先行研究に引き続き追跡精度を高めるための研究支援を行った。

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回の頻度で来所追跡調査（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不適格と判断された。最終的に2010-2011年度のベースライン調査に参加したのは1,134名であり、これは先ほどの2条件に加えて、自覚的に健康でかつ追跡調査に同意した集団である。神戸研究

のベースライン調査の内容を表3に示す。

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

(倫理面への配慮)

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、神戸医療産業都市推進機構および慶應義塾大学の研究倫理審査委員会による承認を受けて実施されている

### C. 研究結果

神戸研究は、ベースライン調査期間：2010年7月～2011年12月に参加した都市部に在住の健康な住民のコホート研究（ボランティア集団）を調査対象者としており、参加基準は、40歳以上75歳未満、心血管疾患や悪性新生物の既往がない、高血圧・脂質異常症・糖尿病の薬物治療を受けていない健康成人である。ベースラインから2年毎に追跡調査を行い、2020年からの第5回目（10年目）の追跡調査を最後に、2021年3月31日をもって終了し、その後は2029年3月までが解析期間として倫理委員会で承認されている（図1）。

本年度の調査は、2020年1月および2月

の来所調査終了後に、新型コロナウイルス感染の世界的感染拡大に伴い3月以降の来所検査を中止することとなった。そのため、感染症専門医の助言や厚労省の指針を参考にし、感染防御策を策定の上で運営方針を決定し、調査再開を模索した。その結果、11月7日及び12月5日に調査を再開実施した。11月調査の対象者は、65歳未満は受診者、研究スタッフの健康チェックと感染防御策の徹底の上、来所検査とし、希望者には在宅健診セットによる自宅で実施とした。65～74歳は在宅検査を基本として、健康上のリスクが低い者については来所実施も可能とした。75歳以上の希望者は感染の重症化リスクを鑑み来所検査を中止とし、希望者には神戸研究対象者から被験者を募集している別研究で提携している病院の人間ドック受診後の検査所見および調査票を入手することとした。12月調査は、感染拡大の状況を勘案して、来所検査は65歳未満に限定し、希望者については在宅検査とした。実施会場は、感染リスクを考慮し、神戸研究事務局が設置されている国際医療開発センター（IMDA）での実施のみとして、出張による調査を中止とした。IMDAの実施では、会場の構造を利用して動線を一方方向としながら、パーティションの設置や参加者とのオンライン面接を導入し感染対策を徹底した（図2）。11月7日および12月5日の2回の調査参加者数はそれぞれ、38名（男性13名、女性25名）、56名（男性18名、女性38名）で、1、2月調査と合わせると第5回調査参加者は合計228名であった。11月来所健診の内容は、問診票、食事調査票の確認、エコー・内臓脂肪測定、体組成・体格測定、聴力、血圧、採血、採尿、12月来所検査は密と滞在時間を考慮してエコー・内臓脂肪測定を中止として実施し、栄養調査の一部はWEB調査とした（図3上段）。

来所できず、在宅での検査希望者には、在

宅検診セットを送付した。在宅検診セットは、説明書、同意書、家庭血圧測定のための自動血圧計と、自己式採血キット（リージャー社）、および質問票をセットとした（図3下段）。案内の結果78名が希望し、76名が参加実施した。また、75歳以上で、MRIドック検診の希望者は63名で、参加者は48名であった。

神戸研究の従来の形での来所追跡調査は、本年度の3月31日で終了し、今後は、企業との共同研究等が、4月以降は継続される予定である。神戸研究で取得した個人情報には2024年まで保管期限としており、2029年までは共同研究機関による解析期間として、継続的に成果を発表していく予定である。参加者のフォローとして、2020年の成果報告とともに、これまでの神戸研究の振り返りと参加者への感謝を伝える挨拶文とともに2021年4月以降の神戸研究についてニュースレター11号を発行して報告した（参考資料1）。

本年度に神戸研究データを用いた研究成果として公表された論文は以下の4本であった。論文について以下のとおりである。

### 1. Physique at Birth and Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Urban Residents: the KOBE Study.

本研究は、神戸研究に参加した624人（男性165人、女性459人）を対象に出生時体格と循環器疾患リスク因子との関連を男女別にロジスティック回帰分析を用いて検討した結果、参加者の高血圧と耐糖能障害の両方を有する多変量調整オッズ比と95%信頼区間(Coefidence Interval, CI)は、低体重群で有意に高く、男性で7.42(95%CI; 1.75-31.50)、女性で4.44(95%CI; 1.14-17.30)であったことが観察された。

### 2. Estimated 24 h Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Is Related to Renal Function Decline: A 6-

### Year Cohort Study of Japanese Urban Residents.

本研究は、神戸研究に参加した927人の6年間の腎機能低下に対する推定24時間の尿中Na/K (e24hUNa/K)の影響を検討した結果、ロジスティック回帰分析によるeGFR低下の多変数調整オッズ比は、e24hUNa/Kの第1四分位数と比較して、第4四分位数で有意に高く1.65 (95%CI;1.06-2.57)であった。

### 3.都市住民における非特異的ストレス指標K6の悪化予測因子の探索：神戸研究

本研究は、神戸研究に参加した780人を解析対象として The Kessler 6-Item Psychological Distress Scale (K6) 日本語版のスコアの将来的な悪化を予測できる健康関連要因を探索した。ロジスティック回帰分析の結果、4年後追跡調査時でストレスありとなった132人と有意に関連した要因は、年代(40歳代/70歳代)、家族状況(単身/同居)、Oswestry Disability Index スコア(1%あたり)で、多変量調整オッズ比はそれぞれ、3.38(95%CI;1.45-7.86)、1.98(95%CI;1.07-3.68)、1.05(95%CI;1.01-1.09)であった。

### 4.横断研究による推定24時間尿中ナトリウム・カリウム比およびBMIと血圧との関連：神戸研究

本研究は、神戸研究参加者の1,112人を対象に、24h-u-Na/K およびBMIを組み合わせたリスク重積別の高血圧を、低24h-u-Na/K・低BMI群をリファレンスとしてロジスティック回帰にて検討した結果、多変量調整オッズ比は、高24h-u-Na/K・高BMI群の男性で2.59 (95%CI;1.15-5.86)、女性で10.78 (95%CI;4.87-23.88)、高24h-u-Na/K・低BMI群の女性で1.62 (95%CI;1.10-2.40)で有意であった。

### D. 考察

近年、多くの研究機関で“コホート研究”が行われるようになってきた。しかしながら

患者集団、一般集団を問わず単に多数の参加者から血液サンプルや臨床情報を採取しただけの研究をコホート研究と称している例もあり、多人数から検体を採取する＝大規模コホート研究という誤解も多い。しかしながらコホート研究の定義は、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡してアウトカムの発生を比較することであるため、そもそも追跡がなされていないとコホート研究ですらない。わが国において地域集団を対象としたコホート研究で最も難しいのは追跡調査であり、特に生活の質や高血圧や糖尿病など危険因子の発症や増悪などソフトなエンドポイントの把握には、来所調査が必要なため追跡困難な場合が多い。

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が、そもそも同じ機関にかからなければならないルールはなく、健診受診者の健康状態の推移を追うことは困難である。通常、地域において2年連続して健診を受ける者は7割に満たず、長期的に見ると追跡率は非常に低い。そのため追跡システムが整ったコホート研究を構築しないと、地域における危険因子の発症・増悪要因の解明は困難である。

従来、同様の研究の多くは職域で行われてきた。職域の場合、ある程度の規模の企業では毎年の定期健康診断で対象者の状況を把握できるし、生活習慣の調査を行うのも地域より容易である。しかしながら多くの場合、勤務者集団は60歳代前半までの年齢層しかおらず、循環器疾患疫学研究でハードエンドポイントとなる重篤な脳・心血管疾患を発症する高齢者層の割合は少ない。またヘルシーワーカーエフェクトや手厚い

健康管理システムもあり、疫学調査が可能な職域（大企業）の場合、同年代の地域住民に比し心血管疾患発症率は非常に低い<sup>2)</sup>。

神戸研究では、地域一般集団を対象として高い追跡率で長期の調査を継続してきた。また、対象者の年齢構成に合わせて認知機能やフレイルなど加齢に関わりのある調査を行い、検討をしてきた。しかしながら10年目となる2020年度の追跡調査では新型コロナウイルス感染症によるパンデミックに伴い、現在でも制限される行動や生活様式のために調査の制限を余儀なくされた。その中で、徹底した感染症対策とともに、在宅でできるキットの利用や、ICTを使用した新たな方法を試みることで、新たな生活におけるコホート研究調査を模索した。今後はパーソナルヘルスレコードの普及や医療情報活用の円滑化を進める法制度の整備などが必要である。

## E. 結論

本研究では、都市部における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てきたが、今年度はコロナ禍での追跡調査について模索し、現時点で実施可能なある程度の方向性を示すことができた。

## 参考文献

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

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Umemoto K, Kubo S, Nishida Y, Higashiyama A, Kawamura K, Kubota Y, Hirata T, Hirata A, Sata M, Kuwabara K, Miyazaki J, Kadota A, Iida M, Sugiyama D, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Physique at Birth and Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Urban Residents: the KOBE Study. *J Atheroscler Thromb.* 2020, 28): p.1-12.
2. Hattori H, Hirata A, Kubo S, Nishida Y, Nozawa M, Kawamura K, Hirata T, Kubota Yoshimi, Sata M, Kuwabara K, Higashiyama A, Kadota A, Sugiyama D, Miyamatsu N, Miyamoto Y and Okamura T. Estimated 24 h Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Is Related to Renal Function Decline: A 6-Year Cohort Study of Japanese Urban Residents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(16): p.1-12.
3. 田谷 元, 桑原 和代, 東山 綾, 杉山 大典, 平田 あや, 佐田 みずき, 平田 匠, 西田 陽子, 久保 佐智美, 久保田 芳美, 門田 文, 宮松 直美, 西村 邦宏, 宮本 恵宏, 岡村 智教, 都市住民における非特異的ストレス指標 K6 の悪化予測因子の探索: 神戸研究, 日本公衆衛生雑誌, 2020, 67 巻, 8 号, p. 509-517.
4. 野澤 美樹, 桑原 和代, 久保田 芳美, 西田 陽子, 久保 佐智美, 平田 匠, 東山 綾, 平田 あや, 服部 浩子, 佐田 みずき, 門田 文, 杉山 大典, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教, 横断研究による推定24時間尿中ナトリウム・カリウム比およびBMIと血圧との関連: 神戸研究, 日本公衆

衛生雑誌, 2020, 67 巻, 10 号, p. 722-733.

### 2. 学会発表

1. 眞鍋 佳世, 桑原 和代, 田谷 元, 久保田 芳美, 西田 陽子, 久保 佐智美, 平田 匠, 東山 綾, 平田 あや, 佐田 みずき, 門田 文, 杉山 大典, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教. 尿中Na/Kを考慮した家庭血圧と Cardio-ankle vascular index(CAVI)との関連. 第79回日本公衆衛生学会総会. 2020年10月(京都)
2. 田谷 元, 桑原 和代, 眞鍋 佳世, 東山 綾, 杉山 大典, 平田 あや, 佐田 みずき, 平田 匠, 西田 陽子, 久保 佐智美, 久保田 芳美, 門田 文, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教. 睡眠不足感は腰痛に関連する: 神戸研究. 第79回日本公衆衛生学会総会. 2020年10月(京都)
3. 松本みな美, 佐田みずき, 久保田芳美, 西田陽子, 久保佐智美, 東山綾, 平田匠, 門田文, 平田あや, 宮崎潤二, 桑原和代, 杉山大典, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 都市部健康住民における塩味味覚閾値の上昇と生活習慣・食習慣との関連: 神戸研究. 第79回日本公衆衛生学会総会. 2020年10月(京都)

## 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

# 表1. 研究の概要

本研究は2009年夏に知的クラスター創世事業第Ⅱ期の一部として企画され、パイロット研究を医薬品等臨床研究審査委員会へ申請し、2009年10月に承認された。  
以後、ベースライン調査、追跡調査に関して医薬品等臨床研究審査委員会において申請と承認がなされてきた(最新の研究計画の変更申請承認:2020年1月18日)。

2009年度	2010年度 ～2011年度	2012年度 ～2014年5月	2014年7月 ～2015年度	2016年度 ～2017年度	2018年度 ～2019年度	2020年度 ※2020年1月から実施
パイロット研究	ベースライン調査	追跡調査 (原則として2年に1度検査) → → → → → → → →				
2010年2月 96名 ベースライン調査 の検査内容を検討	コホート集団確立 対象者募集  参加者数 1,134名	ベースラインから 2年目  参加者数 1,030名	ベースラインから 4年目  参加者数 989名	ベースラインから 6年目  参加者数 947名	ベースラインから 8年目  参加者数 886名	ベースラインから 10年目  2020年1-12月 参加予定数 850名
<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診プレテスト</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> <li>・実施後アンケート</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> <li>・追跡方法の確立</li> <li>・企業との連携</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・身体・生理学的検査</li> <li>・血液・尿検査</li> <li>・対象者へのフォロー</li> </ul>
2009年10月承認	2010年5月承認	2012年2月承認 → 2017年3月まで			2019年11月承認 →	2021年3月まで
						データ利用は 2029年3月まで

# 表2. 募集要件と募集方法

## 1. 募集要件

- 1) 40歳～74歳未満
- 2) 悪性新生物、脳・心血管疾患の既往歴がない
- 3) 高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない
- 4) 自覚的に健康
- 5) 先端医療センターまでベースライン調査を受けに来ることができる
- 6) 長期間追跡されることに同意している

## 2. 募集方法

被験者の公募は、神戸市のホームページや広報、折り込みチラシ、公共施設や医療機関でのポスター掲示やリーフレットの留置、企業・大学等における公募情報提供等の手段で行う。また平成23年度には地域の自治会にも協力を呼びかけた。

# 表3. ベースライン調査の内容

## 1. 基本問診

喫煙および飲酒状況、過去からの体重の変化、現病歴と既往歴、身体活動度、視力やドライアイに関する問診、聴力低下に伴う生活の質の評価(HHIE-s)、膝・腰痛に関する問診(Oswestry Disability Index)、関節リウマチに関する問診(HAQ機能障害指数)、睡眠に関する問診、女性の妊娠・出産に関する問診、メンタルヘルスに関する問診(K-6)、生活の質(SF-8)、食生活(魚、乳製品、茶の摂取頻度等)、就業歴・教育歴。

## 2. 身体・生理学的検査

血圧、身長、体重、腹囲、聴力、味覚検査(Salt Taste check)、骨密度(超音波式)、Cardio ankle vascular index(CAVI)、家庭血圧測定(ベースライン調査で血圧正常者のみ)。

## 3. 血液・尿検査

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

# 表4. 追跡調査方法の同意取得率

(ベースライン調査: 2010年7月～2011年12月)

1,134名(男性351名、女性783名)

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

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

# 図1. 神戸研究における追跡調査

ベースライン調査 [2010-2011年度]  
2010年度(616名) 2011年度(518名)

2年目追跡検査 [2012-2013年度]  
1,030名(91%)

4年目追跡検査 [2014-2015年度]  
989名(87%)

6年目追跡検査 [2016-2017年度]  
977名(86%)

8年目追跡検査 [2018-2019年度]  
886名(78.1%)

コロナパンデミック

10年目追跡検査 [2020年度]  
228名(20.1%)

神戸トライアルの従来の形式の追跡調査は  
2021年3月31日をもって終了

2021年4月1日より共同研究について以下は継続

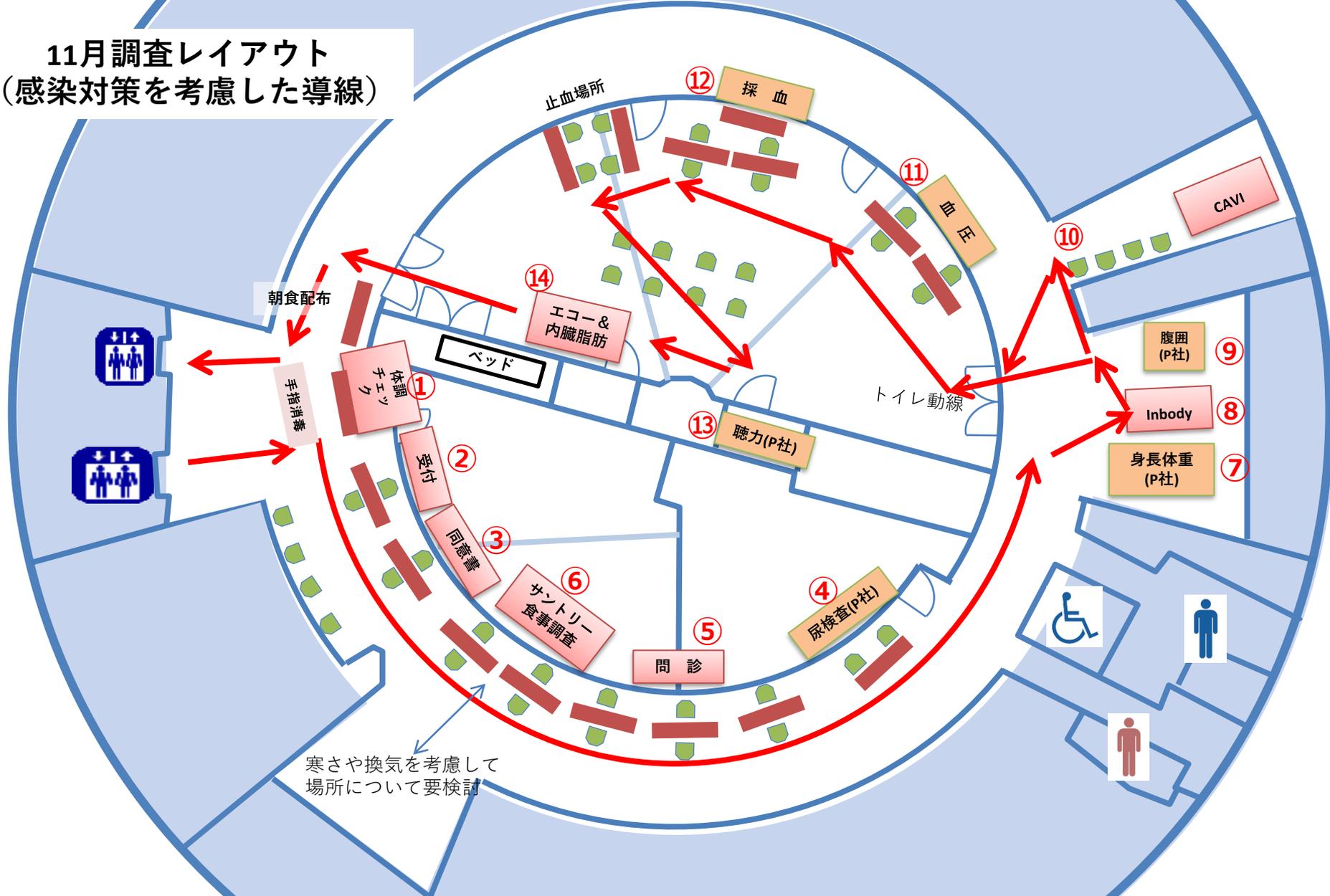
1. サントリー水分摂取量研究(受託研究)
2. 水分摂取と認知能に関するMRI研究(基盤B)

2024年3月31日まで個人情報の保管

すべての匿名化データは2029年3月31日まで  
解析期間

# 図2. コロナ禍における調査実施(1)

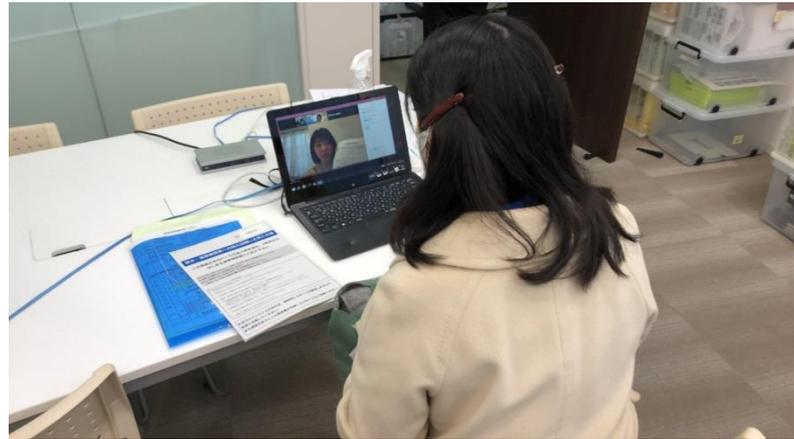
11月調査レイアウト  
(感染対策を考慮した導線)



# 図3. コロナ禍における調査実施(2)



2020年12月調査風景



WEB栄養調査



在宅検査セット



家庭血圧測定用血圧計



自式指先採血キット  
(リージャー社)

## 【セット内容】

- 問診票
- 家庭血圧測定用血圧計
- 自式指先採血キット



「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2020年度分担研究報告書

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 木庭 愛 茨城県保健福祉部 部長  
研究協力者 入江ふじこ 茨城県つくば保健所 所長  
兼 保健福祉部健康・地域ケア推進課  
研究協力者 西連地利己 獨協医科大学先端医科学統合研究施設  
研究連携・支援センター 准教授

研究要旨

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。第1コホート、第2コホート、健診コホートともに、データの収集を継続している。本年度は、第1コホートで1本の学会発表を行った。また、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民健康保険組合、および7つの健康保険組合の特定健診データの収集を継続している。

A. 研究目的

茨城県健康研究（Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS）は、健診受診者を対象として、その後の健診結果や生命予後等を追跡し、生活習慣や健診成績と生活習慣病の発症や死亡等との関連を検討したり、危険因子保有割合等の経年変化を観察したりすることにより、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。本研究は県の主導のもとに市町村、健診機関、茨城県国民健康保険団体連合会、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民

健康保険組合、および8つ（平成29年度からは7つ）の健康保険組合の協力を得て行う研究事業として位置づけられている。

B. 研究方法

1. 第1コホート

事業名は、「茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業」である。現23市町村（平成5年当時38市町村）における平成5年度の基本健康診査受診者の約10万人を対象とする前向きコホート調査である。令和5年末までの30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（令和3年3月19日）。

また、本年度は令和元年末までの住民基本台帳による死亡日調査が対象市町村で終

了した。

対象者の平成 30 年までの死因について、3 月末までに収集する予定である。

(倫理面への配慮)

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、個人情報保護に配慮して、市町村において対象者の健診情報と住民基本台帳の照合作業を行った後、氏名を削除してから県がデータを受け取り、集計解析を行っている。

## 2. 第 2 コホート

事業名は、「健康づくり、介護予防および医療費適正化のための大規模コホート研究事業」である。県内 44 市町村のうち 21 市町村国保の協力を得て、国民保険加入者を対象とした前向きコホート調査を開始し、平成 21 年度にベースライン調査として特定健康診査と併せて「健康に関するアンケート」を行った。この第 2 コホートでは、エンドポイントに死亡、健診結果のほか、医療費、介護保険の給付の状況を追跡し、ベースライン時の健診成績や生活習慣との関連について分析を進めている。なお、平成 31 年度から要介護認定のデータも収集している。

平成 21 年度から平成 30 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、介護認定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、全対象市町村で令和元年までの転出日・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、3 月末までに平成 30 年末までのデータを収集予定である。

(倫理面への配慮)

研究計画は「茨城県疫学研究合同倫理審査委員会」の承認を得ている。アンケート、

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

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

## 3. 健診コホート

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

平成 30 年度分までの国保の健診データが収集された。これらの健診データのうち、(公財)茨城県総合健診協会実施分については、ダイナミックコホートデータとして解析を行っている。加えて、平成 21 年度～平成 30 年度分の協会けんぽ茨城県支部実施分、平成 20 年度～令和元(2019)年度の茨城県内 4 共済、2 国民健康保険組合、7 健康保険組合実施分の特定健康診査データの収集が完了した(横断研究データ)。

なお、平成 29 年 2 月 28 日に一部改正された『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』への対応として、平成 30 年度以

降のデータ収集は、研究目的としてではなく、地域保健法に基づく保健事業目的で収集することとした。そのため、平成29年度以降に収集したデータについては、当面の間、行政資料（『茨城県市町村別健康指標』等）の作成目的に限定して利用することとしている。なお、平成28年度までに収集したデータについては、今まで通り、研究目的での利用が可能であるとしている。

#### （倫理面への配慮）

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、2本の論文発表を行った。

#### 2. 第2コホート

本年度は、要介護認定データの収集を開始した。

#### 3. 健診コホート

令和元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』を作成するための解析を本年度内に実施する予定である。

### D. 考察

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

る。本年度は多くの自治体がデータヘルス計画の中間評価の準備を行っている。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』を中間評価に活用したり、開発した各種ツールを用いて評価したりするなどが行われるようになった。

また、本研究班や環境省との共同研究も継続実施しており、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. 健康危機情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Takeuchi A, Nishiwaki Y, Okamura T, Milojevic A, Ueda K, Asakura K, Takebayashi T, Hasegawa S, Sairenchi T, Irie F, Ota H, Nitta H. Long-Term Exposure to Particulate Matter and Mortality from Cardiovascular Diseases in Japan: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(3):230-240.
- 2) Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, Irie F, Koba A, Nagao M, Umesawa M, Haruyama Y, Takaoka N, Watanabe H, Kobashi G, Ota H. Atrial Fibrillation With and Without Cardiovascular Risk Factors and Stroke Mortality. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(3):241-248.

2. 学会発表  
なし

なし

2. 実用新案登録  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

3. その他

1. 特許取得

《公表論文の要約》

Takeuchi A, Nishiwaki Y, Okamura T, Milojevic A, Ueda K, Asakura K, Takebayashi T, Hasegawa S, Sairenchi T, Irie F, Ota H, Nitta H. Long-Term Exposure to Particulate Matter and Mortality from Cardiovascular Diseases in Japan: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(3):230-240

浮遊粒子状物質（SPM）への長期的な曝露による循環器疾患への影響（茨城県健康研究）

【背景】

本研究は、中高年者を対象とした茨城県の大規模コホートによって、浮遊粒子状物質の長期曝露と循環器疾患との関連を交絡因子を調整したうえで検討することを目的とした。

【方法】

健康診査を受診した40歳～79歳の91,808人（男性34%）を17年間（1993-2020）追跡した。2つの異なった曝露指標が採用された：ベースライン時(1990年)の浮遊粒子状物質（SPM）濃度および第1半期（1990年～1995年）と第2半期(2005年～2010年)の平均SPM濃度である。男女別の循環器疾患死亡についての多変量調整ハザード比(RR)は、一般混合ポワソン回帰モデルによって、年齢、BMI、糖尿病と高血圧の既往歴、クレアチニン、GPT、総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙、飲酒、および気温を調整したうえで求められた。

【結果】

ベースライン時のSPM濃度は、全循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳血管疾患死亡に関連していた。SPM濃度10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの調整済みRR（および95%信頼区間）は、全循環器疾患死亡については、男性1.147 (1.014 - 1.300)、女性1.097 (0.985 - 1.222)であった。RRの点推定値は、信頼区間に重なりはあったものの、非出血性脳血管疾患死亡については、男性(1.248 [0.991 - 1.571])で高かった。RRは、第2半期の信頼区間は広がったものの、第1半期より、第2半期のほうが低く見えた。

【結論】

これらの結果は、茨城県の男性において、SPMへの長期曝露が循環器疾患死亡リスクの上昇に関連していることを示唆している。

表 1 Adjusted risk ratios of mortality per 10  $\mu\text{g} / \text{m}^3$  increase in SPM

		Age-adjusted Risk Ratio	95% CI	Multivariate-adjusted Risk Ratio <sup>§</sup>	95% CI
Men	All cardiovascular mortality	1.051	(0.961–1.149)	1.147	(1.014–1.300)
	Coronary artery mortality	1.115	(0.938–1.326)	1.213	(0.954–1.543)
	Non-hemorrhagic stroke mortality	1.094	(0.958–1.249)	1.248	(0.991–1.571)
	Hemorrhagic stroke mortality	1.091	(0.870–1.368)	1.14	(0.831–1.565)
Women	All cardiovascular mortality	1.074	(0.995–1.160)	1.097	(0.984–1.221)
	Coronary artery mortality	1.076	(0.915–1.266)	1.169	(0.933–1.466)
	Non-hemorrhagic stroke mortality	1.049	(0.933–1.180)	1.069	(0.852–1.342)
	Hemorrhagic stroke mortality	1.030	(0.865–1.227)	1.025	(0.799–1.316)

Abbreviations: CI, confidence interval

<sup>§</sup>The multivariate adjusted risk ratios for mortality per 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in SPM in 1990 were calculated using general mixed Poisson regression models. The adjusted variables were age, BMI, history of diabetes mellitus, hypertension, serum creatinine, GPT, serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, smoking status, alcohol consumption, and annual mean temperature and standard deviation for each city at baseline. We used a medical administration area (seven areas within the IPHS) as a random effect.

Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, Irie F, Koba A, Nagao M, Umesawa M, Haruyama Y, Takaoka N, Watanabe H, Kobashi G, Ota H. Atrial Fibrillation With and Without Cardiovascular Risk Factors and Stroke Mortality. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(3):241-248.

循環器疾患危険因子の有無別の心房細動と脳卒中死亡

**【目的】** 古典的循環器疾患危険因子の有無別に、心房細動と脳卒中死亡との関連は明らかではない。本研究は、古典的循環器疾患危険因子の無い心房細動が、脳卒中および循環器疾患死亡の危険因子であるかどうかを明らかにすることを目的とした。

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

**【結果】** 古典的循環器疾患危険因子を持たない者において、心房細動の脳卒中死亡に対するハザード比は、男性4.3（95%信頼区間 [CI]: 1.1-17.8）、女性15.0（95% CI: 5.5-40.8）であった。全循環器疾患死亡に対するハザード比は、男性6.2（95% CI: 2.8-14.2）、女性10.7（95% CI: 4.8-24.1）であった。古典的循環器疾患危険因子を持つ者において、心房細動の脳卒中死亡に対するハザード比は、男性3.1（95% CI: 2.2-4.6）、女性4.3（95% CI: 2.6-7.3）であった。全循環器疾患死亡に対するハザード比は、男性2.9（95% CI: 2.2-3.8）、女性3.5（95% CI: 2.4-5.1）であった。

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

表 1 Hazard ratios (95% CIs) for stroke mortality stratified by traditional cardiovascular risk factors

	Traditional cardiovascular risk factors				P for interaction
	Absent		Present		
	Atrial fibrillation No	Atrial fibrillation Yes	Atrial fibrillation No	Atrial fibrillation Yes	
<b>Men</b>					
Number of subjects	3,714	19	26,787	186	
Person-years	66,309.0	249.2	451,609.2	2,514.9	
Number of deaths from stroke	108	2	1,160	28	
Age-adjusted hazard ratio	1 (ref.)	3.8 (0.9–15.5)	1 (ref.)	3.1 (2.1–4.5)	0.829
Multivariable-adjusted hazard ratio <sup>§</sup>	1 (ref.)	4.3 (1.1–17.8)	1 (ref.)	3.1 (2.2–4.6)	0.781
<b>Women</b>					
Number of subjects	19,501	12	40,342	68	
Person-years	364,984.8	178.5	728,222.4	960.9	
Number of deaths from stroke	243	4	1,354	15	
Age-adjusted hazard ratio	1 (ref.)	14.9 (5.5–40.3)	1 (ref.)	4.5 (2.7–7.5)	0.030
Multivariable-adjusted hazard ratio <sup>§</sup>	1 (ref.)	15.0 (5.5–40.8)	1 (ref.)	4.3 (2.6–7.3)	0.020
<b>Men and women</b>					
Number of subjects	23,215	31	67,129	254	
Person-years	431,293.8	427.7	1,179,831.6	3,475.8	
Number of deaths from stroke	351	6	2,514	43	
Age-adjusted hazard ratio (95% CI)	1 (ref.)	7.7 (3.4–17.4)	1 (ref.)	3.5 (2.6–4.7)	0.078
Multivariable-adjusted hazard ratio (95% CI) <sup>‡</sup>	1 (ref.)	8.1 (3.6–18.3)	1 (ref.)	3.5 (2.6–4.7)	0.041

Abbreviations: CI: confidence interval.

§ Adjusted for age, systolic blood pressure, anti-hypertensive medication use, serum total cholesterol level, serum high-density lipoprotein cholesterol level, anti-dyslipidemic medication use, blood glucose level, anti-diabetic medication use, smoking status, and alcohol intake in the risk factors present group and for age, systolic blood pressure, serum total cholesterol level, serum high-density lipoprotein cholesterol level, blood glucose level, smoking status, and alcohol intake in the risk factors absent group. ‡ Adjusted for sex in addition to the items described above.

表 2 Hazard ratios (95% CIs) for total cardiovascular disease mortality stratified by traditional cardiovascular risk factors

	Traditional cardiovascular risk factors				P for interaction
	Absent		Present		
	Atrial fibrillation		Atrial fibrillation		
	No	Yes	No	Yes	
<b>Men</b>					
Number of subjects	3,714	19	26,787	186	
Person-years	66,309.0	249.2	451,609.2	2,514.9	
Number of deaths from cardiovascular disease	227	6	2,660	58	
Age-adjusted hazard ratio	1 (ref.)	5.6 (2.5–12.5)	1 (ref.)	2.9 (2.2–3.7)	0.169
Multivariable-adjusted hazard ratio <sup>§</sup>	1 (ref.)	6.2 (2.8–14.2)	1 (ref.)	2.9 (2.2–3.8)	0.150
<b>Women</b>					
Number of subjects	19,501	12	40,342	68	
Person-years	364,984.8	178.5	728,222.4	960.9	
Number of deaths from cardiovascular disease	573	6	3,126	28	
Age-adjusted hazard ratio	1 (ref.)	10.1 (4.5–22.7)	1 (ref.)	3.7 (2.5–5.3)	0.021
Multivariable-adjusted hazard ratio <sup>§</sup>	1 (ref.)	10.7 (4.8–24.1)	1 (ref.)	3.5 (2.4–5.1)	0.012
<b>Men and women</b>					
Number of subjects	23,215	31	67,129	254	
Person-years	431,293.8	427.7	1,179,831.6	3,475.8	
Number of deaths from cardiovascular disease	800	12	5,786	86	
Age-adjusted hazard ratio (95% CI)	1 (ref.)	7.3 (4.1–13.0)	1 (ref.)	3.1 (2.5–3.8)	0.010
Multivariable-adjusted hazard ratio (95% CI) <sup>‡</sup>	1 (ref.)	7.7 (4.3–13.7)	1 (ref.)	3.1 (2.5–3.8)	0.003

Abbreviations: CI, confidence interval.

§ Adjusted for age, systolic blood pressure, anti-hypertensive medication use, serum total cholesterol level, serum high-density lipoprotein cholesterol level, anti-dyslipidemic medication use, blood glucose level, anti-diabetic medication use, smoking status, and alcohol intake in the group with risk factors, and for age, systolic blood pressure, serum total cholesterol level, serum high-density lipoprotein cholesterol level, blood glucose level, smoking status, and alcohol intake in the group without risk factors. ‡ Adjusted for sex in addition to the items described above.

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2020年度分担研究報告書

3. 分担研究名 吹田研究：都市部住民コホート研究

研究分担者	宮本 恵宏	所属	国立循環器病研究センター
研究協力者	東山 綾	所属	和歌山県立医科大学
研究協力者	小久保喜弘	所属	国立循環器病研究センター
研究協力者	渡邊 至	所属	国立循環器病研究センター

吹田研究は、都市部にて1989年より実施されている循環器疾患に関するコホート研究である。住民を対象としたコホート研究のほとんどは、人口移動が少なく、目的とする疾病の発症者の把握もしやすい単独（または少数）の農村地域の市町村で実施されている。現在、わが国の人口の約3分の2が都市部を中心にした人口密度の高い人口集中地区に居住していること、急速に生活習慣が欧米化しつつあることを考慮すると、都市部と農村地域の両方の研究結果が互いに補完しあいながら、日本の健康や医療の施策に貢献することが重要である。

本年度は新型コロナウイルスの影響を受け健診は感染予防に配慮しながら行われた。本年度論文化された代表的な研究成果を報告する。

大豆イソフラボンの代謝物であるエクオールは、腸内マイクロバイオーームによって形質転換され、抗酸化作用と抗アミロイド原性を有する。本年度は、エクオール産生と脳の総体積に正規化した白質病変(WML%)およびアミロイドβ沈着量との関連を評価した。エクオール生産状態は、WML%と有意に関連していた。エクオール産生状態はアミロイドβとは関連しなかった。

A. 目的

大豆イソフラボン (ISF) が抗動脈硬化作用<sup>1</sup>、抗酸化作用<sup>2</sup>、抗アミロイド原性<sup>3</sup>を有することが報告されている。また、最近の日本での研究でも、大豆とISFを多く含む食事は認知機能障害<sup>4</sup>や認知症と逆に関連していることが報告されている<sup>5</sup>。大豆イソフラボンの代謝物であるエクオールは、腸内マイクロバイオーームによって形質転換され、抗酸化作用と抗アミロイド原性を有する。

本研究では、エクオール産生と脳内白質病

変(WML)やアミロイドβ(Aβ)沈着とエクオール産生の関連を検討した。<sup>6</sup>

B. 研究方法

75歳から89歳の吹田研究の研究協力者で本研究協力の同意を得られた210名のうち、認知的に正常と認められた102名が画像検査を受けた。102名のうち、11名の被験者が除外された(画像検査の技術的問題や頭蓋内腫瘍のために9名、血液サンプルが不足していたために1名、WML量が5SDを超えていた1名が除外)、最終的に91名を対象とし

て、<sup>11</sup>C-ピッツバーグ化合物-Bを用いた脳磁気共鳴画像法とポジトロン断層撮影法を実施し、脳の総体積に正規化した白質病変(WML%)を定量した。2008年から2012年までの保存サンプルを用いて血清エクオールを測定した。血清中エクオール産生者は、血清中エクオール濃度が0以上の人と定義した。この研究は、ピッツバーグ大学と国立循環器病研究センターの倫理審査委員会によって承認された。すべての参加者からインフォームドコンセントを得て行われた。

#### C. 研究結果

対象者91人の平均(SD)年齢は81.6(3.1)歳、女性51%、高血圧症54.9%、糖尿病13.2%、脂質異常症54.9%であった。WML%の中央値(四分位範囲)は1.10(0.59~1.61)、アミロイドβ陽性は24.2%であった(表1)。参加者の49%は、エクオール非生産者であった。WML%の中央値(四分位範囲)は1.10(0.59~1.61)であり、アミロイドβ陽性者は24.2%、エクオール生産者は51%であった。エクオール高生産者のWML%は、非生産者よりも50%以上低かった(表2)。

#### D. 考察

認知的に正常な日本人高齢者において、画像検査の6~9年前のエクオール産生状態が脳内白質病変と有意な逆相関を示した。この逆相関は、高血圧、APOE ε2 ε4、ε3 ε4 またはε4 ε4、その他の共変量を調整した後も維持された。一方、エクオール生産者の状態は、アミロイドβ沈着と関連していなかった。(表2 Model III)

#### E. 結論

認知的に正常な日本人高齢者では、エクオールが脳内白質病変の発生に対する保護因子であることが示唆された。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

特になし

#### H. 知的所有権の取得状況

特になし

#### 参考文献

1. Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC, Wagner JD. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17: 2524-2531.
2. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res.* 1997; 26:63-70.
3. Hirohata M, Ono K, Takasaki J-I, et al. Anti-amyloidogenic effects of soybean isoflavones in vitro: fluorescence spectroscopy demonstrating direct binding to Aβ monomers, oligomers and fibrils. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822: 1316-1324.
4. Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, et al. Soyfood and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(10):1458-1462.

5. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97:1076-1082.
6. Sekikawa A, Higashiyama A, Lopresti BJ, Ihara M, Aizenstein H, Watanabe M, Chang Y, Kakuta C, Yu Z, Mathis C, Kokubo Y, Klunk W, Lopez OL, Kuller LH, Miyamoto Y, Cui C. Associations of equol-producing status with white matter lesion and amyloid- $\beta$  deposition in cognitively normal elderly Japanese. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020 Oct 22; 6(1): e12089.

年齢	平均 (SD)	81.6	(3.1)
性別	男性/女性	45	46
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	平均 (SD)	22.4	(3.1)
高血圧	n (%)	50	(54.9)
糖尿病	n (%)	12	(13.2)
脂質異常症	n (%)	50	(54.9)
冠動脈疾患	n (%)	4	(4.4)
教育年数	平均 (SD)	12.8	(2.4)
Apolipoprotein $\epsilon$ 4 carrier	n (%)	8	(8.8)
WML%	中央値 (四分位範囲)	1.1	(0.59, 1.61)
アミロイド $\beta$ 陽性	n (%)	22	(24.2)

表 1. 参加者の基礎特性 (n=91)

略語: SD, 標準偏差; WML%, 全脳容量で正規化した白質病変容量

	エクオール産生状態			Trend <i>P</i>
	non (n=45)	low (n=23)	high (n=23)	
Model I	1.19 (0.97, 1.49)	0.89 (0.67, 1.17)	0.58 (0.44, 0.72)	<0.01
Model II	1.16 (0.94, 1.42)	0.92 (0.69, 1.23)	0.59 (0.44, 0.78)	<0.01
Model III	1.13 (0.92, 1.37)	0.93 (0.69, 1.12)	0.63 (0.48, 0.83)	<0.01

表 2 白質病変 (WML%)と 6~9 年前のエクオール産生状態の関連

略語:WML%, 全脳容量で正規化した白質病変容量

数値は平均 (95%信頼区間)

Model I: 年齢、性別、BMI で調整; Model II: Model I に加え高血圧、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患で調整; Model III: Model II に加え apolipoprotein  $\epsilon$  4 と教育年数で調整

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究 (20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

4. 分担研究名

地域住民における心血管病および認知症とその危険因子の疫学研究：久山町研究

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

要旨：福岡県久山町において、2002-2003 年の循環器健診を受診した心房細動の既往のない 40 歳以上の住民 3,126 人を 10.2 年間追跡し、血清 NT-proBNP 値と心房細動発症の関連を検討した。追跡開始時の血清 NT-proBNP 値は現行のガイドラインおよび先行研究に基づき 4 群 ( $\leq 54$ 、55-124、125-299、 $\geq 300$  pg/mL) に分類した。心房細動発症のハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。追跡期間中に 153 人が新規の心房細動を発症した。性・年齢調整後の心房細動の累積罹患率は、血清 NT-proBNP 値の上昇に伴い有意に上昇した (傾向性  $p < 0.001$ )。この関連は、心房細動および心血管疾患の既知の危険因子を調整した後も有意であった (ハザード比 [95%信頼区間]： $\leq 54$  pg/mL：1.00 [基準]、55-124 pg/mL：1.72 [1.00-2.97]、125-299 pg/mL：3.95 [2.23-6.98]、 $\geq 300$  pg/mL：8.51 [4.48-16.17]、傾向性  $p$  値  $< 0.001$ )。更に、既知の危険因子に基づくモデルに血清 NT-proBNP 値を追加することで、心房細動発症の予測能が有意に改善した (Harrell の C 統計量: 0.828 から 0.844 に増加、 $p=0.01$ 、連続的純再分類改善度 (continuous NRI) =0.41、 $p < 0.001$ 、統合判別改善度 (IDI) =0.031、 $p < 0.001$ )。血清 NT-proBNP 値の上昇は心房細動発症の有意な危険因子であることが示された。

A. 目的

本研究の目的は、心血管病、認知症などの生活習慣病の危険因子を検討し、予防に有用なエビデンスを提供することである。本年度は、福岡県久山町の地域住民を対象とした追跡調査 (久山町研究) の成績を用いて、血清 N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) 値と心房細動発症の関連を検討した。

B. 研究方法

2002-2003 年に久山町の循環器健診を受診した 40 歳以上の住民 3,328 人 (受診率 77.6%) のうち、研究への同意のない 30 名、追跡開始時または既往に心房細動または心房粗動のある 69 名、追跡開始時に心電図検査を受けなかった 1 名、血清 NT-proBNP 値の測定ができなかった 4 名、追跡調査中の心房細動の有無を判断するための情報が不十分な 98 名を除外した 3,126 人を対象とし、10.2 年間追跡した。健診時に採取した凍結保存血清を用いて NT-proBNP 濃度を測定

し、米国心臓協会・欧州心臓病学会のガイドラインおよび先行研究に準じて対象者を4群 ( $\leq 54$ , 55-124, 125-299,  $\geq 300$ ) に分類した。エンドポイントは、新規に発症した心房細動とし、心電図のミネソタコード 8-3-1~8-3-4 を心房細動 (心房粗動も含む) と定義した。多変量調整後の認知症発症のハザード比は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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

### C. 研究結果

血清 NT-proBNP レベル別にみた追跡開始時の対象者の特徴 (性・年齢調整後) を表 1 に示す。血清 NT-proBNP 値が高い対象者は年齢が高く、女性の頻度が高かった。収縮期血圧値の平均値、血清高感度 CRP 値の幾何平均値、降圧薬の使用、冠動脈疾患の既往、心雑音、左室肥大、心房細動以外の不整脈の頻度は、血清 NT-proBNP 値の上昇にともない有意に高くなった。一方、血清総コレステロール値、BMI、eGFR の平均値および定期的な運動習慣を有する者の頻度は、血清 NT-proBNP 値の上昇にともない有意に低下した。

追跡期間中に 153 人 (男性 74 例、女性 79 例) が新規の心房細動を発症した。性・年齢調整後の心房細動の累積罹患率は、血清 NT-proBNP 値が高いほど有意に上昇した (傾向性  $p < 0.001$ ) (図 1)。血清 NT-proBNP の上昇に伴い心房細動の発症リ

スク (性年齢調整後) は有意に上昇し、血清 NT-proBNP 値が最も低い群 ( $\leq 54$  pg/mL) と比べ、55-124 pg/mL の群およびそれ以上の群では心房細動の発症リスク (性年齢調整後) が有意に高かった (表 2)。この有意な関連は、既知の心血管危険因子 (表 2:モデル 2) および冠動脈疾患の既往歴、心雑音、左室肥大、心房細動以外の不整脈 (表 2:モデル 3) による多変量調整後も認められた (両傾向性  $p < 0.001$ )。

心房細動の発症に対する血清 NT-proBNP 値の判別能と再分類を評価した (表 3)。年齢、性別、血清 NT-proBNP 値で作成したモデルの判別能は良好 (Harrell の C 統計量: 0.830) で、既知の 17 の危険因子に基づくモデルの判別能 (Harrell の C 統計量: 0.828) に匹敵した。さらに、血清 NT-proBNP 値を既知の危険因子に基づくモデルに追加すると、Harrell の C 統計量は有意に増加した (Harrell の C 統計量: 0.844、既知の危険因子に基づくモデルと比較した  $p$  値 = 0.01)。NRI、IDI を用いた検討においても、血清 NT-proBNP 値を既知の危険因子に基づくモデルに追加することにより予測能の改善が確認された (連続的 NRI = 0.41 [ZNRI = 4.89、 $p < 0.001$ ]; IDI = 0.031 [ZIDI = 4.51、 $p < 0.001$ ]) (表 3)。

### D. 考察

久山町地域高齢住民の追跡調査の成績では、血清 NT-proBNP 高値は心房細動発症の有意な危険因子だった。欧米の一般住民を対象とした前向きコホート研究の成績において、血漿 BNP 値または血清/血漿 NT-proBNP 値の上昇が、心房細動発症の独立した危険因子であることが報告されている。

一方、これまでアジア人一般住民を対象とした前向きコホート研究はなかった。

本研究では、地域一般住民において、既知の危険因子に基づくモデルに血清 NT-proBNP 値を追加することにより、将来の心房細動発症の判別能が改善した。そのため、血清 NT-proBNP は心房細動の高リスク者をスクリーニングする上で有用であるかもしれない。

本研究では、血清 NT-proBNP 値が 55-124 pg/mL の臨床的に明らかな心機能障害がない場合でも、54 pg/mL 以下の群と比べ心房細動の発症リスクが高かった。したがって、臨床的に正常範囲であっても血清 NT-proBNP 値の上昇は、心血管病の危険因子の集積や、不顕性心室拡張能および収縮能の障害を反映しており、その結果として心房リモデリング、心房圧の上昇、およびその後の心房細動が生じる可能性が考えられる。

## E. 結論

地域高齢住民において、血清 NT-proBNP 値は、心房細動の発症リスクと有意な正の関連を認めた。血清 NT-proBNP 値は将来の心房細動発症を予測する上で、有用なバイオマーカーであることが示唆された。

## F. 健康危機情報

血清 NT-proBNP 値の上昇は心房細動発症の有意な危険因子である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishida Y, et al. ○Influence of the accumulation of unhealthy eating habits on

obesity in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nutrients*. 2020; 12: 3160.

2. Mihara A, et al. ○Association between serum glycated albumin and risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 2020; 311: 52-59.
3. Hirakawa Y, et al. ○30-minute postload plasma glucose levels during an oral glucose tolerance test predict the risk of future type 2 diabetes: the Hisayama Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8: e001156.
4. Yoshida D, et al. ○Lifetime cumulative incidence of dementia in a community-dwelling elderly population in Japan. *Neurology*. 2020; 95: e508-e518.
5. Nagata T, et al. ○Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor for future development of atrial fibrillation in a general population: the Hisayama Study. *Int J Cardiol*. 2020; 320: 90-96.
6. Yamasaki K, et al. ○Association of albuminuria with white matter hyperintensities volume on brain magnetic resonance imaging in elderly Japanese - the Hisayama Study. *Circ J*. 2020; 84: 935-942.
7. Chen S, et al. ○Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91: 540-546.
8. Hachiya T, et al. ○Genome-wide polygenic score and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort: the Hisayama Study. *Stroke*. 2020; 51: 759-765.
9. Ohara T, et al. ○Elevated serum glycated albumin and glycated albumin: hemoglobin

A(1c) ratio were associated with hippocampal atrophy in a general elderly population of Japanese: the Hisayama Study. J Diabetes Investig. 2020; 11: 971-979.

10. Sakata S, et al. ○Serum uric acid levels and cardiovascular mortality in a general Japanese population: the Hisayama Study. Hypertens Res. 2020; 43: 560-568.
11. Higashioka M, et al. ○Small dense low-density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in a Japanese community. J Atheroscler Thromb. 2020; 27: 669-682.

## 2. 学会発表

1. 柴田舞欧, 細井昌子, 平林直樹, 齊藤貴文, 森崎悠紀子, 安野広三, 須藤信行, 二宮利治. 日本人地域一般住民における慢性疼痛の有症率と定義の検討: 久山町研究. 第 59 回日本心身医学会九州地方会, 福岡市, 2020.2
2. 二宮利治. 日本人の心血管病と危険因子の変遷—久山町研究から. 第 53 回日本痛風・核酸代謝学会総会, 北九州市, 2020.2
3. 二宮利治. 地域住民における認知症コホート研究: 久山町研究. 第 109 回日本病理学会総会, Web, 2020.4
4. 二宮利治. 認知症予防における食事および歯科ケアの重要性: 久山町研究. 日本補綴歯科学会第 129 回学術大会, Web, 2020.6
5. 秦 淳, 二宮利治. 日本人地域住民にお

ける動脈硬化性疾患とその危険因子の推移: 久山町研究<シンポジウム>動脈硬化のリスク軽減は健康寿命の延伸に貢献したか? 第 52 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, Web, 2020.7

6. 山崎景介, 秦 淳, 平川洋一郎, 坂田智子, 古田芳彦, 北園孝成, 二宮利治. 地域一般住民における尿中 NT-proBNP と心血管病の発症の関連: 久山町研究. 第 45 回日本脳卒中学会総会, Web, 2020.8-9
7. 二宮利治. 久山町研究~60 年目を迎えて~久山スタディ緑内障検診. 第 31 回日本緑内障学会, Web, 2020.10
8. 二宮利治. 地域住民を対象とした大規模認知症コホート研究の展開. 第 79 回日本公衆衛生学会総会, Web, 2020.10

## 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

表 1 : 血清 NT-proBNP レベル別にみた追跡開始時の対象者の特性、性年齢調整

	血清 NT-proBNP 値 (pg/mL)				傾向性 p 値
	≤54 n=1,570	55-124 n=935	125-299 n=419	≥300 n=202	
年齢, 平均 (標準誤差), 歳 <sup>a</sup>	56 (0.3)	64 (0.3)	72 (0.5)	79 (0.7)	< 0.001
女性, % <sup>b</sup>	48.8	65.9	68.0	62.5	< 0.001
収縮期血圧値, 平均 (標準誤差), mmHg	130 (0.6)	133 (0.7)	137 (1.0)	137 (1.5)	< 0.001
拡張期血圧値, 平均 (標準誤差), mmHg	78 (0.3)	79 (0.4)	80 (0.6)	77 (0.9)	0.56
降圧薬の服用, %	19.4	24.8	24.0	32.4	< 0.001
糖尿病, %	15.8	17.1	19.2	12.9	0.93
血清総コレステロール値, 平均 (標準誤差), mmol/L	5.45 (0.02)	5.17 (0.03)	5.07 (0.05)	4.82 (0.07)	< 0.001
血清HDLコレステロール値, 平均 (標準誤差), mmol/L	1.60 (0.01)	1.64 (0.01)	1.64 (0.02)	1.61 (0.03)	0.21
BMI, 平均 (標準誤差), kg/m <sup>2</sup>	23.5 (0.09)	23.0 (0.11)	22.3 (0.17)	21.4 (0.25)	< 0.001
eGFR, 平均 (標準誤差), mL/分/1.73m <sup>2</sup>	79 (0.3)	79 (0.3)	77 (0.5)	67 (0.8)	< 0.001
現在の喫煙, %	13.5	16.4	17.9	9.5	0.54
現在の飲酒, %	41.4	41.2	45.5	31.0	0.51
運動習慣 週3回以上, %	12.1	10.5	8.4	5.4	0.002
高感度 CRP 値, 幾何平均 [95%信頼区間], mg/L	0.52 [0.48-0.55]	0.47 [0.44-0.51]	0.63 [0.56-0.72]	0.89 [0.75-1.07]	< 0.001
冠動脈疾患の既往, %	0.6	1.4	1.9	5.1	< 0.001
心雑音, %	0.2	1.1	1.6	3.3	< 0.001
左室肥大, %	7.3	10.2	17.0	21.8	< 0.001
心房細動以外の不整脈, %	5.1	6.8	11.1	9.5	< 0.001

BMI: body mass index、eGFR: 推定糸球体濾過量、HDL: 高比重リポタンパク、CRP: C 反応性蛋白、NT-proBNP: N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド

<sup>a</sup> 年齢は性別調整

<sup>b</sup> 女性の頻度は年齢調整

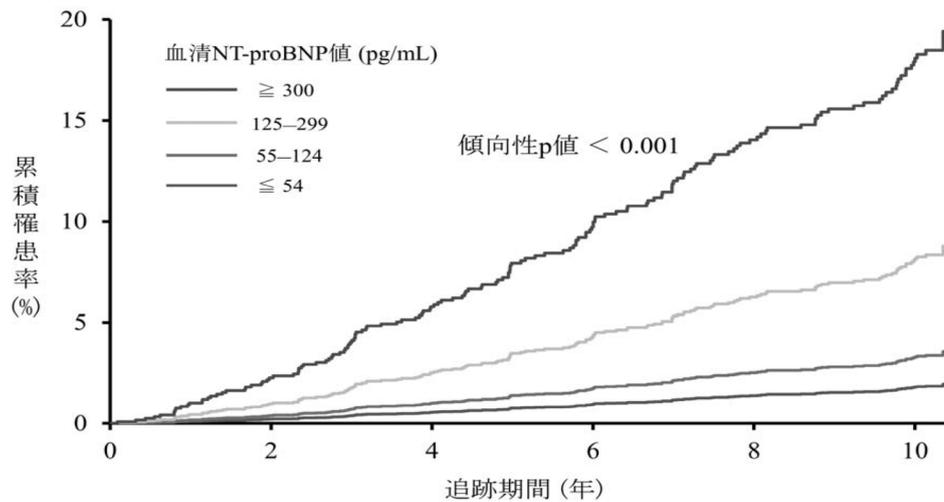


図1 血清N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドレベル別にみた心房細動の累積罹患率、性年齢調整

表2：血清 NT-proBNP レベル別にみた心房細動発症のハザード比、2002-2012年

血清 NT-proBNP 値 (pg/mL)	罹患数/対象者数	罹患率 (対 10 <sup>3</sup> 人年)	ハザード比 (95%信頼区間)		
			モデル1	モデル2	モデル3
≤54	24/1,570	1.6	1.00 (基準)	1.00 (基準)	1.00 (基準)
55-124	35/935	4.1	1.84 (1.07-3.16)	1.75 (1.02-3.02)	1.72 (1.00-2.97)
125-299	49/419	14.3	4.68 (2.70-8.11)	4.17 (2.37-7.35)	3.95 (2.23-6.98)
≥300	45/202	40.8	10.98 (6.08-19.84)	9.59 (5.10-18.03)	8.51 (4.48-16.17)
傾向性 p 値			<0.001	<0.001	<0.001

NT-proBNP: N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド

対数変換した血清 NT-proBNP 値の標準偏差は 1.144

モデル1： 年齢、性別で調整

モデル2： 年齢、性別、収縮期血圧値、降圧薬の使用、糖尿病、血清総コレステロール値、血清 HDL コレステロール値、BMI、eGFR、現在の喫煙、現在の飲酒、運動習慣、高感度 CRP 値で調整

モデル3： モデル2の調整因子に冠動脈疾患の既往、心雑音、左室肥大、心房細動以外の不整脈で調整

表3：血清 NT-proBNP 値と危険因子による心房細動発症の判別能と再分類能、2002-2012年

	Harrell の C 統計量	p 値 (Harrell の C 統計量の差)	NRI <sup>b</sup>	p 値 (NRI)	IDI <sup>b</sup>	p 値 (IDI)
既知の危険因子に基	0.828		基準		基準	

づくモデル <sup>a</sup>						
年齢 + 性別						
+ 血清 NT-proBNP 値	0.830	0.79	0.05	0.56	0.005	0.63
既知の危険因子に基						
づくモデル <sup>a</sup>	0.844	0.01	0.41	<0.001	0.031	<0.001
+ 血清 NT-proBNP 値						

IDI: 統合判別改善度、NRI: 純再分類改善度、NT-proBNP, N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド

<sup>a</sup> 既知の危険因子に基づくモデル: 年齢、性別、収縮期血圧値、降圧薬の使用、糖尿病、血清総コレステロール値、血清 HDL コレステロール値、BMI、eGFR、現在の喫煙、現在の飲酒、運動習慣、高感度 CRP 値、冠動脈疾患の既往、心雑音、左室肥大、心房細動以外の不整脈

<sup>b</sup> 既知の危険因子に基づくモデルと比較

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究（20FA1002）」2020年度分担研究報告書

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

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

研究要旨

放射線影響研究所の成人健康調査は 1958 年に開始され、健診対象者は被爆者とその対照からなる。2020 年の対象者の年齢は 74 歳以上で、基礎疾患を有する割合が高い集団である。健診は 2 年サイクルで実施され、個人毎に連絡して健診日を予約する方法をとっている。コロナ禍での緊急事態宣言外出自粛期間（4-5 月）は健診を中止した。その後は感染防止対策を行い、健診実施数を制限して健診を実施した。2020 年の健診実施数は前年の 53.5%であった。

2008-2011 年に広島健診調査に参加者に対し、非侵襲的に肝臓の弾性度を測定できるファイブロスキャンを実施した。慢性肝疾患の既往のない約 1,400 名を対象とし、飲酒状況を考慮した上で、肥満や代謝異常の有無とファイブロスキャンで測定した肝弾性度（肝線維化指標）の関連を検討した。飲酒の有無に関わらず、肥満、肝機能異常は肝線維化に関連していた。非肥満者では、メタボリックシンドロームリスク因子の数が増加するにつれ、肝線維化の頻度が高かった。メタボリックシンドロームリスク因子の集簇は、脂肪肝の有群で肝線維化とより強く関連していた。

肥満や「代謝的に不健康な非肥満」では肝線維化が高率に認められた。肝硬変、肝がん、動脈硬化性疾患の機序を明らかにする上で、重要な知見と考えられる。

健康状態や移動の把握と感染防止対策を行い、健診実

コロナ禍における健診の状況

放射線影響研究所の成人健康調査は 1958 年に開始され、健診対象者は被爆者（最も若い人は母親の胎内で被ばくした人で 1946 年生まれ）とその対照からなる集団である。2020 年には年齢 74 歳以上の集団であり、基礎疾患を有する人の割合が高い。この集団に対する 2 年サイクルの健診では、24 に分けられたグループ毎に個人にコンタクトして健診日を予約する方法をとっている。

緊急事態宣言外出自粛期間（4-5 月）は健診を中止した。その後は健診対象者と健診担当職員の

健康状態や移動の把握と感染防止対策を行い、健診実施数を制限して健診を実施した。地域感染状況を考慮し、高リスクの対象者の健診予定時期の変更、移動に貸し切りタクシーを利用する等の対応をとった。2020 年の健診実施数は前年の 53.5%であった。

健診実施数制限期間中に高齢者である健診対象者の注意点についての情報提供を目的として、リーフレットを作成し 6 月に配布した。リーフレットの内容には「新型コロナウイルスの症状と対応」「新型コロナウイルスについて知ろう」

「こんな時こそ必要な日常生活の注意点：フレイル」等を含む。

### A. 研究目的

肝細胞がんの発生する主な要因は、B型・C型肝炎ウイルスの感染であり、ウイルス感染以外の要因としては、飲酒、肥満・糖尿病などの代謝異常などが知られているが、その原因を問わず肝臓の線維化の関与が報告されている。肝線維化の程度の評価は肝生検による組織診断が最も確実であるが、肝生検は侵襲的な検査で被験者の負担が大きい。代替マーカーとして血液・生化学マーカー（例：血小板数、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、AST/血小板数 index など）が使用されてきたが、その評価は十分ではなかった。近年、超音波装置でプローブから発生する可聴振動の肝内における進行を追跡し、その伝播速度を解析することにより非侵襲的に肝臓の弾性度を測定することができる医療装置エラストメーター（フィブロスキャン、エコセンス社、フランス）が開発された。

放射線影響研究所の成人健康調査（被爆者とその対照からなる約2万人の集団）は1958年に開始され、広島、長崎で2年毎の健診による追跡を行い現在まで高い健診受診率を維持している。身体計測、理学所見、医療情報、検査結果等の情報をデータベース上に保存している。2008-2011年に広島健診調査に参加者に対し、フィブロスキャンによる肝弾性度の測定を実施した。

本年度は広島健診調査でフィブロスキャンによる測定を受けた慢性肝疾患の既往のない約1,400名を対象とし、飲酒状況を考慮した上で、肥満や代謝異常の有無とフィブロスキャンで測定した肝弾性度（肝線維化指標）の関連を検討した。肝線維化と肥満や代謝異常の関係を調べたアジア人での研究は少ない。

### B. 研究対象と方法

本年度の研究では、2008-2011年に広島での健診に参加した慢性肝疾患の既往がない男女（年齢62歳以上）を対象にフィブロスキャンによる測定を行い、有効な測定値が得られた1456名（男性693名、女性763名）を解析の対象とした。肋間が極度に狭い、高度の肥満などの状況では測定が困難な症例は除外した。フィブロスキャンで測定した肝弾性値 $>7.0\text{KP}$ を有意な線維化ありと定義した。飲酒は自己記入式質問票に基づき検査されたエタノールが男性20g/日以上、女性10g/日以上を飲酒ありとした。飲酒の有無で分け、肝線維化の有群と無群のその特徴を比較した。比較項目は年齢、性、BMI、肥満、肝機能（AST, ALT,  $\gamma$ -GTP）、血小板数、喫煙（%）、脂肪肝（%）、メタボリックシンドロームリスク因子である。肥満の有無は肥満度指数（BMI）のカットポイントを用いて、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を肥満有りとした。脂肪肝の診断は腹部超音波検査所見に基づき、一人の放射線科医が診断した。メタボリックシンドローム診断基準は下記の5項目とし、3項目以上の該当をメタボリックシンドローム有りとした。

1. 腹部肥満：腹囲（臍周囲径）男性 $\geq 85\text{ cm}$  女性 $\geq 90\text{ cm}$
2. 高血糖：空腹時血糖値  $\geq 100\text{ mg}/\text{dL}$  または 随時  $\geq 140\text{ mg}/\text{dL}$
3. 中性脂肪高値：空腹時  $\geq 150\text{ mg}/\text{dL}$  または 随時  $\geq 200\text{ mg}/\text{dL}$
4. HDL コレステロール低値：男性  $<40\text{ mg}/\text{dL}$ 、女性  $<50\text{ mg}/\text{dL}$
5. 血圧高値：血圧  $\geq 130/85\text{ mm Hg}$  または 高血圧治療中

(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漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っ

ている。

### C. 研究結果

①飲酒の有無で分け、肝線維化の有り群と無し群のその特徴を比較した。(表1)

飲酒の有無に関わらず、肥満、肝機能異常は肝線維化に関連していた。

②飲酒、肥満の有無で分け、メタボリックシンドロームリスク因子の個数別に肝線維化の割合を示した。(図1)

非肥満者では、メタボリックシンドロームリスク因子の数が増加するにつれ、肝線維化の頻度が高かった。

③脂肪肝の有無で分け、メタボリックシンドロームリスク因子の個数別に肝線維化の割合を示した。(図1)

メタボリックシンドロームリスク因子の集簇は、脂肪肝の有り群で肝線維化とより強く関連していた。

### D. 考察

肝線維化は肥満、代謝異常を有する非肥満、脂肪肝を有する代謝異常で増加していた。肥満や「代謝的に不健康な非肥満」で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が<sup>1</sup>、これらは肝線維化にも関連していた<sup>2</sup>。肝線維化は肝硬変、肝がんへの進展につながるだけでなく、動脈硬化性疾患への進展にも関連しているかもしれない。それらの機序として炎症やインスリン抵抗性の関与が考えられる<sup>3</sup>。

### E. 結論

肥満や「代謝的に不健康な非肥満」では肝線維化が高率に認められた。肝硬変、肝がん、動脈硬化性疾患の機序を明らかにする上で、重要な知見と考えられる。

### 参考文献

1. 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.
2. Huh JH, Kim KJ, Kim SU, et al. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status. *Metabolism* 2017;66:23-31.
3. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 2015;418 Pt 1:55-65

F: 健康危機情報 なし

### G: 研究発表

1.論文発表

Yamada M, Kato N, Kitamura H, Ishihara K, Hida A. Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings. *Am J Med* 2020, DOI:10.1016/j.amjmed.2020.09.043

2.学会発表

非肥満者の糖尿病発生に関するリスク因子  
立川佳美、喜多村紘子、山田美智子、大石和佳、飛田あゆみ、米田真康 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 2020 大津 (オンライン)

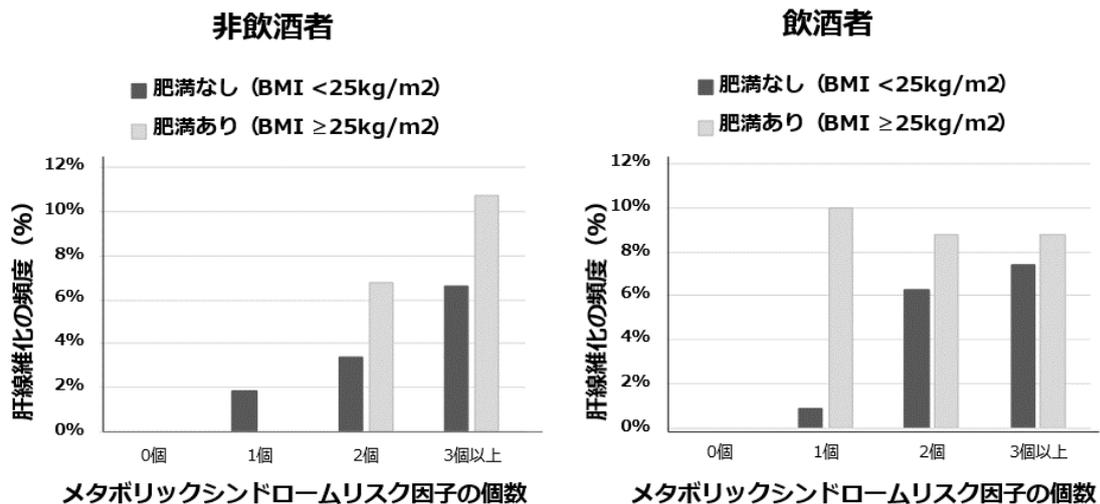
H:知的所有権の取得状況 なし

**表1. 肝線維化の有無と肥満、代謝異常**

肝線維化の有無 <sup>†</sup>	飲酒なし			飲酒あり		
	肝線維化 (-)	肝線維化 (+)	P	肝線維化 (-)	肝線維化 (+)	P
人数	940名	37名		454名	23名	
年齢, 歳	68.0 (2.6)	68.1 (2.3)	0.67	67.9 (2.6)	67.7 (2.5)	0.75
男性, %	33.2	59.5	0.001	74.4	84.0	0.28
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.6 (2.9)	24.9 (3.4)	<0.001	22.8 (2.9)	24.8 (3.4)	0.006
肥満 (BMI≥25kg/m <sup>2</sup> ), %	20.3	43.2	0.001	22.5	40.0	0.04
ウエスト周囲径, cm	84.2 (8.1)	90.5 (8.0)	<0.001	84.8 (8.4)	90.5 (8.3)	<0.001
AST, U/L	24.4 (8.2)	36.5 (12.8)	<0.001	26.6 (10.6)	42.0 (29.9)	<0.001
ALT, U/L	21.9 (11.4)	37.4 (17.1)	<0.001	22.0 (10.5)	35.2 (18.5)	<0.001
γGTP, U/L	28.5 (23.2)	52.5 (28.0)	<0.001	55.1 (57.9)	123.3 (136.6)	<0.001
血小板数, 1000 <sup>4</sup> /L	21.3 (4.7)	17.4 (4.4)	<0.001	20.7 (4.9)	18.5 (5.8)	<0.001
喫煙, %	9.5	18.9	0.06	21.4	33.3	0.17
脂肪肝, %	21.0	73.0	<0.001	23.3	32.0	0.32
腹部肥満, %	31.9	61.1	<0.001	45.9	68.0	0.03
高血糖, %	33.0	70.3	<0.001	44.1	70.8	0.01
中性脂肪高値, %	17.7	27	0.15	19.8	28.0	0.32
HDLコレステロール低値, %	14.3	35.1	<0.001	5.7	12.0	0.20
血圧高値, %	63.3	88.5	0.004	72.7	88.0	0.09
メタボリックシンドローム, %	24.4	58.3	<0.001	32.9	54.2	0.03

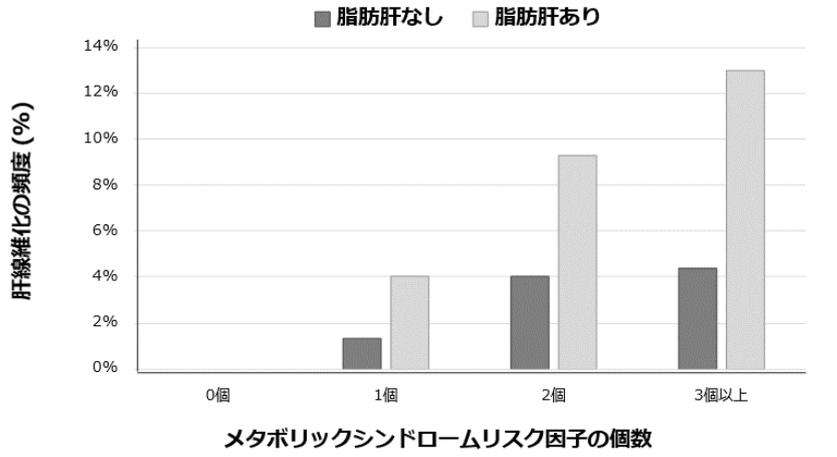
平均 (SD) † 肝弾性値 > 7.0kPa

**図1. メタボリックシンドロームリスク因子の個数と肝線維化<sup>†</sup> (飲酒、肥満の有無別)**



† 肝弾性値 > 7.0kPa

図2. メタボリックシンドロームリスク因子の個数と肝線維化 †  
(脂肪肝の有無別)



† 肝弾性値>7.0KPa

## 論文の要約

Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings

Am J Med DOI:10.1016/j.amjmed.2020.09.043

胎内被爆者の老年期の認知機能

山田美智子, 加藤直広, 喜多村紘子, 石原佳代子, 飛田あゆみ

背景：放射線影響研究所の成人健康調査では広島、長崎で2年毎の健診により被爆者とその対照を追跡調査している。その中には約1000人の母親の胎内で被曝した被爆者とその対照が含まれており、1978年から継続して追跡されている。胎内被爆者では小児期に知的障害を含む小児期の様々な認知機能検査で放射線の有害な影響が報告されている。胎内で放射線に被曝した集団の長期追跡は限られており、老年期の認知機能を評価した報告はほとんどない。

方法：胎内被爆者と対照からなる303人に対し、2011-2015年にCognitive Abilities Screening Instrument (CASI)を用いたインタビューによる認知機能検査を実施した。調査時の年齢は65-70歳であった。対象者には小児期に著しい認知機能障害を示した者は含まれていなかった。対象者の約11%が線量250mGy以上に被曝していた。自己申告による認知症既往を調べ、また認知機能と放射線量の関連について人口動態的要因を調整して回帰分析により評価した。

結果：検査時に認知症の既往を認めたものはいなかった。全体としても妊娠週齢別でも、認知機能に有意な放射線の影響を認めなかった。年齢分布が狭い範囲に限られており、認知機能に対する年齢の影響は有意でなかった。男女別に解析すると男性で広島在住者の認知機能が長崎在住者に比べて高かった。教育レベルが高いと認知機能は有意に高かったが、教育レベルは放射線線量に関連していなかった。

結語：胎内で原爆による放射線に被曝したが、小児期に著しい認知機能低下を認めず、65-70歳に達した者では老年期の認知機能への有意な放射線影響は認めなかった。この研究のリミテーションは健診参加者のみに基づく調査結果であり、サンプル数が少ない事である。この結果を胎内での医療被曝や職業被曝を含めて一般化するには不確定要素が含まれている。胎内で放射線に被曝した他の集団における多様なエンドポイントを用いて、さらに研究する必要がある。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	出版年	ページ
Yamada M, Kato N, Kitamura H, Ishihara K, Hida A.	Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings.	Am J Med		2020	DOI:10.1 016/j.amj med.2020 .09.043

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

6. 端野・壮瞥町研究

研究分担者 大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授  
研究協力者 小山 雅之 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 助教

研究要旨

端野・壮瞥町研究は北海道の2町を対象とし、老人保健法（現在は特定健診）受診者を前向きに追跡する地域一般住民コホート研究であり、これまでに循環器疾患の病態や危険因子の解明を行ってきた。近年はサルコペニア・フレイル関連の指標も測定することで、高齢者の生活習慣病予防と介護予防につながるエビデンスの創出に取り組んでいる。

今年度の個別研究として、骨格筋量や筋力、歩行速度と2型糖尿病の背景因子であるインスリン抵抗性進展との関連について縦断的な検討を行ったので報告する。対象は2017年の壮瞥町の健診受診者中、65歳以上の高齢者でサルコペニア・フレイル関連の検査を受けた者から、すでにインスリン抵抗性状態と判断される者と糖尿病を除外し、2018年あるいは2019年にも受診した194名を対象とした。インスリン抵抗性はhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)  $\geq 1.73$ を基準として判定を行った。筋量の指標としての下肢筋量、上肢筋量、体幹筋量、筋力指標として握力と膝伸展筋力、筋機能として歩行速度を測定し、初年度以降のインスリン抵抗性進展をアウトカムとしたCox比例ハザードモデルを用いて各指標のハザード比を算出した。年齢、性別、初年度のHOMA-IR、初年度の腹囲径で調整すると、下肢筋量のハザード比が0.88 (95%信頼区間: 0.79-0.98) と有意な予測因子であることが示された。高齢者においては、健診で体組成計等を用いて骨格筋量を繰り返し測定して下肢筋量低下者を早期に判定することで、介護予防事業対象者の効果的な抽出のみならず、高齢期での糖尿病罹患ハイリスク者の同定にもつながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

端野・壮瞥町研究は、北海道の常呂郡端野町（現在の北見市端野町）と有珠郡壮瞥町の2町において1977年より継続されている前向きコホート研究である。両町は同じ北海道内で、農業を産業基盤としてほぼ同様の人口構成であったが、自然環境は大きく異なり、端野町では夏冬の寒暖差が大きく、壮瞥町では寒暖差が小さい特徴をもつ。研究当初は、この気温差を含む環境の違いが将来的な高血圧や心血管疾患の罹患に影響を与えるか否かを検討することが目的の1つであった。その後の検討により、気温などの

環境の影響よりも、肥満や生活習慣が高血圧や糖尿病の罹患さらには循環器疾患の発症に大きく影響していることが判明したため、以後は特性の似ている二町の受診者を一つのコホートとして追跡を行い、高血圧や糖尿病といった生活習慣病と循環器疾患の発症との関連を中心に検討してきている。現在まで毎年の健診データが蓄積され、また受診者の生存・死亡や心血管疾患罹患状況を確認してきており、40年以上にわたって継続されている。端野町に関しては、2006年に北見市に合併となり、2008年より北見市の方式に合わせて特定健診が郡市医師会

に委託されることとなったため、繰り返し健診は行えていないが、過去の健診受診者の予後調査を継続している状況である。一方、壮瞥町に関しては現在も健診を担当して繰り返し健診データの蓄積をおこなっている。

また、人生 100 年時代と言われる超高齢社会においては、高齢者における生活習慣病予防と介護予防を一体的に行うことが必要となることから、平成 29 年より壮瞥町の健診においてサルコペニアやフレイルに着目した追加検査も行っている。我々がこれまで行ってきた検討においては、糖尿病罹患の危険因子としての腹部肥満の影響は、高齢者において非高齢者と比較して小さく、むしろ非肥満でのインスリン抵抗性の影響が強いことが観察されていた。また、横断的な検討においては、高齢者における下肢筋量の減少とインスリン抵抗性増大との関連を認めていた。

そこで個別研究として今年度は、体組成計によって評価した骨格筋量や握力、膝伸展筋力とインスリン抵抗性増大との関連について縦断的な検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

端野・壮瞥町研究は、老人保健法に基づく健診（現在は特定健診）受診者を対象としており、健診受診対象となる 40 歳以上の住民に加えて 20～39 歳の住民にも健診受診勧奨を行っている。研究開始初年度に両町合わせて 40 歳から 64 歳までの 2,000 名の健診受診者をコホートと設定し、その後はオープンコホートとして受診者のリクルートを行い、追跡を行っている。現在の受診者の平均年齢は約 60 歳と比較的高齢者を多く含んでいるコホートとなる。

2020 年度の健診は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）拡大防止対策を考慮して、保健センタースタッフと協議を行い、

従来の方法を大きく見直すこととなった。これまでは夏 8 日間、冬 1 日の計 9 日間で行っていたが、感染対策をとった上での新たな方法を導入することになるため、まずは試行的に夏 4 日間、冬 4 日間と日程を調整した。また、受診者が会場内で密にならないように予約制とし、1 日上限 40 名の予約枠を設定して 1 日当たりの受診者数の制限を行った。会場内での滞在時間をできる限り短縮させるために、追加検査等の検査項目をできる限り少なくすることや、会場受付では体調の問診とマスク着用の確認、非接触型体温計にての体温測定を行い、手指消毒用のアルコールを会場内に数カ所設置し、検査者および受診者が適宜手指消毒を行うことができるようにした。また、問診項目の確認や血圧測定コーナーには透明の仕切り板を設置して飛沫防止対策も行うことや健診スタッフはフェイスシールド等を着用するなど個人防護対策も合わせて行った。冬の健診についても 12 月上旬に厳重な対策を行った上での実施を町と検討していたが、11 月に札幌医科大学附属病院でクラスターが発生（健診担当スタッフとは直接関係のない診療科であったが）したことを受けて中止の判断となった。引き続き感染対策を行った上での健診受診者数の確保に向けて方策を検討していく。

個別研究としては、2017 年の健診受診者のうち 65 歳以上でサルコペニア・フレイル関連の追加検査を受け、2018 年または 2019 年の健診も受診した 337 名のうち、すでにインスリン抵抗性と判定されるものと糖尿病の 117 名とデータ欠損者 26 名を除外した 194 名（男性 79 名、平均年齢 75.6 ± 6.2 歳、女性 115 名、平均年齢 74.7 ± 6.8 歳）が解析対象となった。初年度の健診にて、身長、体重、臍周囲腹囲径、早朝空腹時採血にて、血糖値、インスリン値を測定した。サルコペニア・フレイル関連の検査

としては、インピーダンス法 (In Body) を用いて測定した上肢筋量、下肢筋量、体幹筋量 (体重比) に加えて、筋力指標として握力、膝伸展筋力を測定し、また筋機能指標として 4m 歩行速度も測定した。インスリン抵抗性の基準は、教室既報の homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)  $\geq 1.73$  を用い、2018 年あるいは 2019 年の健診で HOMA-IR  $\geq 1.73$  の場合にインスリン抵抗性進展ありと判定し、最大 2 年間の追跡を行った。

統計解析としては、インスリン抵抗性進展をアウトカムとして Cox 比例ハザードモデルを用いて、初年度の各骨格筋量、各筋力指標や歩行速度の影響について検討を行った。統計モデルとしては、年齢、性別を共変量とした Model 1、Model 1 に初年度の HOMA-IR を加えた Model 2、Model 2 に初年度の腹囲径を加えた Model 3 を設定した。有意水準として 0.05 を設定し、統計解析には IBM SPSS ver.22 を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究における倫理指針」に準拠して行われており、札幌医科大学倫理審査委員会の審議を経て学長の承認を受けて行われている。

#### C. 研究結果

今年度の個別研究の結果を示す。最大 2 年間の追跡中、62 名 (男性 23 名、女性 39 名) において HOMA-IR  $\geq 1.73$  のインスリン抵抗性進展が観察された。インスリン抵抗性進展者と非進展者の初年度対象背景を比較すると、インスリン抵抗性進展者において、body mass index、腹囲径、空腹時血糖値、空腹時インスリン値、HOMA-IR、中性脂肪値が有意に高い結果であった。また、サルコペニア・フレイル関連指標については、インスリン抵抗性進展者において、下肢筋量、上肢

筋量、四肢筋量、体幹筋量が少なく、握力、膝伸展筋力が低い結果であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、各サルコペニア・フレイル関連指標のインスリン抵抗性進展に対するハザード比を算出すると、年齢、性別で調整した Model1 においては、下肢筋量で 0.81、上肢筋量で 0.50、四肢筋量は 0.83、体幹筋量で 0.86、握力で 0.90、膝進展筋力で 0.49 であり、いずれも統計学的に有意な変数となったが、歩行速度に関しては有意な関連は認められなかった。Model1 にさらに初年度の HOMA-IR を加えた Model2 においては、下肢筋量と四肢筋量のみで統計学的な有意性が保持され、さらに初年度の腹囲径を加えた Model3 において下肢筋量と四肢筋量の有意性は保たれる結果であった (表)。

#### D. 考察

今回の縦断的検討において、サルコペニア・フレイル関連指標の中でも、下肢筋量およびそれを含む四肢筋量がインスリン抵抗性進展の危険因子となることが示唆され、腹囲径による腹部肥満の有無とは独立してインスリン抵抗性進展と関連することが示された。骨格筋はインスリンの標的組織であり、摂取したブドウ糖の約 40% の糖代謝に寄与しているとされる。したがって筋量の減少はインスリンを介した全身の糖代謝を低下させインスリン抵抗性を増大させると考えられる。また一方で、インスリンは蛋白質合成を促進する働きもあるため、インスリン抵抗性状態では骨格筋量の減少につながり、悪循環を形成することも報告されている。

今回の検討において、上肢筋量や体幹筋量ではなく下肢筋量がインスリン抵抗性進展と関連した理由としては、骨格筋の収縮による血流増加と glucose transporter (GLUT) 4 の活性化が糖代謝の活性化につ

ながることから、よりボリュームの大きい骨格筋がインスリンの感受性に大きく寄与していると考えられ、下肢筋量の全身の骨格筋に占める割合が大きいことが考えられる。今回のインピーダンス法による内訳では、下肢筋量が約 26%、上肢筋量が約 7%、体幹筋量が 38%であった。ただし体幹筋量は内臓を構成する平滑筋も含んでいることを考えると、下肢筋量が占める割合が高いと考えられる。また高齢者における下肢筋量の低下は身体活動度の低下につながり、それによってインスリン抵抗性がさらに進展すること可能性が考えられた。

研究の限界としては、サンプルサイズが小さいため多変量解析の統計モデルに含める交絡因子の数の制限があり、インスリン抵抗性進展に対する交絡因子の影響を制御しきれていない可能性があること、最大2年間と追跡期間が短く、結果を過小評価している可能性が考えられる。

#### E. 結論

地域一般住民非糖尿病高齢者において、下肢筋量の低下が肥満の有無とは独立して将来のインスリン抵抗性進展につながる可能性が示唆された。高齢者においては、健診で体組成計等を用いて骨格筋量を繰り返し測定することで、肥満には該当しなくても下肢筋量の低下を早期に判定することで、介護予防対象者の効果的な抽出に加えて、将来の糖尿病罹患に対するハイリスク者の抽出にもつながる可能性が考えられた。

今後こうした超高齢社会における生活習慣病予防と介護予防を念頭においた検討

を継続していく予定である。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Murase T, Nakamura T, Matsumoto M, Sakai A, Ohnishi H, Tanaka T, Saitoh S, Moniwa N, Shimamoto K, Miura T. Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 878-887. doi: 10.1111/jdi.13207.

2) Saito N, Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Akasaka H, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, Miura T. Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12 prospective study. *Scientific Reports* 2021; 11: 4008. doi:10.1038/s41598-021-83494-5.

##### 2. 学会発表

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

表. Cox 比例ハザードモデルによるインスリン抵抗性進展に対するサルコペニア・フレイル関連各指標のハザード比と 95%信頼区間

(n=194)		Model 1		Model 2		Model 3	
non-IR group=132, IR group=62		HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Muscle mass (weight ratio)							
Lower limb muscle mass	(%)	0.81 (0.73 - 0.90)	< 0.001	0.88 (0.79 - 0.97)	0.017	0.88 (0.79 - 0.98)	0.031
Upper limb muscle mass	(%)	0.50 (0.32 - 0.78)	0.003	0.66 (0.42 - 1.05)	0.079	0.70(0.42 - 1.16)	0.168
Appendicular muscle mass	(%)	0.83 (0.76 - 0.91)	< 0.001	0.89 (0.81 - 0.97)	0.016	0.89 (0.81 - 0.99)	0.030
Trunk muscle mass	(%)	0.86 (0.81 - 0.93)	< 0.001	0.89 (0.85 - 1.01)	0.061	0.91 (0.81 - 1.03)	0.149
Muscle strength (weight ratio)							
Hand grip strength	(%)	0.90 (0.10 - 0.81)	0.032	0.55 (0.04 - 7.27)	0.657	1.06 (0.63 - 18.2)	0.964
Knee extension torque	(%)	0.49 (0.24 - 0.97)	0.042	0.76 (0.36 - 1.57)	0.459	0.83 (0.39 - 1.75)	0.630
Walking speed							
Comfortable speed	(m/sec)	0.34 (0.10 - 1.09)	0.070	0.39 (0.12 - 1.27)	0.121	0.43 (0.313 - 1.38)	0.158

Model 1, Adjusted for sex and age at baseline; Model 2, Adjusted for sex, age and homeostasis model assessment at baseline; Model 3, Adjusted for sex, age, homeostasis model assessment and waist circumference at baseleine. IR, insulin resistance; HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval

## 個別研究抄録 1

地域一般住民における血漿ヒポキサンチン濃度と肥満、喫煙との関連

(J Diabetes Investig 2020; 11: 878-887.)

目的：プリン体代謝において、ヒポキサンチン (Hx) とキサンチン (Xan) はキサンチン酸化還元酵素 (XOR) によって尿酸へ代謝される。血漿 XOR 活性は肥満、高尿酸血症、肝機能障害やインスリン抵抗性などと関連するバイオマーカーであることが示されているが、最近、ヒト脂肪組織では齧歯類とは異なり XOR 発現が低いことや、ヒト脂肪組織から Hx が分泌されることが報告された。プリン体代謝において脂肪組織は XOR そのものの供給源ではなく、XOR 基質としての Hx の供給源である可能性が考えられるものの、地域一般住民における Hx、Xan、XOR 活性と肥満や各種代謝マーカーとの関連の報告は少ないため、本コホートの健診受診対象者において検討を行った。

方法：端野・壮瞥町研究における健診受診者のうち、男性 224 名、女性 260 名の計 484 名を対象に、血漿 Hx 濃度、Xan 濃度、XOR 活性を測定し、肥満度をはじめとする各種健診項目との関連について検討を行った。

結果：Hx 濃度は男性および喫煙者で有意に高値を示した。また Hx 濃度は、BMI、ALT、尿酸値、中性脂肪値、Xan 濃度と有意に正相関し (図)、HDL コレステロールと有意な負の相関を認めた。年齢と性別を含めた重回帰分析では、BMI、喫煙、Xan 濃度が Hx 濃度の独立した説明変数であった。一方で、Xan 濃度は ALT、Hx 濃度、XOR 活性との関連は認められたものの、BMI や喫煙との有意な関連は認められなかった (表)。

結論：Hx 濃度は独立して肥満度および喫煙と関連した。ヒト脂肪組織から XOR の基質としての Hx が肥満とともに分泌されることが示唆され、減量や禁煙により Hx を介した代謝異常の改善が期待され、介入試験を含めたさらなる検討が必要と考えられた。

## 個別研究抄録 2

地域一般住民における血中 FABP4 の上昇は心血管死亡を予測する：12 年の前向き追跡研究より

(Scientific Reports 2021; 11: 4008)

目的：Fatty acid-binding protein 4 (FABP4)は脂肪細胞から分泌されてアディポカインとして作用し、血中の FABP4 レベルの上昇は種々の代謝異常や動脈硬化と関連する。しかしながら、一般住民における血中 FABP4 レベルと死亡との関連についてはあまり知られていない。我々は、地域住民コホートである端野・壮瞥町研究の対象者の最大 12 年の追跡によって、血中 FABP4 レベルと死亡との関連について検討を行った。

方法：対象は 2007 年の壮瞥町の健診を受診した 721 名（男性 302 名、女性 419 名、平均年齢 64±14 歳）である。初年度の健診にて、血中 FABP4、BNP、高感度 CRP を測定した。対象を血中 FABP4 レベルにて男女別に 3 分位 (T1-T3) とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて各群の総死亡、心血管 (CVD) 死亡に対するハザード比を算出した。

結果：最大 12 年間の追跡期間中、123 名（男性 74 名、女性 49 名）の死亡が観察され、内訳としては 34 名が CVD 死亡であった。Cox 比例ハザードモデルを用いて CVD 死亡に対するハザード比を算出したところ、FABP4 レベルの 3 分位の T1 を対照群とすると、年齢、性別、body mass index, BNP レベル、高感度 CRP レベルで調整した T3 のハザード比は 4.96 (95%CI : 1.20-22.3) であった。FABP4 レベルとハザード比との関係をスプライン曲線で検討すると、FABP4 レベルの上昇に伴い CVD 死亡リスクが上昇する関連が認められた。総死亡に関してはこうした関連は認められなかった。

結論：地域一般住民において血中 FABP4 レベルの上昇は CVD 死亡の有意な予測因子である。

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2020年度分担研究報告書

7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

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

研究要旨

本研究では JACC 研究において、①体重変化と循環器疾患死亡との関連、②BMI と大動脈疾患による死亡との関連、③緑茶・コーヒーの摂取量と脳卒中および心筋梗塞既往者における総死亡との関連、④牛乳摂取量と脳卒中死亡との関連、⑤マンガン摂取量と2型糖尿病発症との関連、を分析した。また、茨城県の2つの地域において、新たにコホート研究を構築するための追跡体制の整備を行った。

JACC 研究では、がん、循環器疾患の既往を除く 40～79 歳の男女約 10 万人を対象に 1988～1990 年間にベースライン調査を実施し、2009 年末までに循環器疾患死亡の有無を追跡した。また、⑤のテーマに関しては、ベースライン調査時と5年後調査時に2型糖尿病の有無を自己回答による問診票で把握した。解析において、体重変化について、20歳時とベースライン時の体重の差を11群に分けて、循環器疾患との関連を検討した。BMIは5分位に分けて、大動脈疾患による死亡との関連を検討した。緑茶の摂取量は6群、コーヒーの摂取量は4群に分け、それぞれ脳卒中および心筋梗塞既往者における総死亡との関連を検討した。牛乳の摂取量は6群に分け、脳卒中死亡との関連を検討した。マンガン摂取量は4分位に分けて、2型糖尿病発症との関連を検討した。その結果、体重変化（増加または減少）は、循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡でU字型に関連した。男性や喫煙歴がある者では、BMIが高くなるにつれて、大動脈瘤による死亡リスクが高くなった。緑茶の摂取量が多いと、脳卒中や心筋梗塞既往者で総死亡リスクが低く、コーヒーの摂取量が多いと、心筋梗塞既往者や、脳卒中・心筋梗塞既往のない者で総死亡リスクが低かった。男性において、牛乳の摂取頻度が多いと、脳卒中死亡リスクが低かった。女性では、マンガン摂取量が多いと、2型糖尿病罹患リスクが低かった。

A. 研究目的

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

今年度は、①体重変化と循環器疾患死亡との関連、②BMI と大動脈疾患による死亡との関連、③緑茶・コーヒーの摂取量と脳卒中および心筋梗塞既往者における総死亡との関連、④牛乳摂取量と脳卒中死亡との関連、⑤マンガン摂取量と 2 型糖尿病発症との関連の 5 つのテーマについて分析することを目的とした。

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

## B. 研究方法

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

本研究は、JACC 研究において、がん、循環器疾患の既往を除く 40～79 歳の男女約 10 万人を対象に、2009 年末まで循環器疾患死亡を追跡した。循環器疾患死亡の死因は ICD10 に従って分類した。

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

また、茨城県の 2 つの地域において、人口動態統計の目的外申請を行い、令和元年末までの死因情報の利用について申請中である。

## C. 研究結果

### 研究 1. 体重変化と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**体重変化と循環器疾患死亡との関連についての報告は主に西洋諸国からであり、アジア人での報告は少ない。本研究では、日本人を対象に、体重変化と循環器疾患死亡との関連について検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳男女のうち、循環器疾患又はがんの既往を持つ者、身長・体重が欠損の者を除く、男女 69,681 人を 2009 年末まで追跡した。体重変化は、20 歳時とベースライン時の差とし、対象者を 11 群（-12.5kg 以上、-10.0～-12.4kg、-7.5～-9.9kg、-5.0～-7.4kg、-2.5～-4.9kg、-2.4～+2.4kg、+2.5～+4.9kg、+5.0～+7.4kg、+7.5～+9.9kg、+10.0～+12.4kg、+12.5kg 以上）に分類して、解析を行った。解析は、SAS 統計ソフトを用いて、Cox 比例ハザードモデルで、体重変化が「-2.4～+2.5 kg」群を基準とした循環器疾患死亡リスクのハザード比を算出した。調整因子は、年齢、性別、飲酒、喫煙状況、教育歴、睡眠時間、歩行時間、運動時間、ストレス、高血圧既往、糖尿病既往とした。

**研究結果：**19.1 年間の追跡期間中、4,274 人が循環器疾患により死亡した（うち虚血性心疾患死亡 924 人、全脳卒中死亡 1,849 人）。体重変化（増加または減少）は、循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡で U 字型に関連した。体重減少と脳内出血死亡は正の相関を認めた。体重変化とくも膜下出血との関連は認められなかった。

**結論：**体重の増加または減少が循環器疾患死亡、特に虚血性循環器疾患死亡のリスク上昇に、体重の減少が脳内出血のリスク上昇に関連する可能性が示唆された。

## 研究2. BMIと大動脈疾患による死亡との関連

**研究目的：** BMI増加に伴う血管周囲脂肪組織の炎症が、大動脈疾患と関連することが報告されているが、結果は一致していない。本研究では、日本人を対象に、BMIと大動脈疾患死亡との関連について検討することを目的とした。

**研究方法：** JACC研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した40～79歳男女のうち、自記式質問紙において、身長又は体重の回答がない者、あるいは不明の者を除く、男性43,937人、女性60,035人を2009年末まで追跡した。対象者をBMIで5分位（20.3未満、20.3-21.9、21.9-23.3、23.3-25.1、25.1 kg/m<sup>2</sup>以上）に分類し、解析を行った。解析は、SAS統計ソフトを用いて、Cox比例ハザードモデルで、男女別、喫煙歴の有無別にハザード比を算出した。調整因子は、年齢、喫煙状況、飲酒、ストレス、歩行時間、運動時間、教育歴、魚の摂取、雇用状況、調査地域とした。

**研究結果：** 18.8年間の追跡期間中、139人が大動脈瘤（うち51人が胸部、74人が腹部）、134人が大動脈解離により死亡した。男性ではBMIと大動脈瘤による死亡との間に正の関連を認められたが、大動脈解離による死亡との関連は認められなかった。また、喫煙歴ありの集団において、BMIと大動脈疾患死亡と間に正の関連を認めた。

**結論：** 男性や喫煙歴のある者では、BMIが高くなるにつれて、大動脈疾患による死亡リスクが高いことが明らかとなった。

## 研究3. 緑茶・コーヒーの摂取量と脳卒中および心筋梗塞既往者における総死亡との関連

**研究目的：** 適度なコーヒーの摂取は循環器疾患死亡を減少させることが報告されている。また、心筋梗塞既往者において、緑茶や紅茶の摂取と循環器疾患死亡との関連が報告されているが、脳卒中・心筋梗塞既往者を対象に、緑茶、コーヒー摂取と死亡との関連を検討した研究はない。そこで、本研究では緑茶、コーヒーの摂取量と脳卒中、心筋梗塞既往者の総死亡との関連を検討することを目的とした。

**研究方法：** JACC研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した40～79歳男女のうち、自記式質問紙に緑茶とコーヒーの摂取量や摂取頻度の記載のなかった者、がん既往のある者、脳卒中と心筋梗塞の既往が不明、又は両方の既往を持つ者を除く46,213人を2009年末まで追跡した。緑茶の摂取量は、摂取なし、週に1-6杯、一日に1-2杯、3-4杯、5-6杯、7杯以上の6群に、コーヒーの摂取量は、摂取なし、週に1-6杯、一日に1杯、2杯以上の4群に分類し、解析を行った。解析は、SAS統計ソフトを用いて、Cox比例ハザードモデルで、摂取なし群を基準とした総死亡リスクのハザード比を算出した。調整因子は、年齢、性別、高血圧既往、糖尿病既往、Body mass index、喫煙状況、飲酒、運動時間、歩行時間、ストレス、教育歴、雇用状況、野菜、魚、果物、大豆製品の摂取、コーヒー又は緑茶の摂取量とした。

**研究結果：** 18.5年間の追跡期間中、死亡者は9,253人であった。緑茶の摂取量が多くなるにつれて、脳卒中・心筋梗塞既往者で総死亡リスクが低くなった。脳卒中・心筋梗塞既往のない者では、緑茶摂取と総死亡との関連は認められなかった。コーヒーにおいては、摂取量が多くなると、心筋梗塞既往者、脳卒中・心筋梗塞の既往のない者で総死亡リスクが低くなった。この関連は、脳卒中既往者には認めなかった。

**結論：** 緑茶の摂取量が多くなると、脳卒中・心筋梗塞既往者で総死亡リスクが低下し、コーヒ

一の摂取量が多くなると、心筋梗塞既往者や、脳卒中・心筋梗塞の既往のない者で総死亡リスクが低下した。緑茶の摂取は、循環器疾患の2次予防、コーヒーの摂取は1次予防に有効である可能性が示唆された。

#### 研究4. 牛乳摂取量と脳卒中死亡との関連

**研究目的：**牛乳の摂取量が脳卒中リスクの減少と関連することが報告されているが、一貫した結論は得られていない。そこで、本研究では牛乳の摂取量と脳卒中死亡との関連を検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990年のベースライン調査に参加した。40～79歳男女のうち、脳卒中、がん、心筋梗塞、虚血性心疾患、その他の心疾患の既往を持つ者、自記式質問紙に牛乳の摂取量に関する記載のなかった者を除く、男性39,386人、女性54,999人を2009年末まで追跡した。牛乳の摂取量は、摂取なし、月に1-2回、週に1-2回、3-4回、ほぼ毎日の5群に分類し、解析を行った。摂取量については、FFQで妥当性を得た。解析は、R統計ソフトを用いて、ベイズ生存解析で、摂取なし群を基準とした加速因子（Acceleration Factor, AF）とハザード比を男女別に算出した。調整因子は、年齢、喫煙状況、飲酒、body mass index、高血圧既往、糖尿病既往、腎、肝疾患既往、運動時間、睡眠時間、総エネルギー摂取量、コーヒーの摂取量、教育歴とした。

**研究結果：**19.3年間（中央値）の追跡期間中、2,675人が脳卒中による死亡（うち出血性脳卒中952人、脳梗塞957人）、18,868人が脳卒中以外による死亡であった。ほぼ毎日摂取する群において、脳卒中死亡に対するAF、ハザード比はそれぞれ、男性では0.88（95%信頼区間：0.81,0.96）、0.80（0.69,0.93）女性では0.97（0.88, 1.10）、0.95（0.80,1.17）であった。脳

卒中の病型別で検討した結果、男性では、脳梗塞で関連が認められた。

**結論：**日本人男性では、牛乳の摂取量が多いと、脳卒中、特に脳梗塞の死亡リスクが低いことが明らかとなった。

#### 研究5. マンガン摂取量と2型糖尿病発症との関連

**研究目的：**マンガンは活性酸素分解酵素（Superoxide dismutase, SOD）の金属補因子の一つとして働き、2型糖尿病の予防に有効である可能性が指摘されているが、先行研究において一貫した結果は得られていない。そこで、本研究では、日本人を対象に、マンガン摂取量と2型糖尿病との関連について検討することを目的とした。

**研究方法：**JACC 研究で、1988～1990年のベースライン調査および5年後調査に参加した40～79歳男女のうち、ベースライン調査時に糖尿病の既往を持つ者、5年後調査時に糖尿病の既往が不明の者を除く、男性7,316人、女性12,546人を対象とした。マンガン摂取量については、FFQをもとに、日本食品標準成分五訂を用いて算出した。マンガン摂取量について、男女別に対象者を4分位に分けて解析を行った。解析は、SAS統計ソフトを用いて、ロジスティック回帰分析で5年累積糖尿病罹患リスクのオッズ比を算出した。調整因子は、年齢、地域、高血圧既往歴、糖尿病家族歴、Body mass index、喫煙状況、飲酒状況、歩行時間、運動時間、睡眠時間、教育歴、雇用状況、ストレス、総エネルギー摂取量、食物繊維、ビタミンC、ビタミンB2、ビタミンK、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅、鉄の摂取量を調整した。

**研究結果：**2型糖尿病の発症者数は530人であった。男性では2型糖尿病罹患とマンガン摂取量に関連は認められなかった。女性では、最高

摂取群の多変量調整オッズ比は最低摂取群と比べて 0.53 (95%信頼区間 : 0.31-0.88) (p-trend=0.01) であった。

**結論 :** 女性において、マンガン摂取量と 2 型糖尿病罹患リスクとの間に負の関連が認められた。

#### 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。

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

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

1. Okada C, Kubota Y, Eshak ES, Cui R, Tamakoshi A, Iso H; and the JACC Study Group. Weight Change and Mortality from Cardiovascular Diseases: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(1):25-33
2. Takada M, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group. Body Mass Index and Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Jul 28 (in press)
3. Teramoto M, Muraki I, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H. Green Tea and Coffee Consumption and All-Cause Mortality Among Persons With and Without Stroke or Myocardial Infarction. *Stroke.* 2021; 52(3):957-965
4. Wang C, Yatsuya H, Lin Y, Sasakabe T, Kawai S, Kikuchi S, Iso H, Tamakoshi A. Milk Intake and Stroke Mortality in the Japan Collaborative Cohort Study-A Bayesian Survival Analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2743
5. Eshak ES, Muraki I, Imano H, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H. Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes. *Maturitas.* 2021;143:127-131

#### H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

8. 大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究の進捗状況

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

研究要旨

大崎国保コホートは、宮城県大崎市において 1994 年に開始され、住民の生活習慣が疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価することを目的としたコホートである。また、大崎コホート 2006 は、2006 年より同じ地域で実施されたコホートであり、65 歳以上の高齢者の生活習慣と要介護状態となるリスクが関連するかどうか明らかにすることを目的としている。これら 2 つのコホートのデータを用いて、地域の健康増進計画や高齢者保健福祉計画に貢献しつつ、生活習慣に関する疫学エビデンスを世界に向けて発信してきた。本年度は、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 両調査のデータを用いて、日本食パターンの度合いの増加は認知症発生リスクの減少と有意な関連があり、同パターンの度合いの減少は認知症リスク増加と有意な関連があることが示された。また、中高年期における体重が 3.5 kg 以上減少した人は認知症発生リスクが上がることを示唆された。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. 目的

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

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

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

B. 研究方法

1) 大崎国保コホート研究のデザイン

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

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

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

対象者の追跡は 1995 年 1 月から開始された。まず、国民健康保険の「喪失異動データ」とのレコードリンケージ、および死亡小票の閲覧により、対象者の死亡、転出による異動、死因に関する情報が得られた。また、がん罹患データは、宮城県がん登録とリンケージすることにより得られた。

## 2) 大崎コホート 2006 研究のデザイン

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

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

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

## 3) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われてきた。

## C. 研究結果

### 1) 本年度の発表成果

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

#### ① 日本食パターンの度合いの変化と認知症発生の関連 (公表論文要約 1)

大崎市民健康調査では、調査開始時点で 65 歳以上であった住民 31,694 名を対象にアンケート調査を実施し、23,091 名から有効回答を得ている。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、主治医意見書を利用できない者、食事調査になど 8,689 名を除いた。さらに、大崎国保コホート (1994 年) に参加していない者、上記両調査の日本食パターンの得点を構成する食品項目に回答していない者を除いた 3,146 名を解析対象とした。認知症の定義は、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者とした。追跡期間 5.7 年の間に、計 231 名の認知症発生がみられた。日本食パターンの度合いの変化を「2 点以上減少」、「1 点減少」、「変化なし」、「1 点増加」、「2 点以上増加」の 5 群とし、「変化なし」を基準とした各群の認知症発生リスクを推定した。その結果、日本食パターンの度合いの増加は認知症発生リスクの減少と有意な関連があり、同パターンの度合いの減少は認知症リスク増加と有意な関連があるが示された。

#### ② 体重変化と認知症発生の関連 (公表論文要約 2)

大崎市民健康調査では、調査開始時点で 65 歳以上であった住民 31,694 名を対象にアン

ケート調査を実施し、23,091名から有効回答を得ている。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、主治医意見書を利用できない者など8,689名を除いた。さらに、大崎国保コホート(1994年)に参加していない者、大崎国保コホートと大崎市民健康調査の体重情報に回答していない者を除いた6,672名を解析対象とした。認知症の定義は、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者とした。追跡期間5.7年の間に、計564名の認知症発生がみられた。体重変化を体重増加(≥+1.5 kg)、変化なし(-1.4~+1.4 kg)、-2.4~-1.5 kg、-3.4~-2.5 kg、-4.4~-3.5 kg、-5.4~-4.5 kg、-5.5 kg以上の体重減少」に詳しく分類し、「変化なし」を基準とした各群の認知症発生リスクを推定した。その結果、変化なし群と比べて、体重が3.5 kg以上減少した人は認知症発生リスクが上がることを示唆された。

## 2) 本年度の進捗

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

大崎コホート2006研究の参加者に対して、本年度、死亡・異動に関する情報および要介護認定に関する情報を2017年11月まで、死因の情報を2017年11月まで、がん罹患の情報を2014年12月まで追跡できた。

## D. E. 考察および結論

大崎国保コホートと大崎コホート2006両調査のデータを用いて、日本食パターンの度合いの増加は認知症発生リスクの減少と有

意な関連があり、同パターンの度合いの減少は認知症リスク増加と有意な関連があることが示された。また、変化なし群と比べて、体重が長期間で3.5 kg以上減少した人は認知症発生リスクが上がることを示唆された。以上のように、日本人における生活習慣の変化と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、生活習慣の変化を曝露因子として、様々な健康アウトカムと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) Nurika D, Zhang S, Discacciati A, Tomata Y, Liu Y, Sugawara Y, Tsuji I. Education Level, Monthly Per-Capita Expenditure, and Healthy Aging in the Older Indonesian Population: The Indonesia Family Life Survey 2007 and 2014. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2020;250(2):95-108.

2) Liu Y, Zhang S, Tomata Y, Nurika D, Sugawara Y, Tsuji I. The impact of risk factors for dementia in China. *Age Ageing*, 2020;49(5):850-855.

3) Mugikura M, Sugawara Y, Tomata Y, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I. Association between Adult Height and Risk of Lung Cancer Incidence among Japanese Men: The Miyagi Cohort Study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2020;251(1): 51-59.

4) Sugawara Y, Tomata Y, Sekiguchi T, Yabe Y, Hagiwara Y, Tsuji I. Social trust predicts sleep disorder at 6 years after the Great East Japan earthquake: data from a prospective cohort study. *BMC Psychology*, 2020;8(1):69.

5) Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, Zhang S, Goto A, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsuji I, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *European Journal of Nutrition*, 2020 Jul 16. [Online ahead of print]

6) Tanji F, Tomata Y, Abe S, Matsuyama S, Kotaki Y, Nurika D, Matsumoto K, Liu Y, Zhang S, Lu Y, Sugawara Y, Bando S, Yamazaki T, Otsuka T, Sone T, Tsuji I. Effect of a financial incentive (shopping point) on increasing the number of daily walking steps among community-dwelling adults in Japan: A randomized controlled trial. *BMJ Open*, 2020;10:e037303.

7) Tanji F, Komiyama T, Ohi T, Hattori Y, Watanabe M, Lu Y, Tsuji I. The Association between Number of Remaining Teeth and Maintenance of Successful Aging in Japanese Older People: A 9-Year Longitudinal Study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2020;252(3):245-252.

8) Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I. Changes in a specific dietary pattern and incident dementia: A prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, 2020 Dec 5. [Online ahead of print]

9) Lu Y, Sugawara Y, Matsuyama S, Tsuji I. Association between Long-term Weight Change since Midlife and Risk of Incident Disabling Dementia among Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Journal of Epidemiology*, 2020 Dec 26. [Online ahead of print]

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要約 1

Changes in a specific dietary pattern and incident dementia: a prospective cohort study.

Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I.

*Clin Nutr.* 2020 Dec 5;S0261-5614(20)30657-9. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.036. Online ahead of print.

目的:我々は以前に、日本食パターンの度合いが高い人で認知症発生リスクが低いことを報告した。しかし、その研究は1時点の食習慣に注目したものであって、長期的な食事の変化による影響は検討されなかった。本研究では、12年間隔で2回食事調査を行って、日本食パターンの度合いの変化と認知症発生リスクとの関連を前向き地域住民コホート研究により検証した。

方法:本研究では、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 両調査のデータを用いた。2回の調査に回答した者のうち、介護保険認定情報提供に非同意の者、追跡開始日前に要介護認定を受けた者、追跡開始日前に死亡または転出により異動した者、食事調査に未回答の者などを除外した3,146名を解析対象とした。解析対象者を前向きに5.7年間追跡した。主要アウトカムは認知症発生であり、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者を認知症と定義した。本研究では、日本食インデックス得点は、8食品による点数化を行い、日本食パターンの度合いを評価するもので、以下のように計算された。米飯・みそ汁・海草・漬物・緑黄色野菜・魚・緑茶の摂取が多い場合(性別の中央値以上)で1点ずつ加点し、肉類(牛肉・豚肉)の摂取が少ない場合(性別の中央値未満)で1点加点し、合計0~8点で日本食パターンの度合いを評価した。日本食パターンの度合いの変化は、2時点の日本食インデックス得点の差から計算した。解析対象者を「2点以上減少」、「1点減少」、「変化なし」、「1点増加」、「2点以上増加」に分類し、変化なし群を基準とした各群の認知症発生リスクのハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)をCox比例ハザードモデルによって算出した。

結果:追跡期間5.7年の間に、計231名の認知症の発生がみられた。日本食パターンの度合いが「変化なし」であった群と比較して、「2点以上減少」、「1点減少」、「1点増加」、「2点以上増加」群の多変量調整HR(95%CI)は、それぞれ1.72(1.13,2.62)、1.10(0.73,1.66)、0.82(0.54,1.25)、0.62(0.38,1.02)であり、日本食パターンの度合いの変化と認知症発生リスクとの負の関連がみとめられた(p-trend <0.0001)。

結論:日本食パターンの度合いの増加は認知症発生リスクの減少と有意な関連があり、同パターンの度合いの減少は認知症リスク増加と有意な関連があった。

## 公表論文要約 2

Association between Long-term Weight Change since Midlife and Risk of Incident Disabling Dementia among Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.

Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I.

*J Epidemiol.* 2020 Dec 26. doi: 10.2188/jea.JE20200260. Online ahead of print.

目的：欧米の先行研究では、体重減少と認知症発生リスクとの関連について報告されているが、日本人を対象としたコホート研究はなかった。また、具体的にどのくらいの体重減少量でリスクが増加し始めるかはまだ明らかになっていない。本研究では、12年間隔で2回の体重情報を用いて、1994年から2006年までの体重変化量を計算し、体重変化と認知症発生リスクとの関連を前向き地域住民コホート研究により検証した。

方法：本研究では、大崎国保コホートと大崎コホート2006両調査のデータを用いた。2回の調査に回答した者のうち、介護保険認定情報提供に非同意の者、追跡開始日前に要介護認定を受けた者、追跡開始日前に死亡または転出により異動した者、体重に未回答の者などを除外した6,672名を解析対象とした。解析対象者を前向きに5.7年間追跡した。主要アウトカムは認知症発生であり、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者を認知症と定義した。本研究では、解析対象者を7群「体重増加 ( $\geq +1.5$  kg)、変化なし (-1.4 ~ +1.4 kg)、-2.4 ~ -1.5 kg、-3.4 ~ -2.5 kg、-4.4 ~ -3.5 kg、-5.4 ~ -4.5 kg、-5.5 kg以上の体重減少」に詳しく分類し、変化なし群を基準とした各群の認知症発生リスクのハザード比 (HR) と95%信頼区間 (CI) をCox比例ハザードモデルによって算出した。

結果：追跡期間5.7年の間に、計564名の認知症の発生がみられた。体重変化が「変化なし」であった群と比較して、-2.4 ~ -1.5 kg、-3.4 ~ -2.5 kg、-4.4 ~ -3.5 kg、-5.4 ~ -4.5 kg、-5.5 kg以上の体重減少群の多変量調整HR (95%CI) は、それぞれ0.98 (0.70, 1.38)、1.28 (0.91, 1.81)、1.27 (0.92, 1.77)、1.64 (1.29, 2.09)であった。

結論：変化なし群と比べて、体重が3.5 kg以上減少した人は認知症発生リスクが上がることを示唆された。

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの  
評価ツールの開発及び臨床応用のための研究 (20FA1002)」  
分担研究報告書

## 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	菊谷昌浩	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・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、自由行動下血圧と家庭血圧による夜間血圧値は類似しているが血圧日内変動指標値は両者で異なること、動脈の圧力-容積曲線に基づくモデルから分離した 24 時間脈圧の Elastic 成分が総死亡および心血管死亡を予測すること、診察室血圧と自由行動下血圧で定義された白衣高血圧・仮面高血圧では頸動脈硬化性変化が進展していること、等を明らかにした。

本年度は新型コロナウイルス感染症のため新規データ収集はできなかったものの、我が国の脳心血管疾患の最大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。なお、2020年度は新型コロナウイルス感染症のため家庭血圧測定事業を中止したが、2021年度の再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策について検討中である。

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611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303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、頚動脈超音波検査、脈波伝播速度、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)、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192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、帝京大学、東北大学、東北医科薬科大学の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. 24 時間自由行動下血圧および早朝・就寝中・就寝前家庭血圧を測定した住民 55 名を対象に、自由行動下血圧および家庭血圧で評価された夜間血圧下降度、夜間血圧の差異を検討した。自由行動下血圧による夜間血圧値は家庭血圧による値と類似しているもの、血圧日内変動指標の値は両者で異っていた (公表論文 1)。

2. 24 時間自由行動下血圧を測定した心血管疾患の既往のない 1745 人を 17 年間追跡し、動脈の圧力-容積曲線に基づくモデルから分離した、24 時間脈圧 (PP) の Elastic 成分 (ePP) と Stiffening 成分 (stPP) の総死亡、心血管死亡、脳卒中発症のハザード比を Cox 回帰モデルによって推定した。脈拍数が中央値以下のサブグループにおいては、ePP は総死亡および心血管死亡を有意に予測したが、他の集団・指標においては有意な関連は認められなかった (公表論文 2)。

3. 診察室血圧、自由行動下血圧、および頸部超音波検査を実施した 851 人において、頸動脈の動脈硬化性変化(頸動脈中膜内膜複合体厚・頸動脈プラーク)は持続性正常血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、および持続性高血圧の順に直線的に高値を示した (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。なお、2020 年度は、新型コロナウイルス感染症のため家庭血圧測定事業を中止したが、2021 年度の再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策につ

いて検討中であり、経過も次年度以降に報告し、今後の参考として記録したいと考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Keiko Hosohata, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Comparison of nocturnal blood pressure based on home versus ambulatory blood pressure measurement: the Ohasama Study.

Clinical and Experimental Hypertension. 2020;42:685-691.

2) Michael Bursztyn, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Benjamin Gavish, Takayoshi Ohkubo.

Do estimated 24-h pulse pressure components affect outcome? : the Ohasama study.

Journal of Hypertension. 2020;38:1286-1292.

3) Ayami Fujita, Azusa Hara, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Kaori Asakura, Yoriko Shintani, Shinya Uchida, Yuko Takatsuji, Takahisa Murakami, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Ryusuke Inoue, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Seiko Miyazaki, Yutaka Imai and Takayoshi Ohkubo.

Blood pressure phenotypes defined by ambulatory blood pressure monitoring and carotid artery changes in community-dwelling older Japanese adults: the Ohasama study.

Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2020;252:269-279.

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要訳 1.

Keiko Hosohata, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Comparison of nocturnal blood pressure based on home versus ambulatory blood pressure measurement: the Ohasama Study.

Clinical Experimental Hypertension. 2020;42:685-691.

【目的】 血圧日内変動の指標である dipper/non-dipper はこれまで 24 時間自由行動下血圧 (ABP) 測定を用いて評価されてきた。しかしながら、ABP 測定による dipper/non-dipper には覚醒時間帯の精神的・身体的活動に伴う血圧変化による再現性不良が指摘されている。近年、家庭血圧 (HBP) による夜間血圧の測定が可能になり、睡眠の質に伴う血圧変化が明らかになった。本研究では ABP および HBP で評価された dipper/non-dipper、夜間血圧下降度、夜間血圧の差異を検討した。

【方法】 対象は ABP および早朝・就寝中・就寝前 HBP を測定した岩手県大迫町の一般住民 697 名中、就寝中 HBP を非覚醒時 (sleeping state) および覚醒時 (awaking state) に各 1 回以上測定した 55 名とした。就寝中 HBP 測定条件は Omron HEM 747 IC-N (Omron Life Science Co. Ltd, Kyoto, Japan) を就寝前に上腕に装着し、深夜 2 時に自動測定された測定値が内臓 IC メモリーに記憶された。深夜 HBP 測定時における覚醒の有無を翌朝自己評価した。夜間血圧下降度は、「夜間血圧下降度 (%) = (覚醒時血圧 - 就寝中血圧) × 100 / 覚醒時血圧」により算出し、夜間血圧下降度により対象者を non-dipper (10%未満)、dipper (10%以上) に分類した。覚醒時 ABP は起床から就寝までの ABP 平均、就寝中 ABP は就寝中の ABP 平均、早朝および就寝前 HBP に対応する ABP として起床から起床後 2 時間までの ABP 平均値、就寝 2 時間前から就寝までの ABP 平均を算出した。

両測定機器の血圧較差を求めるため、仙台市内の市中病院の高血圧患者 73 人 (年齢 65.4 歳、男性 46.4%) を対象として両腕への同時測定を交互に行い計 4 回の平均値を算出した。

【結果】 HBP と ABP 間の血圧較差は ABP に比し HBP が収縮期で 3.9 mmHg、拡張期で 3.0 mmHg 有意に高値を示したことから、以後の対象者 55 名 (平均年齢 65.1 歳、女性 78.2%) における HBP と ABP との比較には血圧較差で補正した。覚醒時間帯 HBP は  $125.4 \pm 12.4/73.2 \pm 7.6$  mmHg は覚醒時間帯 ABP  $129.7 \pm 12.7/77.1 \pm 8.4$  mmHg よりも有意に低値であったのに対し、早朝 ABP と就寝前 ABP との平均値は  $125.6 \pm 14.2/74.7 \pm 9.1$  mmHg と覚醒時間帯 HBP との有意差はなかった。一方、就寝中血圧は就寝中 ABP ( $111.2 \pm 12.9/64.2 \pm 7.6$  mmHg) が最も高値を示し、次いで午前 2 時 ABP ( $109.4 \pm 14.4/63.4 \pm 8.4$  mmHg)、awaking state HBP ( $111.0 \pm 13.2/65.2 \pm 8.2$  mmHg)、sleeping state HBP ( $108.6 \pm 12.5/63.5 \pm 8.2$  mmHg) であった。補正後の夜間血圧下降度は ABP による評価  $14.0 \pm 8.8/16.4 \pm 8.5$  mmHg、sleeping state HBP による評価  $10.4 \pm 8.4/9.1 \pm 11.1$  mmHg、awaking state による HBP 評価  $8.2 \pm 10.0/5.9 \pm 12.9$  であり、non-dipper の割合は 32.7/20.0%、sleeping state 43.6/43.6%、awaking state 54.6/60.0% であった。

【結論】 血圧日内変動の評価は、ABP による場合と HBP による場合とで異なっていた。両者の差異の原因として、測定機器の系統的な違いと自由行動下における測定 (ABP) あるいは一定条件下での測定という、血圧測定の意義の違いが一部関わっていることが示唆された。

## 公表論文要訳 2.

Michael Bursztyrn, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Benjamin Gavish, Takayoshi Ohkubo.

【目的】動脈の圧力-容積曲線に基づくモデルから、24時間脈圧（PP）を Elastic 成分（ePP）と Stiffening 成分（stPP）に分離し、大迫コホート研究の一般地域住民において予後予測能を検証した。

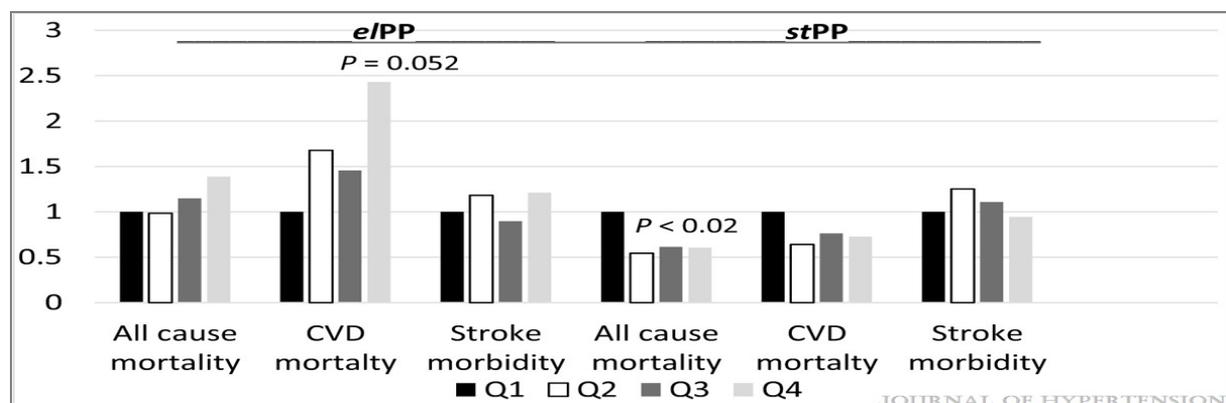
【方法】心血管疾患（CVD）の既往のない大迫研究の 1745 人の参加者（61.4±11.6 歳、65%の女性）を 17 年間追跡し、総死亡、心血管死亡、脳卒中発症のハザード比を Cox 回帰モデルによって推定した。交絡因子として年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、総コレステロール、降圧治療を調整した。

【結果】追跡期間中に 580 人の死亡を観察し、うち 212 人が心血管死亡であった。290 人が脳卒中を発症した。PP は ePP（ $r=0.89$ ）、および stPP（ $r=0.58$ ）と相関したが、ePP および stPP 同士の相関は弱かった（ $r=0.15$ ）。総死亡、心血管死亡、および脳卒中発症に関して、PP の 1SD 増分あたりの調整ハザード比は、それぞれ 1.095（95%CI 0.973–1.232）、1.207（1.000–1.456）、および 0.983（0.829–1.166）であったが、ePP および stPP では有意ではなかった。

脈拍数が中央値以下のサブグループ（ $\leq 68.5$  bpm、 $n=872$ ）においては、ePP は総死亡（327 人）および心血管死亡（131 人）を有意に予測した[調整ハザード比は、それぞれ 1.231（95%CI、1.082–1.401）、および 1.294（95%CI、1.069–1.566）]。更に、脈拍数の中央値以下かつ、降圧治療を受けたサブグループ（ $n=309$ ）においても、総死亡（177 人）および心血管死亡（77 人の死亡）に関して ePP は有意に予後を予測した[調整ハザード比は、それぞれ 1.357（95%CI、1.131–1.628）、1.417（95%CI、1.092–1.839）]。しかし、脳卒中発症に関しては ePP および stPP のいずれも有意な結果は認められなかった。

【結論】日本の農村部の地域住民において、脈拍数が遅いサブグループでは交絡因子を調整後も ePP は総死亡および心血管死亡を予測した。

図 24 時間脈圧の Elastic 成分（ePP）および Stiffening 成分（stPP）で対象者を 4 均等分割したときの総死亡、心血管死亡および脳卒中発症の調整ハザード比（対照:第 1 Quartile）



### 公表論文要訳 3.

Ayami Fujita, Azusa Hara, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Kaori Asakura, Yoriko Shintani, Shinya Uchida, Yuko Takatsuji, Takahisa Murakami, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Ryusuke Inoue, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Seiko Miyazaki, Yutaka Imai and Takayoshi Ohkubo.

Blood pressure phenotypes defined by ambulatory blood pressure monitoring and carotid artery changes in community-dwelling older Japanese adults: the Ohasama study.

Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2020;252:269-279.

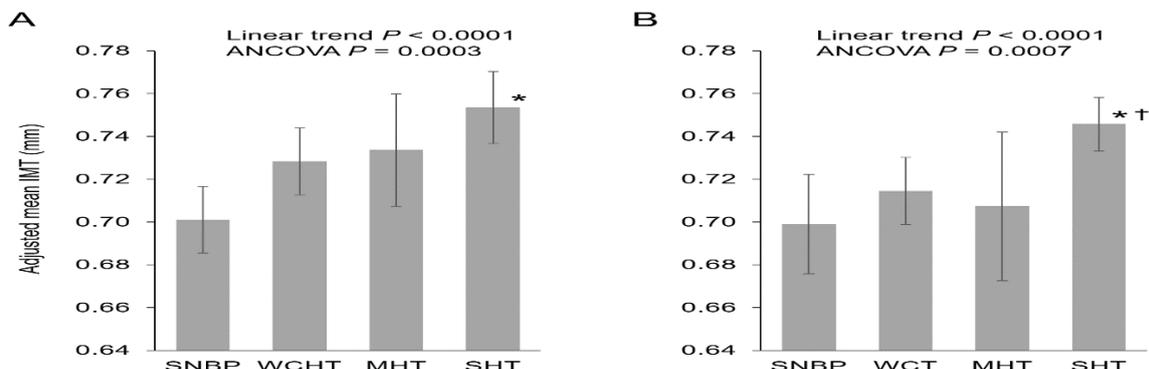
【目的】 白衣高血圧症は、診察室では高血圧であるが、診察室外では正常な血圧であり、仮面高血圧は、診察室では血圧が正常であるが、診察室外では高血圧の状態である。本研究の目的は、これらの血圧表現型と頸動脈の動脈硬化性変化との関連を横断的に検討することである。

【方法】 大迫研究の対象者 851 人（男性 31.8%、平均年齢 66.3 歳）に診察室血圧、自由行動下血圧、および頸部超音波検査を実施した。白衣高血圧および仮面高血圧の分類にあたって、高血圧の基準値として通常の閾値（診察室血圧 140/90 mmHg、昼間血圧 135/85 mmHg）を採用した。加えて 2017 年の米国心臓病学会/米国心臓協会（2017 ACC/AHA）高血圧ガイドラインの閾値（診察室血圧および昼間血圧ともに 130/80 mmHg）でも検討した。なお、白衣高血圧および仮面高血圧の分類にあたって降圧療法の有無は考慮しなかった。性、年齢、BMI、喫煙、飲酒、高脂血症、糖尿病、心血管病の既往、および降圧療法で補正した。

【結果】 持続性正常血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、および持続性高血圧の順に頸動脈中膜内膜複合体厚は直線的に高値を示した（linear trend  $P < 0.0001$  は通常の高血圧閾値での血圧表現型の分類では 0.0003、2017 ACC/AHA 高血圧分類では 0.0007）。頸動脈プラークのオッズ比においても同様の線形傾向を示しました（linear trend  $P$  は通常の高血圧閾値での血圧表現型の分類で 0.0696、2017 ACC/AHA 高血圧分類で 0.0191）。

【結論】 結論として、白衣高血圧・仮面高血圧と頸動脈の動脈硬化性変化との間には密接な関連があり、自由行動下血圧によって定義される白衣高血圧・仮面高血圧は、日本人の一般地域住民における頸動脈変化のリスク層別化に有用である可能性が示唆された。

図 持続性正常血圧(SNBP)、白衣高血圧(WCHT)、仮面高血圧(MHT)、および持続性高血圧(SHT)の対象者の頸動脈中膜内膜複合体厚 (IMT)



「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

10. 富山職域コホート研究

研究分担者	櫻井 勝	金沢医科大学医学部	衛生学	准教授
研究協力者	中川 秀昭	金沢医科大学医学部	衛生学	客員教授
	石崎 昌夫	金沢医科大学医学部	衛生学	教授
	森河 裕子	金沢医科大学看護学部		教授

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。

2020年度は、食習慣に関する調査の結果から、主食・主菜・副菜のバランスの取れた食事と体重増加、耐糖能異常発症との関連を検討した。2014年をベースラインとし、3年間の健康診断情報の追跡から耐糖能異常(ヘモグロビンA1c 6.0以上)の発症を確認した。「一日2回以上、主食・主菜・副菜のバランスの良い食事」を摂る頻度を確認したところ、ほとんど毎日と答えたものは約半数で、ほとんど摂っていないものは約7%存在した。男性では、バランスの良い食事をとっていないものは3年間の体重増加量が有意に多く、また肥満男性では耐糖能異常の発症リスクが有意に高かった。以上より、食事バランスを意識した食習慣の改善は、体重増加や耐糖能異常の予防に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコホートである。1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を継続して行っている。コホート規模は従業員約8,000人および退職者約3,300名で、男女比は約2対1である。

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

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

本コホート研究グループは本事業所での産業医活動を通して、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を行っている。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。2020年の調査では、調査対象者3,220名に対して2,542名の調査票を回収した（回収率79%）。このうち、42名について心血管疾患の発症（脳卒中31名、心臓病11名）が自己申告された。これらの対象者に対して、24名から医療機関での診療録の閲覧の同意を得たが、新型コロナウイルス感染症の流行により医療機関への訪問調査はできなかった。今後、流行状況を見て実施する予定である。

### C. 研究結果

主食・主菜・副菜のそろった栄養バランスの良い食事と体重増加、耐糖能異常発症との関連 (Frequency of consumption of balanced meals, body weight gain, and incident risk of glucose intolerance in Japanese men and women: a cohort study. J Diabetes Invest, in press)

【背景】日本人の長寿を支える「健康な食事」において、主食・主菜・副菜のそろった栄養バランスの良い食事（以下、バランスの良い食事）が重要視されているが、バランスの良い食事と健康状態の関連については十分エビデンスがない。そこで、職域での前向き研究からバランスの良い食事と体重増加、耐糖能異常発症との関連につき検討した。

【方法】対象者は、金属製品製造業を中心としたグループ企業の従業員で2014年に健診および対象企業の健康保険組合が実施した健康に関する調査を受診し、耐糖能異常がなく、2017年の健診結果を確認できた

12,894名（男性8,573名、女性3,327名）である。健康に関する調査では、バランスの良い食事（1日2回以上）の頻度について、ほぼ毎日、週3-4回、週1-2回、ほとんど食べない、からを選択してもらった。健康診断結果を結合し、3年間の体重変化量を確認し、また3年後の耐糖能異常の発症（HbA1c 6.0%以上）を確認した。バランスの良い食事を毎日している者を基準とした耐糖能異常発症オッズ比をロジスティック回帰モデルで検討した。多変量調整には、年齢、ベースラインのBMI、喫煙習慣、飲酒量、運動習慣の有無、3年間の体重変化量を用いた。

### 【結果】

「1日2回以上、主食・主菜・副菜のバランスの良い食事」を摂る頻度は、ほとんど毎日と答えたものは男性49.3%、女性57.7%、週3-4回は男性27.8%、女性24.3%、週1-2回は男性15.7%、女性11.8%、ほとんどないものは男性7.3%、女性6.1%であった。3年間で体重変化量の平均値は、男性0.78kg、女性0.84kgであった。男性では、バランスの良い食事の摂取頻度が少ないほど体重増加量は有意に多かったが（傾向性  $p = 0.004$ ）、女性では体重変化と関連は認めなかった。3年間で男性464名、女性115名の耐糖能異常の発症を確認した。男女とも対象者全体では、バランスの良い食事と耐糖能障害の発症に有意な関連は認めなかった。男性では、耐糖能異常発症においてバランスの良い食事の摂取頻度と肥満（BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上）の有無との間に有意な交互作用を認め（ $p = 0.005$ ）、非肥満者ではバランスの良い食事と耐糖能異常発症に有意な関連は認めなかったが、肥満者ではバランスの良い食事の摂取頻度が少ないほど、耐糖能異常発症オッズ比は有意に高かった（傾向性の  $p = 0.007$ ）（図）。

【考察】健康的な食事である和食のコンセプト「一汁三菜」の根幹をなすのが主食・主菜・副菜のバランスのとれた食事である。主食・主菜・副菜のバランスと健康状態に関するエビデンスとして、1) バランスの良い食事は、炭水化物摂取量が少なく、タンパク質摂取量、魚介類、野菜、食物繊維の摂取量が多い (Kakutani Y, et al, J Nutr Sci Vitaminol 2015, Koyama T, et al. J Nutr Sci Vitaminol 2016)、食事バランスガイドの遵守率が高い人では、総死亡や循環器疾患死亡が少ない (Oba S, et al. J Am Diet Assoc 2009, Kurotani K, et al. BMJ 2016)、バランスの良い食事は、75 歳の 20 本以上歯牙の保持と関連 (木村秀喜、ほか. 口腔衛生会誌, 2017)、バランスの良い食事は高齢者のフレイルと関連 (Yokoyama Y, et al. J Epidemiol 2019) などの報告があるが、バランスの良い食事の生活習慣病に関するエビデンスはあまりない。本研究結果では、男性において、バランスの良い食事が体重増加や肥満者の耐糖能異常発症を抑制する可能性が示唆され、バランスの良い食事の肥満・耐糖能異常に関するエビデンスを供するとともに、肥満・生活習慣病予防における主食・主菜・副菜のバランスの良い食事の有用性を明らかにした。

健康日本21 (第二次) では「適切な量と質の食事をとる者の増加」に関する目標の一つとして「主食・主菜・副菜を組み合わせた食事が1日2回以上の日がほぼ毎日の者の割合の増加」を掲げ、平成23年度63.1%から、令和4年度には80%を目標に増加させることを目標としているが、平成30年国民健康・栄養調査では男性45.4%、女性49.0%とむしろ減少しているのが現状である。バランスの良い食事は、特に男性において肥満者や耐糖能異常のハイリスク者へのハイリスクアプローチのみならず、ポピュレーションアプローチとして中年期以降の肥満や生活習慣病の予防に重要であり、とく

にバランスの良い食事の摂取者が減少している現状もあわせて考えると、バランスの良い食事の摂取頻度を増やそうとする本目標は、生活習慣病予防における生活習慣の見直しの中において、今後より重症性を増す可能性が考えられた。

【結語】 バランスの良い食事の摂取頻度が少ない者では、男性で体重増加のリスクが高く、また体重増加と独立して耐糖能異常発症リスクも高かった。食事バランスを意識した食習慣の改善は、体重増加や耐糖能異常の予防に有用である可能性が示唆された。

#### D. まとめ

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

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sakurai M, Ishizaki M, Miura K, Nakashima M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Health status of workers approximately 60 years of age and the risk of early death after compulsory retirement: a cohort study. J Occup Health 62 (1):e12088, 2020.

2. Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakashima Y, Okamoto C, Nogawa K, Watanabe Y, Suwazono Y, Hozawa A, Yoshita K, Nakagawa H. Frequency of consumption of balanced meals, body weight

gain, and incident risk of glucose intolerance in Japanese men and women: a cohort study. J Diabetes Invest (in press).

3. Yamasaki N, Sakurai M, Kobayashi J, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Ishizaki M, Nakagawa H. The association between anthropometric indices of obesity and chronic kidney disease in middle-aged Japanese men and women: A cohort study. Intern Med (in press).

## 2. 学会発表

1. 櫻井 勝, 石崎昌夫, 能川和浩, 諏訪園靖, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 主食・主菜・副菜のそろった栄養バランスの良い食事と体重増加の関連. 第79回日本公衆衛生学会総会, 京都, 2020年.

2. 中島素子, 櫻井勝, 石崎昌夫, 中川秀昭,

森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知. 製造業退職者集団の退職後社会参加活動とその要因に関する検討. 第79回日本公衆衛生学会総会, 京都, 2020年.

3. 米田一香, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 森河裕子, 中川秀昭, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島有紀, 岡元千明, 曾山善之. 職域集団を対象とした歯みがき習慣・歯科検診と耐糖能異常の発症との関連. 第63回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会, 富山, 2020年.

## G. 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

## 糖尿病発症オッズ比

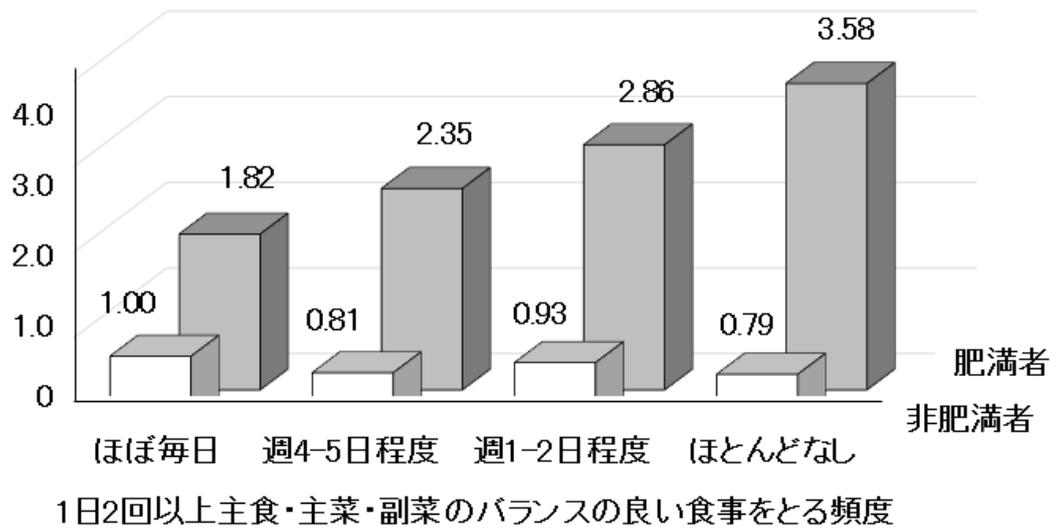


図. バランスの良い食事の摂取頻度と糖尿病の危険度

職域男性 8,573名を3年間追跡. 毎日気を付けている非肥満の人を1(基準)とした時の耐糖能異常(HbA1c 6.0%以上)発症のオッズ比を示す. (Sakurai M, et al, *J Diabetes Invest, in press*)

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

11. 岩手県北地域コホート研究

研究分担者 坂田清美 岩手医科大学医学部 衛生学公衆衛生学講座 教授  
研究協力者 丹野高三 岩手医科大学医学部 衛生学公衆衛生学講座 特任教授

研究要旨

【目的】岩手県北地域コホート研究は、岩手県北・沿岸地域の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。本稿では本コホートデータを用いて、地域在住高齢者の主観的健康感と要介護認定との関連について解析した結果を報告する。

【方法】岩手県北地域コホート研究参加者のうち、登録時に要介護認定および循環器疾患の既往がない65歳以上の10,960人（男性4,333人、女性6,627人）を10.5年間追跡した。主観的健康感には「あなたの健康状態はどうか」の質問で評価され、その回答によって対象者を「良い」、「まあまあ良い」、「良いとも悪いとも言えない」および「悪い」の4群に分類した。要介護認定は市町村及び広域行政の介護保険情報との突合によって確認し、要支援以上の認定を受けた場合、要介護認定発生ありと定義した。Cox比例ハザードモデルを用いて、主観的健康感が良い群を基準群としたときの他群の要介護認定発生ハザード比（HR）と95%信頼区間（CI）を男女別に計算した。調整因子には、古典的循環器疾患危険因子、就業状況、婚姻状況、睡眠時間等を用いた。

【結果】中央値10.5年の追跡期間中に、3,337人（男性1,245人、女性2,132人）の要介護認定発生を確認した。男性では主観的健康感が良い群に比べて、悪い群で要介護認定発生リスクが有意に高かった：HR（95%CI）=1.74（1.42-2.14）（P for trend<0.001）。女性では、まあまあ良い群、良いとも悪いともいえない群及び悪い群で有意なリスク上昇が見られた：1.12（1.00-1.25）、1.29（1.13-1.48）及び 1.92（1.65-2.24）（P for trend<0.001）。

【結論】日本人の地域在住高齢者の主観的健康感はや介護認定発生の有用な予測因子であることが示唆された。

A. 研究目的

岩手県北地域コホート研究は、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。本稿では本コホートデータを用いて、地域在住高齢者の主観的健康感と要介護認定との関連について解析した結果を報告する。

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 26 年 12 月までの追跡調査が終了し、平均 10 年のデータを用いて解析を行っている。県北コホート研究の詳細については既に公表されている論文を参照されたい[1-4]。

## 2. 生死情報確認のための住民異動調査

県北コホート研究では、研究参加者の生死情報を以下に示す方法で確認している。

①本研究を研究参加市町村との共同研究として位置づけ、情報提供に係る覚書（あるいは契約書）を締結した。また住民基本台帳法に則って、各市町村に住民基本台帳閲覧申請を行い、承認が得られた後に住民異動調査を実施した。

②研究者が毎年ないし隔年で各市町村を訪問し、住民基本台帳を閲覧し、各市町村における研究参加者の在籍状況を確認し

た。研究参加者名簿と住民基本台帳との間で氏名、性、生年月日、住所が一致した場合、その個人が住民基本台帳作成時点まで当該市町村に在籍し、生存していると判断した。

③住民基本台帳閲覧によって在籍・生存確認できなかった研究参加者については、死亡の有無、転出の有無を確認するために住民票（除票）を請求した。

## 3. 介護認定情報の収集

①介護認定情報の収集は、岩手県環境保健研究センターが本研究と広域行政ないし対象市町村と介護認定情報収集に係る覚書（あるいは契約書）を締結して実施した。

②広域行政ないしは対象市町村の職員が立ち合いのもと、県北コホート研究データと介護認定データを、氏名（かな氏名）、性、生年月日および住所を照合キーとして電子的に突合を行い合致した場合、要介護認定を受けた者とした。

③収集した情報は、認定履歴番号、認定年月日、認定結果、一次判定結果および認定調査項目の各結果である。

## 4. 主観的健康感と要介護認定との関連

### 1) 解析対象者

本コホート参加者 26,469 人のうち、65 歳未満の者（13,678 人）、ベースライン調査時に既に要介護認定を受けていた者（94 人）、循環器疾患既往者（771 人）、欠損値がある者（966 人）を除外した 10,960 人（男性 4,333 人、女性 6,627 人）を解析対象とした。

### 2) 主観的健康感の評価

「あなたの健康状態はどうですか」の質問に、「良い」、「まあまあ良い」、「良いとも悪いともいえない」、「やや悪い」及び「悪い」から 1 つを選択することで評価した。「やや悪い」と「悪い」の人数が少なかったため、

解析では両者を合わせて「悪い」とし、「良い」、「まあまあ良い」、「良いとも悪いとも言えない」及び「悪い」の4群とした。

### 3) 要介護認定の定義

本解析では、要支援以上の認定を受けた場合、要介護認定発生とした。また要介護2以上に認定された場合、重度要介護認定発生とした。

### 4) 統計解析

解析はすべて男女別に行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて、主観的健康感が良い群を基準として他群の多変量調整ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (95%CI) を計算した。調整因子は、男性では拡張期血圧、non-HDL コレステロール、ヘモグロビン、HbA1c、就業状態、婚姻状態、飲酒習慣、運動習慣および睡眠時間、女性では総コレステロール、non-HDL コレステロール、HbA1c、eGFR、就業状態、婚姻状態、運動習慣とした。追加解析として、追跡期間中に発生した循環器疾患イベント (脳卒中、心筋梗塞) で調整したモデル、ベースラインから2年以内の要介護認定発生を除外した解析、重度要介護認定発生をエンドポイントとした解析を行った。有意水準は両側検定で5%とした。統計解析には IBM SPSS version 25 を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施している (承認番号: H13-33. 最終承認日: 2020年1月9日)

### C. 研究結果

総観察人年は112,490人年 (中央値: 10.5年)。要介護認定は3,377人 (男1,245人、女2,132人) が確認された。

図2に主観的健康感別にみた要介護認定

HR (95%CI) の結果を示す。男性では主観的健康感が良い群に比べて、悪い群で要介護認定発生リスクが有意に高かった: HR (95%CI) =1.74 (1.42-2.14) (P for trend < 0.001)。女性では、まあまあ良い群、良いとも悪いともいえない群及び悪い群で有意なリスク上昇が見られた: 1.12 (1.00-1.25), 1.29 (1.13-1.48) 及び 1.92 (1.65-2.24) (P for trend < 0.001)。

追跡期間中に発生した循環器疾患イベントで調整したモデル、ベースラインから2年以内の要介護認定発生を除外した解析、重度要介護認定発生をエンドポイントとした解析でも結果は変わらなかった。

### D. 考察

本研究では日本人の地域在住高齢者の悪い主観的健康感が要介護認定発生リスク上昇と有意に関連することを示した。

本研究で見られた関連のメカニズムを説明するいくつかの可能性が考えられる。第一に、主観的健康感が悪いことは、血管性危険因子と関連し、皮質下機能障害との関連することが報告されている[5]。第二に、主観的健康感にはC反応性蛋白や炎症性サイトカインとの関連が報告されている[6,7]。血漿インターロイキン6高値は血管性認知症高齢者の機能障害と関連している[8]。我々の先行研究においてもアルブミン尿が要介護認定発生リスク上昇と関連することを報告している[9]。これらの所見から、主観的健康感が悪いことは無症候性の脳梗塞や血管内皮機能障害によって引き起こされる身体的機能障害や認知機能障害による機能障害の代替指標である可能性がある。

本研究の限界としては、第一に主観的健康感とも要介護認定とも関連が報告されている抑うつ状態に関するデータがないことである。第二にがん罹患に関するデータがないことである。第三に要介護認定の原因

疾患に関するデータがないことである。

#### E. 結論

本研究の結果から単一の質問で簡単に評価できる主観的健康感是要介護認定のハイリスク高齢者を早期に特定するのに有用である可能性が示唆された。

#### 参考文献

- [1] 小野田敏行, 丹野高三, 大澤正樹, 板井一好, 坂田清美, 小川彰, 小笠原邦昭, 田中文隆, 中村元行, 大間々真一, 吉田雄樹, 石橋靖弘, 寺山靖夫, 栗林徹, 川村和子, 松舘宏樹, 岡山明. 岩手県北地域における死亡、脳卒中と心筋梗塞罹患、心不全発症および要介護認定状況について 岩手県北地域コホート研究の平均 2.7 年の追跡結果から. 日本循環器病予防学会誌 2010;45:32-48.
- [2] 丹野高三, 栗林徹, 大澤正樹, 小野田敏行, 板井一好, 八重樫由美, 坂田清美, 中村元行, 吉田雄樹, 小川彰, 寺山靖夫, 川村和子, 岡山明. 高齢者の body mass index と総死亡、循環器疾患罹患との関連 岩手県北地域コホート研究の 2.7 年の追跡調査より. 日本循環器病予防学会誌 2010;45:9-21.
- [3] Ohsawa M, Itai K, Tanno K, Onoda T, Ogawa A, Nakamura M, Kuribayashi T, Yoshida Y, Kawamura K, Sasaki S, Sakata K, Okayama A. Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol* 2009;137:226-35.
- [4] Ohsawa M, Itai K, Onoda T, Tanno K, Sasaki S, Nakamura M, Ogawa A, Sakata K, Kawamura K, Kuribayashi T, Yoshida Y, Okayama A. Dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with CRP levels, especially among male smokers. *Atherosclerosis* 2008;201:184-91.
- [5] St John P, Montgomery P. Does self-

rated health predict dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2013;26(1):41–50.

[6] Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Tanaka F, et al. Poor self-rated health is significantly associated with elevated C-reactive protein levels in women, but not in men, in the Japanese general population. *J Psychosom Res.* 2012;73(3):225–31.

[7] Lekander M, Elofsson S, Neve IM, Hansson LO, Unden AL. Self-rated health is related to levels of circulating cytokines. *Psychosom Med.* 2004;66(4):559–63.

[8] Zuliani G, Guerra G, Ranzini M, Rossi L, Munari MR, Zurlo A, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(4):305–11.

[9] Takahashi S, Tanaka F, Yonekura Y, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, et al. The urine albumin-creatinine ratio is a predictor for incident long-term care in a general population. *PLoS One.* 2018;13(3):e0195013.

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: Takahashi S, Tanno K, Yonekura Y, Ohsawa M, Kuribayashi T, Ishibashi Y, Omama S, Tanaka F, Sasaki R, Tsubota-Utsugi M, Takusari E, Koshiyama M, Onoda T, Sakata K, Itai K, Okayama A; Iwate KENCO study group. Poor self-rated health predicts the incidence of functional disability in elderly community dwellers in Japan: a prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2020;20:328. doi: 10.1186/s12877-020-01743-0.

2: Tanaka F, Komi R, Nakamura M, Tanno K,

Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Kikuchi Y, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-Kenco Study Group. Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease. J Hypertens. 2020;38:1149-1157. doi: 10.1097/HJH.0000000000002394.

3: Matsuura Y, Tanaka F, Segawa T, Tanno K, Sakata K, Ohsawa M, Omama S, Ogasawara K, Asashi K, Nakamura M. Sex differences in the influence of elevated serum uric acid levels for cardiovascular risk in the general population with normal renal function. Journal of Iwate Medical Association 2020;72:145-155.

## 2. 学会発表

1: 大澤 正樹(岩手医科大学), 丹野 高三, 板井 一好, 米倉 祐貴, 小笠原 邦昭, 大間々 真一, 田中 文隆, 小野田 敏行, 栗林 徹, 岡山 明. 日本高血圧学会2019年血圧値

分類別の脳心血管疾患罹患リスクの検討  
中年男性の解析結果. 第56回日本循環器病  
予防学会学術集会. 2020年12月. 大阪市  
(Web開催)

2: 丹野 高三, 米倉 祐貴, 高橋 宗康, 高梨  
信之, 田鎖 愛理, 坪田 恵, 下田 陽樹,  
佐々木 亮平, 大澤 正樹, 板井 一好, 小野  
田 敏行, 栗林 徹, 腰山 誠, 坂田 清美, 岡  
山 明. 地域在住高齢者のヘモグロビン濃度  
と要介護、死亡との関連: 岩手県北地域コホ  
ート研究. 第79回日本公衆衛生学会総会.  
2020年10月. 京都市 (Web開催)

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

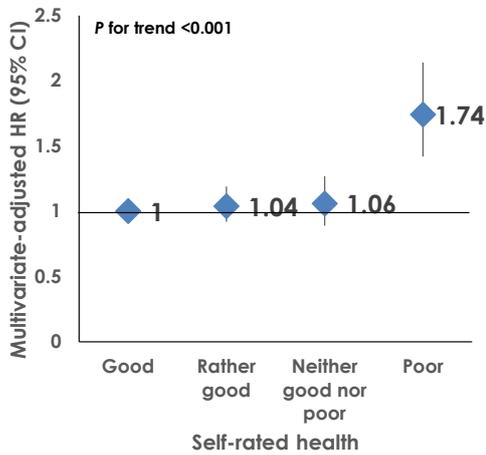


図1 研究対象地域（灰色部）

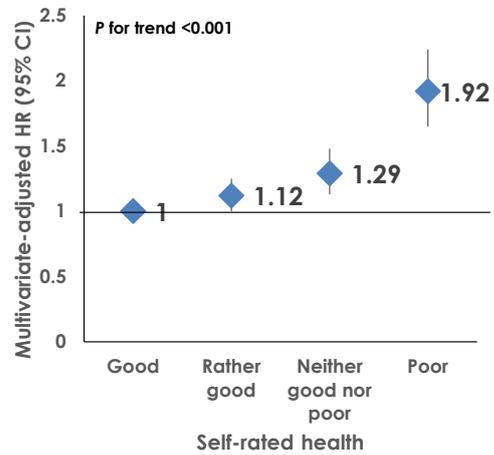
岩手県北・沿岸地域の12市町村（二戸地域：二戸市、軽米町、一戸町、九戸村、久慈地域：洋野町、久慈市、野田村、普代村、宮古地域：田野畑村、岩泉町、宮古市、山田町）

## Multivariate-adjusted HR (95% CI) for new long-term care insurance certification according to SRH

Men (n = 4333)



Women (n = 6627)



HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Multivariate-adjusted HR was adjusted for diastolic blood pressure, non-HDL-cholesterol, hemoglobin, HbA1c, eGFR, job status, marital status, alcohol drinking, regular exercise habits and sleep duration for men, and total cholesterol, non-HDL-cholesterol, HbA1c, eGFR, job status, marital status and regular exercise habits for women.

(Takahashi S, BMC Geriatr 202;20(1):328.)

図2 主観的健康感別にみた要介護認定発生の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）

1. Tanaka F, Komi R, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Kikuchi Y, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-Kenco Study Group. Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1149-1157. doi: 10.1097/HJH.0000000000002394.

慢性腎臓病における古典的心血管リスク評価における心電図上の左室肥大の追加的予後予測値

左心室肥大 (LVH) は、慢性腎臓病 (CKD) における心血管予後の一般的な予測因子である。しかし、心電図による LVH (ECG-LVH) が、様々な程度の CKD 患者の予後を予測し、従来の危険因子に基づく心血管リスクの層別化を改善するかどうかは未だ不明である。心血管イベントに罹患していない 40 歳以上の地域住民 7,206 人を対象として心血管イベント罹患を追跡調査した。CKD は推定糸球体濾過率 (eGFR) が 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満、または、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) が 30mg/g Cr 以上と定義した。CKD 保有者は 1,886 人 (26.2%) であり、このうち 1,471 名 (78.0%) は eGFR が保たれていた (CKD ステージ 1-2)。平均 11.3 年の追跡調査の結果、CKD 患者では Sokolow--Lyon voltage、Cornell voltage、または、Cornell voltage product による ECG-LVH で心血管イベントの発生の調整後ハザード比が有意に上昇した (ハザード比 1.47、P=0.002)。一方 CKD 非保有者では有意な上昇は見られなかった (ハザード比 1.15、P=0.210)。ECG-LVH パラメータのいずれかを含めることで、CKD 患者の eGFR、UACR、フラミンガム 10 年リスクスコアに基づくリスク予測モデルの再分類の精度が向上した (net reclassification improvement=0.13~0.32、いずれも P 値<0.040)。CKD 保有者 (ステージ 1~5) において、ECG-LVH は将来の心血管イベントのリスクを予測するのに有用であり、従来の心血管リスク評価に予後の情報を加えることができる。

2. Matsuura Y, Tanaka F, Segawa T, Tanno K, Sakata K, Ohsawa M, Omama S, Ogasawara K, Asashi K, Nakamura M. Sex differences in the influence of elevated serum uric acid levels for cardiovascular risk in the general population with normal renal function. *Journal of Iwate Medical Association* 2020;72:145-155.

腎機能正常な一般住民における血清尿酸値と心血管疾患発症の関連、性差について

血清尿酸値が心血管疾患発症の独立した危険因子であるかについては議論が分かれています。また血清尿酸値は慢性腎臓病があると二次的に上昇するため、血清尿酸値自体の評価を行うためには慢性腎臓病を除外する必要があります。そこで本研究は慢性腎臓病を除外した一般住民 15,036 人（男性 5,038 人、女性 9,998 人）において、血清尿酸値 4 分位と心血管疾患発症の関連、性差について解析した。平均追跡期間は 8.8 年で、男性で 304 件（脳卒中 248 件、心筋梗塞/突然死 59 件）、女性で 307 件（脳卒中 280 件、心筋梗塞/突然死 30 件）の心血管疾患が認められた。確立された心血管リスクで調整してハザード比を解析したところ、男性では血清尿酸値と心血管疾患発症との間に明らかな関連はなかったが、女性ではベースラインの血清尿酸値が高いほど心血管疾患発症のハザード比が高かった。血清尿酸値は女性でのみ心血管疾患発症の独立した危険因子と考えられた。

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2020年度分担研究報告書

12. 秋田・大阪コホート研究

分担研究者 木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター副所長

研究協力者 高田碧 大阪がん循環器病予防センター医員

研究協力者 松村拓実 大阪がん循環器病予防センター

研究要旨

秋田と大阪の地域住民で循環器疾患（CVD）の4つの危険因子（血圧、血糖、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)、尿蛋白）の未治療者を対象に、それぞれの危険因子の高リスク群がCVD発症にどれほど寄与しているか、また寄与は過体重の有無により異なるかを検討した。

過体重（BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>）の有無とリスク階層化（低リスク群、中リスク群、高リスク群）の組み合わせで各危険因子を6群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて、非過体重/低リスク群を基準とした、CVD、脳卒中、虚血性心疾患（CHD）発症に対するハザード比(Hazard Ratio: HR)、95%信頼区間(Confidence Interval: CI)ならびに人口寄与危険割合（Population Attributable Fraction: PAF）を算出した。

高リスク群に着目すると、血圧で、CVD、脳卒中発症に対する非過体重/高リスク群と過体重/高リスク群のPAFは同等、あるいは過体重/高リスク群の方が大きい、非過体重/高リスク群の割合は小さくなかった。（CVD：非過体重/高リスク群：1.8; 1.1-3.0; 5.6%、過体重/高リスク群:2.8; 1.6-5.0; 6.9%、脳卒中: 2.0, 1.1-3.7, 6.7%、4.2, 2.3-7.9, 10.2%）。血糖値においては、過体重/高リスク群でCVD、CHD発症に対する有意な関連を認めたが（CVD：2.6; 1.0-6.5; 1.9%、CHD：5.0; 1.5-16.4, 6.5%）、非過体重/高リスク群では有意な関連を認めなかった。LDL-Cでは非過体重/高リスク群において、CHD発症に対する有意な傾向を認めた（P値=0.08）。尿蛋白では、有意な関連を認めなかった。

本研究により、CVD発症予防、特に脳卒中発症予防において、過体重の有無に関わらず、未治療かつ血圧の高リスク群に対して、優先的に介入を行う必要があることが示唆された。血糖においては、CVD、CHD発症に対して、過体重/高リスク群のみ有意な関連を認め、非過体重/高リスク群では有意な関連を認めなかった。また、LDL-Cでは、CHD発症に対して、非過体重/高リスク群で有意な傾向を求めた。検出力不足も考えられ、今後さらに大きな集団での検討が必要である。

## A. 研究目的

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

今年度は、循環器疾患（CVD）の危険因子として確立されている4つの危険因子（血圧、血糖、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)、尿蛋白）の未治療者を対象に、それぞれの危険因子の高リスク群がCVD発症にどれほど寄与しているか、また寄与は過体重の有無により異なるかを検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 研究対象者

1995～2000年に秋田県井川町、大阪府八尾市南高安地区で実施された循環器健診受診者のうち、CVDの既往歴のない者、高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎臓病の治療歴のない者等を除いた40～74歳の男女3,954人（男性1,404人、女性2,550人）を解析対象者とした。

### 2. 各危険因子のリスク階層化

循環器健診受診時の健診成績に基づき、各危険因子を低リスク群、中リスク群、高リスク群の3群に階層化した（表1）。LDL-Cは、Friedewaldの式（F式）で算出した<sup>1</sup>。

F式：

$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{TC (mg/dL)} - \text{HDL-C (mg/dL)} - (\text{TG [mg/dL]} / 5)$$

LDL-CをF式で算出するにあたり、先行研究での報告をもとに、中性脂肪 $\geq 781\text{mg/dl}$ の者は解析対象者から除外した<sup>2</sup>。

各危険因子の高リスク群の定義は、Japan Trial in High-risk Individuals to Accelerate their Referral to Physicians (J-HARP)で用いられている未治療ハイリスク者の定義と同様であり<sup>3</sup>、日本高血圧学会、日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会、日本腎臓学会のガイドラインにおいて、受療勧奨が必要な値として定義されている<sup>4-7</sup>。Body mass index (BMI)は体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>で算出し、BMI $\geq 25\text{ kg/m}^2$ を「過体重」と定義した。

### 3. 統計解析

追跡調査は、秋田県井川町で2013年まで、大阪府八尾市南高安地区で2012年まで実施した。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、低リスク群を基準とした、中リスク群、高リスク群のCVD、脳卒中、虚血性心

疾患（CHD）発症に対するハザード比（Hazard Ratio: HR）、95%信頼区間（Confidence Interval: CI）、ならびに人口寄与危険割合（Population Attributable Fraction: PAF）を各危険因子別に算出した。

モデル1では、年齢、性別、地域を調整した。モデル2では、さらに過体重の有無、喫煙状況、飲酒状況、CVDの家族歴、exposureを除く他のCVDの危険因子（血圧、血糖、LDL-C、中性脂肪、high-density lipoprotein cholesterol、尿蛋白）とした。

さらに、過体重の有無で、対象者を計6群（非過体重/低リスク群、非過体重/中リスク群、非過体重/高リスク群、過体重/低リスク群、過体重/中リスク群、過体重/高リスク群）に層別化した。Cox比例ハザードモデルを用い、非過体重/低リスク群を基準とした、CVD、脳卒中、CHD発症に対するHR、95%CI、ならびにPAFを各危険因子別に算出した。

PAFの算出方法を下記に示す。pdは、全発症者に対する、各リスク群での発症者の割合、HRは各リスク群のモデル2で算出したHRを示す。

$$PAF = pd \times (HR - 1) / HR$$

#### 4. 倫理面への配慮

秋田県井川町、大阪府八尾市南高安地区を含むCIRCS研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

#### C. 研究結果

平均15.4年の追跡期間の間に、160人がCVDを発症した。内訳は、脳卒中が112人、CHD（心筋梗塞、労作性、狭心症、急性死）が49人であった。

各危険因子を3群に分類し、低リスク群を基準として算出したCVD、脳卒中、CHD発症に対するHRならびにPAFの結果を表2に示す。

CVDに対しては、血圧の中リスク群（HR, 1.6; 95%CI, 1.1-2.3; PAF, 10.8%）、高リスク群（2.2; 1.5-3.3; 12.6%）、血糖の高リスク群（2.2; 1.1-4.2; 3.4%）で有意な関連が認められた。病型別に検討した場合、脳卒中に対しては、血圧の高リスク群（2.6; 1.6-4.1; 16.3%）、CHDに対しては、血糖の高リスク群（3.9; 1.6-9.6; 9.1%）で有意な関連が認められた。

過体重の有無とリスク階層化を組み合わせ6群に分類し、非過体重/低リスク群を基準として算出したCVD、脳卒中、CHD発症に対するHRならびにPAFの結果を表3に示す。

血圧において、過体重の有無に関わらず、高リスク群でCVD、脳卒中に対する有意な関連を認めた。CVDに対するHR（95%CI, PAF）は非過体重/中リスク群で1.7(1.1-2.7, 9.4%)、非過体重/高リスク群で1.8（1.1-3.0, 5.6%）、過体重/高リスク群で2.8（1.6-5.0, 6.9%）であった。脳卒中に対してはそれぞれ1.8(1.1-3.0, 9.9%)、2.0(1.1-3.7, 6.7%)、4.2(2.3-7.9, 10.2%)であっ

た。

血糖値において、過体重/高リスク群で CVD、CHD に対する有意な関連を認めた (CVD : HR, 2.6; 95%CI, 1.0-6.5; PAF, 1.9%、CHD : 5.0; 1.5-16.4, 6.5%)。また、非過体重/中リスク群で脳卒中発症に対する有意な関連を認めた (HR, 2.2; 95%CI, 1.1-4.4; PAF, 4.9%)。LDL-C では非過体重/高リスク群では、CHD 発症に対して有意な傾向を認めた (HR, 2.5; 95%CI, 0.9-6.9; P 値=0.08)。尿蛋白では、過体重/肥満群で、CVD、脳卒中に対する有意な関連を認めた。

#### D. 考察

各危険因子の高リスク群に着目すると、血圧が CVD 及び、脳卒中発症に、血糖が CHD 発症に最も寄与していた。重症化予防対策において、血圧、血糖の未治療ハイリスク者に対して優先的に介入を行う必要性が示唆された。

過体重の有無とリスク階層化を組み合わせ、6 群で検討を行った結果、血圧では、非過体重/高リスク群と過体重/高リスク群の PAF は CVD 発症においては同等 (5.6% vs 6.9%)、脳卒中発症においては、過体重/高リスク群の方が大きかったものの、非過体重/高リスク群の割合は小さくなかった(6.7% vs 10.2%)。一方、血糖においては、過体重/高リスク群で CVD、CHD 発症に対する有意な関連を認めたが、非過

体重/高リスク群では有意な関連は認めなかった (P 値=0.16)。また、LDL-C では非過体重/高リスク群では、CHD 発症に対して有意な傾向を認めた (P 値=0.08)。これらの因子は検出力不足が影響している可能性も想定されることから、対象人数を増やし、さらなる検討が必要である。

本研究の限界として、ベースライン調査時に高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎臓病が未治療のものを解析対象としており、追跡期間中 (CVD の発症前) に治療を開始したか否かは考慮できていない。今後、追跡期間中の治療状況の変化を考慮した検討が必要である。

#### E. 結論

本研究により、CVD 発症予防、特に脳卒中発症予防において、過体重の有無に関わらず、未治療かつ血圧の高リスク群に対して、優先的に介入を行う必要性があることが示唆された。血糖においては、CVD、CHD 発症に対して、過体重/高リスク群のみ有意な関連を認め、非過体重/高リスク群では有意な関連を認めなかった。また、LDL-C では、CHD 発症に対して、非過体重/高リスク群で有意な傾向を求めた。検出力不足も考えられ、今後さらに大きな集団での検討が必要である。

#### 参考文献

1. Friedewald WT, et al. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein

cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.

2. Imano H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2011;52:381-386.
3. Noguchi M, et al. Study Profile: Japan Trial in High-risk Individuals to Accelerate their Referral to Physicians (J-HARP) - a Nurse-led, Community-based Prevention Program of Lifestyle-related Disease. *J Epidemiol*. 2019.
4. Umemura S et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42:1235-1481.
5. Araki E, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int*. 2020;11:165-223.
6. Kinoshita M, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:846-984.
7. Japanese Nephrology Society. Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease 2012. Tokyo Igakusha: Tokyo: 2012 [in Japanese].

F.健康危険情報

なし

G.論文発表

1. Li Y, et al. Leukocyte Count and Risks of Stroke and Coronary Heart Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2021 Mar 21. doi: 10.5551/jat.60889. Online ahead of print.
2. Matsumura T, et al. Impact of Major Cardiovascular Risk Factors on the Incidence of Cardiovascular Disease among Overweight and Non-Overweight Individuals: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2021 Mar 16. doi: 10.5551/jat.60103. Online ahead of print.
3. Chichibu H, et al. Seaweed Intake and Risk of Cardiovascular Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2021 Feb 18. doi: 10.5551/jat.61390. Online ahead of print.
4. Li J, et al. Serum Albumin and Risks of Stroke and Its Subtypes - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J*. 2020 Nov 13. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0384. Online ahead of print.
5. Shimoda S, et al. Associations of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Heterogeneity With the Risks of Stroke Subtypes and Coronary Artery Disease in the Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20;9(19):e017020. doi: 10.1161/JAHA.120.017020. Epub 2020 Sep 29.
6. Li Y, et al. Relationship between

Endothelial Dysfunction and Prevalence of  
Chronic Kidney Disease: The Circulatory  
Risk in Communities Study (CIRCS). *J*  
*Atheroscler Thromb*

. 2020 Sep 2. doi: 10.5551/jat.56424.

Online ahead of print.

7. Kudo A, et al. Salt taste perception and  
blood pressure levels in population-based  
samples: the Circulatory Risk in

Communities Study (CIRCS). *Br J Nutr*.

2021 Jan 28;125(2):203-211. doi:

10.1017/S0007114520002640. Epub 2020  
Aug 20.

8. Kakihana H, et al. Overweight and  
Hypertension in Relation to Chronic  
Musculoskeletal Pain Among Community-  
Dwelling Adults: The Circulatory Risk in  
Communities Study (CIRCS). *J Epidemiol*.

2020 Aug 15. doi:

10.2188/jea.JE20200135. Online ahead of  
print.

9. Tanaka M, et al. Serum High-Sensitivity  
C-Reactive Protein Levels and the Risk of  
Atrial Fibrillation in Japanese Population:  
the Circulatory Risk in Communities

Study. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Feb  
1;28(2):194-202. doi: 10.5551/jat.54064.

Epub 2020 Jun 10.

10. Yasuoka M, et al. Joint impact of  
muscle mass and waist circumference on  
type 2 diabetes in Japanese middle-aged  
adults: The Circulatory Risk in

Communities Study (CIRCS). *J Diabetes*.

2020 Sep;12(9):677-685. doi:

10.1111/1753-0407.13049. Epub 2020 Jun

22.

H.知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 1. 各危険因子のリスク階層化

	低リスク群	中リスク群	高リスク群
血圧	収縮期血圧 <140 mmHg かつ 拡張期血圧 <90 mmHg	低リスク群と高リスク群 いずれにも該当しないもの	収縮期血圧 ≥160 mmHg もしくは 拡張期血圧 ≥100 mmHg
血糖値	空腹時血糖値 <110 mg/dL もしくは 随時血糖値 <140 mg/dL	110 ≤ 空腹時血糖値 <130 mg/dL もしくは 140 ≤ 随時血糖値 <180 mg/dL	空腹時血糖値 ≥130 mg/dL もしくは 随時血糖値 ≥180 mg/dL
LDL-C	LDL-C <140 mg/dL	140 ≤ LDL-C <180 mg/dL	LDL-C ≥180 mg/dL
尿蛋白	- もしくは ±	1+	≥2+

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

表 2. 各危険因子のリスク階層化別の循環器疾患発症に対するハザード比及び人口寄与危険割合（95%信頼区間）

	低リスク群	中リスク群	高リスク群	傾向性のP値
<b>循環器疾患</b>				
<b>血圧</b>				
人年	39428	14323	7301	
該当者数	2518	947	489	
発症数	75	48	37	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.5 ( 1.0 - 2.1 )	2.1 ( 1.4 - 3.2 )	<0.001
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.6 ( 1.1 - 2.3 )	2.2 ( 1.5 - 3.3 )	<0.001
人口寄与危険割合 (%)	-	10.8 ( 2.1 to 16.8 )	12.6 ( 7.3 to 16.2 )	
<b>血糖</b>				
人年	56773	2956	1323	
該当者数	3662	201	91	
発症数	136	14	10	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.4 ( 0.8 - 2.5 )	2.4 ( 1.2 - 4.5 )	0.006
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.3 ( 0.8 - 2.4 )	2.2 ( 1.1 - 4.2 )	0.02
人口寄与危険割合 (%)	-	2.2 ( -2.8 to 5.0 )	3.4 ( 0.7 to 4.8 )	
<b>LDL-C</b>				
人年	38781	17871	4401	
該当者数	2517	1151	286	
発症数	107	44	9	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.0 ( 0.7 - 1.4 )	0.9 ( 0.5 - 1.9 )	0.80
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.9 ( 0.6 - 1.3 )	0.8 ( 0.4 - 1.6 )	0.47
人口寄与危険割合 (%)	-	-2.8 ( -16.1 to 6.5 )	-1.3 ( -8.4 to 2.2 )	
<b>尿蛋白</b>				
人年	60300	522	229	
該当者数	3902	36	16	
発症数	155	3	2	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.8 ( 0.6 - 5.5 )	2.4 ( 0.6 - 9.8 )	0.12
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.4 ( 0.4 - 4.5 )	1.8 ( 0.4 - 7.8 )	0.32
人口寄与危険割合 (%)	-	0.5 ( -2.4 to 1.5 )	0.6 ( -1.6 to 1.1 )	
<b>脳卒中</b>				
<b>血圧</b>				
発症数	49	33	30	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.5 ( 1.0 - 2.4 )	2.6 ( 1.7 - 4.1 )	<0.001
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.5 ( 0.9 - 2.3 )	2.6 ( 1.6 - 4.1 )	<0.001
人口寄与危険割合 (%)	-	9.7 ( -1.7 to 16.9 )	16.3 ( 10.0 to 20.3 )	
<b>血糖</b>				
発症数	95	13	4	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.9 ( 1.1 - 3.5 )	1.4 ( 0.5 - 3.8 )	0.08
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.7 ( 1.0 - 3.2 )	1.3 ( 0.5 - 3.7 )	0.15
人口寄与危険割合 (%)	-	5.0 ( -0.5 to 8.0 )	0.9 ( -3.9 to 2.6 )	
<b>LDL-C</b>				
発症数	79	29	4	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	0.8 ( 0.5 - 1.3 )	0.5 ( 0.2 - 1.4 )	0.14
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.8 ( 0.5 - 1.2 )	0.5 ( 0.2 - 1.3 )	0.10
人口寄与危険割合 (%)	-	-6.9 ( -25.2 to 4.9 )	-3.9 ( -17.3 to 0.9 )	
<b>尿蛋白</b>				
発症数	108	3	1	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	2.7 ( 0.9 - 8.6 )	1.8 ( 0.3 - 13.1 )	0.15
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	2.3 ( 0.7 - 7.5 )	1.3 ( 0.2 - 9.9 )	0.33
人口寄与危険割合 (%)	-	1.5 ( -1.1 to 2.3 )	0.2 ( -4.2 to 0.8 )	
<b>虚血性心疾患</b>				
<b>血圧</b>				
発症数	27	15	7	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.3 ( 0.7 - 2.5 )	1.1 ( 0.5 - 2.5 )	0.60
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.7 ( 0.9 - 3.2 )	1.2 ( 0.5 - 2.9 )	0.37
人口寄与危険割合 (%)	-	12.1 ( -4.9 to 20.9 )	2.4 ( -14.1 to 9.3 )	
<b>血糖</b>				
発症数	41	2	6	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	0.7 ( 0.2 - 2.8 )	4.6 ( 1.9 - 10.9 )	0.008
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.7 ( 0.2 - 2.9 )	3.9 ( 1.6 - 9.6 )	0.02
人口寄与危険割合 (%)	-	-1.9 ( -21.0 to 2.7 )	9.1 ( 4.5 to 11.0 )	
<b>LDL-C</b>				
発症数	29	15	5	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.3 ( 0.7 - 2.5 )	2.2 ( 0.8 - 5.7 )	0.12
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.2 ( 0.6 - 2.2 )	1.7 ( 0.6 - 4.6 )	0.32
人口寄与危険割合 (%)	-	4.1 ( -19.9 to 16.7 )	4.2 ( -5.7 to 8.0 )	
<b>尿蛋白</b>				
発症数	48	0	1	
性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	-	3.8 ( 0.5 - 28.0 )	-
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	-	3.1 ( 0.4 - 25.1 )	-
人口寄与危険割合 (%)	-	-	1.4 ( -3.4 to 2.0 )	

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

\*性、年齢、地域、過体重の有無、喫煙習慣、飲酒習慣、循環器疾患の家族歴、exposureを除く他の循環器疾患の危険因子(血圧、血糖、LDL-C、中性脂肪、high-density lipoprotein cholesterol、尿蛋白)を調整



LDL-C	発症数	59	18	1	20	11	3
	性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	0.8 ( 0.4 - 1.3 )	0.2 ( 0.0 - 1.4 )	1.3 ( 0.8 - 2.1 )	1.1 ( 0.6 - 2.1 )	1.4 ( 0.4 - 4.4 )
	*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.8 ( 0.5 - 1.4 )	0.2 ( 0.0 - 1.4 )	1.1 ( 0.6 - 1.9 )	0.9 ( 0.5 - 1.7 )	1.1 ( 0.3 - 3.5 )
	人口寄与危険割合 (%)	-	-4.2 ( -18.8 to 4.3 )	-3.8 ( -33.4 to 0.2 )	1.7 ( -9.9 to 8.5 )	-1.3 ( -12.0 to 4.2 )	0.2 ( -5.6 to 1.9 )
尿蛋白	発症数	76	1	1	32	2	0
	性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.2 ( 0.2 - 8.3 )	2.6 ( 0.4 - 18.7 )	1.3 ( 0.9 - 2.0 )	12.2 ( 2.9 - 51.0 )	-
	*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.8 ( 0.1 - 6.3 )	2.5 ( 0.3 - 18.8 )	1.1 ( 0.7 - 1.8 )	12.8 ( 3.0 - 55.5 )	-
	人口寄与危険割合 (%)	-	-0.2 ( -6.9 to 0.8 )	0.5 ( -1.9 to 0.8 )	3.1 ( -11.3 to 12.3 )	1.6 ( 1.2 to 1.8 )	-
虚血性心疾患 血压	発症数	23	10	5	4	5	2
	性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.3 ( 0.6 - 2.7 )	1.1 ( 0.4 - 3.0 )	0.7 ( 0.3 - 2.2 )	1.3 ( 0.5 - 3.3 )	0.9 ( 0.2 - 3.9 )
	*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.5 ( 0.7 - 3.2 )	1.3 ( 0.5 - 3.4 )	0.6 ( 0.2 - 1.7 )	1.2 ( 0.4 - 3.2 )	0.6 ( 0.1 - 2.9 )
	人口寄与危険割合 (%)	-	7.0 ( -8.2 to 14.1 )	2.2 ( -11.3 to 7.2 )	-6.3 ( -35.0 to 3.3 )	1.5 ( -13.5 to 7.0 )	-2.6 ( -27.6 to 2.7 )
血糖	発症数	34	2	2	7	0	4
	性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	0.9 ( 0.2 - 3.8 )	2.4 ( 0.6 - 9.9 )	0.7 ( 0.3 - 1.5 )	-	7.0 ( 2.5 - 20.0 )
	*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.0 ( 0.2 - 4.1 )	1.9 ( 0.5 - 8.2 )	0.5 ( 0.2 - 1.2 )	-	5.0 ( 1.5 - 16.4 )
	人口寄与危険割合 (%)	-	-0.2 ( -14.0 to 3.1 )	2.0 ( -4.8 to 3.6 )	-13.5 ( -50.4 to 2.4 )	-	6.5 ( 2.8 to 7.7 )
LDL-C	発症数	20	13	5	9	2	0
	性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	1.9 ( 0.9 - 3.8 )	3.4 ( 1.2 - 9.3 )	1.6 ( 0.7 - 3.5 )	0.6 ( 0.2 - 2.8 )	-
	*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.6 ( 0.8 - 3.3 )	2.5 ( 0.9 - 6.9 )	1.2 ( 0.5 - 2.7 )	0.4 ( 0.1 - 1.8 )	-
	人口寄与危険割合 (%)	-	10.2 ( -6.8 to 18.6 )	6.1 ( -1.0 to 8.7 )	2.7 ( -18.2 to 11.7 )	-6.2 ( -41.8 to 1.8 )	-
尿蛋白	発症数	38	0	0	10	0	1
	性・年齢・地域調整ハザード比(95%信頼区間)	1.0	-	-	0.8 ( 0.4 - 1.6 )	-	9.6 ( 1.3 - 72.0 )
	*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	-	-	0.6 ( 0.3 - 1.3 )	-	3.1 ( 0.3 - 28.1 )
	人口寄与危険割合 (%)	-	-	-	-13.7 ( -51.2 to 4.2 )	-	1.4 ( -3.9 to 2.0 )

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

\*性、年齢、地域、過体重の有無、喫煙習慣、飲酒習慣、循環器疾患の家族歴、exposureを除く他の循環器疾患の危険因子(血压、血糖、LDL-C、中性脂肪、high-density lipoprotein cholesterol、尿蛋白)を調整

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

13. 一般住民における睡眠導入剤の使用とメタボリックシンドロームの関係：

JMS II 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 中村好一 自治医科大学公衆衛生学部門教授  
研究協力者 泉田俊秀 金沢医科大学氷見市民病院総合診療科

研究要旨

JMS コホート研究は、1990 年から開始となっている第 1 コホートに引き続き、第 2 コホートとして 2010 年から 地域住民 6,436 人の男女を対象に心筋梗塞および脳卒中の発症について追跡調査を行っている。今回は、睡眠導入剤の使用とメタボリックシンドロームとの関連について検討した。睡眠導入剤は睡眠障害や不眠で広く使用されている。今回一般住民を対象として睡眠導入剤とメタボリックシンドローム (MetS) および MetS のコンポーネントとの関連について検討した。JMS II コホート研究のベースラインデータを用いて横断研究を行った。MetS は NCEP-ATP III の基準を用いた。睡眠週間はピッツバーグ睡眠調査票を用いた。睡眠時間について睡眠導入剤の使用と MetS との関連を検討した。多変量ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比と 95%信頼区間を求めた。6,153 人を解析対象とした。平均年齢は 63.8 ± 11.2 歳で、女性は 3,348 人 (54.4%) であった。28-95 歳の 6,153 人を解析対象とした。平均年齢は 63.8 歳 ± 11.2 歳で、3,348 人 (54.4%) であった。対象者のうち 858 人 (13.9%) が睡眠導入剤を使用していた。そのうち 583 人 (67.9%) が高頻度群であった。睡眠導入剤の使用、睡眠時間と MetS との関連では、睡眠導入剤使用群では逆 J 型、非使用群では J 型を示した。多変量で調整したところ、睡眠時間 6 時間未満ではオッズ比は 3.08 (95%信頼区間 1.29-7.34) であった。短時間睡眠では、睡眠導入剤の使用の頻度は MetS の頻度や MetS のコンポーネントと関連していた。

A. 研究目的

睡眠障害は、短時間睡眠や長時間睡眠といった睡眠の質や不眠症のことで、QOL だけでなくメタボリック症候群 (MetS) や心血管疾患 (CVD) とも関連しているとされる [1-12]。睡眠障害や慢性的な不眠症に対しての治療として睡眠導入剤の使用や認知行動療法が行われている [13]。

睡眠導入剤は動脈硬化を促進するのか、抑制するのかについては、短期間の睡眠導入剤の使用は睡眠の質を向上させたり睡眠時間を延長させてりして、結果としてストレスを軽減しメタボリック機能にも影響すると思われる [14]。人に対する実験的な研究

ではベンゾジアゼピン受容体刺激薬は中枢神経における GABA の活動性を向上させ、収縮期および拡張期血圧を低下させた [15,16]。睡眠導入剤の使用で、レム睡眠の潜在時間が短縮し、血糖コントロールを改善し、また、動脈壁の厚さを軽減した [17]。これらの短期間の睡眠導入剤の使用に関する実験的な研究の結果が示されているにもかかわらず、一般臨床においては睡眠導入剤の使用が動脈硬化に対して改善するのか抑制するのかは未だに不明な点が多い。そのため睡眠導入剤の使用と MetS との関連を実臨床で、一般住民を対象として検討することとした。

睡眠導入剤の使用と MetS との関連については、いくつかのコホート研究があるが、実験的な研究で良好な関連を示していたのとは対照的に、一般住民を対象とした研究では睡眠導入剤の使用が総死亡や CVD の発症が増加していた[18-20]. このように実験的な研究と臨床データでは乖離があるため、今回、我々は、日本人の一般住民を対象に睡眠導入剤の使用と MetS との関連について睡眠時間に着目して検討した. これまでのところ、睡眠時間と睡眠薬の使用が MetS に関連するかについて検討した初めての研究である.

## B. 研究方法

### 対象者

Jichi Medical School (JMS) -II コホート研究は、2010 年より開始された全国 13 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[21]. 研究の参加者は 6,436 人. ベースラインの収集時期は 2010 年 4 月から 2017 年 12 月までであった. 対象者に対しては研究に関する同意書を取得した. 6,436 人から、年齢、血圧、血糖、中性脂肪、HDL コレステロール、身長、体重、腹囲のデータ欠損および質問票による心筋梗塞、脳卒中、癌、睡眠習慣、喫煙、飲酒、教育歴、婚姻歴についての情報が欠損しているものは除外した (283 人). 測定方法

全ての地域で統一のプロトコルを用いて検討を行った. 血圧は座位 5 分安静後に自動血圧計 (Omron HEM-759P, オムロンヘルスケア) を用いて測定した. Body mass index (BMI) は体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割ったものと定義した. 血液検査は空腹時に行い、総コレステロール濃度、中性脂肪、LDL-C、HDL-コレステロール、血糖を測定した. 年齢、病歴、生活習慣は自記式質問票を用いた. 喫煙は喫煙中、禁煙し

た、喫煙なしの 3 群を、飲酒は飲んでい、やめた、飲まない、の 3 群を用いた.

睡眠習慣については、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)を用いて評価した[22,23]. PSQI の C6 を用いて睡眠導入剤の使用で 3 群: 過去 1 ヶ月間に、睡眠導入剤の使用なし (使用なし群)、週 3 回未満の使用 (低頻度群)、週 3 回以上使用 (高頻度群) に分けた. 抑うつ気分と興味の喪失については、2 質問票 (1) この 1 ヶ月間、気分が沈んだり、ゆううつな気持ちになったりすることがよくありましたか、(2) この 1 ヶ月間、どうも物事に対して興味がわからない、あるいは心から楽しめない感じがよくありましたか、を用いた[24,25]. MetS の基準は Adult Treatment Panel IIIを用いた[26]. 腹囲は、日本肥満学会の基準を用いた[27]. 血圧基準は収縮期血圧 130 mmHg  $\geq$  and/or 拡張期血圧 85 mmHg  $\geq$  , 脂質異常は中性脂肪  $\geq$  150mg/dL and/or HDL コレステロール 男性は  $<$  40mg/dL, 女性は  $<$  50 mg/dL, 高血糖は空腹時血糖  $\geq$  110mg/dL の 5 項目のうち 3 項目該当で MetS とした. 肥満の定義に関しては、肥満学会の BMI  $\geq$  25 を用いた[27]. 糖尿病は、空腹時血糖 126 mg/dL  $\geq$  and/or 治療中とした.

### 統計解析

ベースラインデータにおける対象者の特性については、正規分布に従うデータは平均  $\pm$  SD で、群分けデータはパーセントで表示した. 中性脂肪は正規分布に従わないため中央値および 4 分位で表示した. 睡眠導入剤の使用の有無における比較では、t 検定および  $\chi^2$  検定を用いた. 睡眠時間は夜間の睡眠時間を用いて、 $<$ 6, 6 to 7, 7-8, 8-9,  $\geq$ 9 の 5 群に分けた. 睡眠導入剤の使用と MetS との関連では、ロジスティック回帰分析を用いた. また、多変量解析では、年齢、性、喫煙歴、飲酒歴および心筋梗塞、脳卒中、癌、婚姻歴、教育歴、うつ、

入眠困難（1時間以上入眠にかかる）、で調整した。全ての解析はSPSS version 22 (IBM, Chicago, IL, USA)を用いて行った。統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。

（倫理面への配慮）

今回の研究は倫理審査委員会の承認のもとに行っている（自治医科大学第遺17-変64（遺09-39））。対象者からはインフォームドコンセントにより同意書を取得している。

### C. 研究結果

28-95歳の6,153人を解析対象とした。平均年齢は63.8歳±11.2歳で、3,348人(54.4%)であった。対象者の一般特性については表1に提示した。対象者のうち858人(13.9%)が睡眠導入剤を使用していた。そのうち583人(67.9%)が高頻度群であった。年齢、中性脂肪、うつ、脳卒中、癌については、睡眠導入剤使用者の方が非使用者より有意に高かった。MetS、血圧上昇、耐糖能異常、中性脂肪高値、腹囲肥満では、両群では有意な差はなかった。睡眠導入剤の使用、睡眠時間とMetSとの関連では、睡眠導入剤使用群では逆J型、非使用群ではJ型を示した（Figure 1）。Table 2に睡眠導入剤の使用、睡眠時間とMetSとの関連についてオッズ比を示す。血圧上昇、血糖上昇、HDLコレステロール低値、腹囲肥満では、睡眠導入剤の使用はMetSと関連を認めた。

### D. 考察

今回、我々は睡眠導入剤の使用とMetSとの関連を日本人一般住民を対象として検討した。今回の主な結果は、(1)短時間睡眠では、睡眠導入剤の使用群では、非使用群に比べて3倍MetSとの関連していた；(2)短時間睡眠では、睡眠導入剤の使用の頻度はMetSの頻度やMetSのコンポーネントと関連し

ていた。

睡眠導入剤が動脈硬化の伸展もしくは抑制に働くか、また直接作用か間接作用かについて考えていく。直接作用としては、食欲の亢進、交感神経活動の低下、インスリン感受性の低下、GABA受容体や中枢および末梢神経におけるベンゾジアゼピン受容体を介した非インスリン介在型血糖上昇などがある[28-32]。睡眠導入剤は不眠や不安を解消し、睡眠時間を延長する。これらの作用は間接的にMetSやCVDのリスクを軽減するかもしれないが、一般臨床においては複雑で検証が困難である。

一般住民を対象とした今回の検討では、多変量で調整誤でも睡眠導入剤の使用がMetSの頻度と関連を認めた。さらに、睡眠導入剤の使用頻度とMetSの頻度については短時間睡眠で有意な関連を認めた。短時間睡眠では肥満、高血圧、脂質異常症、MetS、糖尿病の割合と関連があると過去の横断研究や縦断研究でも報告されている[5,9,10,33-35]。睡眠時間を4~5時間未満に制限した介入研究では、多くのメカニズムによりインスリン感受性の低下や耐糖能障害を認めた[36]。別の研究では、睡眠時間を少し短くするような介入で体重やレプチンを含めたメタボリック因子が劇的に変化するとの報告もある[37]。

我々の研究では短時間睡眠でMetSの頻度が上昇しており、過去の研究結果と同様の結果を示した。睡眠導入剤とMetSとの関連についての病理学的な詳細は不明なままである。しかしながら、我々は睡眠時間で層別化して検討したところ、短時間睡眠のみで睡眠導入剤の使用とMetSとの関連を認めている。Figure 2に示すようにうつは短時間睡眠と関連がある。うつとMetSの関連があることから、うつにより睡眠導入剤の反応が悪くなっている可能性が考えられ、うつの症状がある人が短時間睡眠において

MetSの頻度が高くなっているとも考えられる。しかしながら、変数を調整しても結果には変化はなかった。

今回の結果で、腹囲肥満と睡眠導入剤の使用との関連について興味深い結果を示すこととなった。Table 1に示すように、睡眠導入剤の使用と腹囲肥満との関連は認めていない。しかしながら、Figure 2では、腹囲肥満の割合は睡眠導入剤の高頻度群で高かった。これらの結果は、調整不能な交絡因子によるものであると考えられた。閉塞性睡眠時無呼吸などの一次性睡眠障害では、腹囲肥満を代表としたMetSの頻度を独立して上昇させる[38]。閉塞性睡眠時無呼吸は低酸素血症の悪化を通して交感神経系の刺激が起こる。しかしながら、我々は睡眠時無呼吸の影響については適切に検討できていない。それらの関連を調べるにはさらなる研究が必要となる。睡眠導入剤がMetSに対して負の影響を与えることから、特に、短時間睡眠においては、メタボリックな状態と動脈硬化リスクに対して注意していくことが重要である。

今回の検討では、いくつかの重要な研究限界がある。大規模な研究ではあるが、短時間睡眠で睡眠導入剤を使用している人が少なかった。今回の結果を検証するにはさらに大規模な研究が必要となる。睡眠習慣については自記式アンケート調査であるために睡眠時間、睡眠導入剤の量や種類については、メラトニンやオレキシン受容体拮抗薬などを含めて、客観的な評価ができていない。最近の研究では新しい世代の睡眠導入剤がメタボリック機能に直接効果を与えるという報告もある[39,40]が、我々の研究を行った時期ではベンゾジアゼピン系もしくは非ベンゾジアゼピン系の薬剤を用いていた時期である。さらに、一次性睡眠障害や他の疾患の存在などの重要な交絡因子が存在する可能性があるが、今回詳細には検証

できていない。閉塞性睡眠時無呼吸やむずむず足症候群などの一次性睡眠障害は不眠の原因となり、睡眠導入剤の頻度がMetSや腹部肥満との関係に影響するかもしれないし、睡眠導入剤の使用や睡眠時間がMetSと関連しているかもしれない。

さらに、今回は追跡調査による縦断研究ではなく横断的な解析であるため、睡眠導入剤の使用が長期の追跡期間中に変化する可能性もあり、今回の結果がそれらの影響を考慮できていない。今後、睡眠導入剤の使用の影響については短期または長期の追跡調査を基にした症例対照研究などが効果的かもしれない。

## E. 結論

短時間睡眠では睡眠導入剤使用者で非使用者に比べてMetSが3倍となっていた。短時間睡眠では、睡眠導入剤の使用の頻度はMetSの頻度やMetSのコンポーネントと関連していた。短時間睡眠で睡眠導入剤を使用している人に対してはメタボリックの状態や動脈硬化リスクについて注意を払うことが重要である。

## 参考文献

1. Lin SC, Sun CA, You SL, et al. The Link of Self-Reported Insomnia Symptoms and Sleep Duration with Metabolic Syndrome: A Chinese Population-Based Study. *Sleep*. 2016;39:1261-6.
2. Wang Y, Jiang T, Wang X, et al. Association between Insomnia and Metabolic Syndrome in a Chinese Han Population: A Cross-sectional Study. *Sci Rep*. 2017;7:10893.
3. Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, et al. Association of Sleep Duration and Insomnia Symptoms with Components of Metabolic Syndrome and Inflammation in Middle-Aged and Older Adults with Metabolic Syndrome in Taiwan. *Nutrients*. 2019;11:1848.

4. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010;33:1633-40.
5. Deng HB, Tam T, Zee BC, et al. Short Sleep Duration Increases Metabolic Impact in Healthy Adults: A Population-Based Cohort Study. *Sleep*. 2017;40(10).doi: 10.1093/sleep/zsx130.
6. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol*. 2010;20:106-10.
7. da Silva AA, de Mello RG, Schaan CW, et al. Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e008119.
8. Koren D, Taveras EM. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2018;84:67-75.
9. Li X, Lin L, Lv L, et al. U-shaped relationships between sleep duration and metabolic syndrome and metabolic syndrome components in males: a prospective cohort study. *Sleep Med*. 2015;16:949-54.
10. Fernandez-Mendoza J, He F, LaGrotte C, et al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality is Modified by Objective Short Sleep Duration. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005479.
11. Arora T, Jiang CQ, Thomas GN, et al. Self-reported long total sleep duration is associated with metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Diabetes Care*. 2011;34:2317-9.
12. Smiley A, King D, Bidulescu A. The Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome: The NHANES 2013/2014. *Nutrients*. 2019;11:2582.
13. Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ*. 2016;354:i2123.
14. Ozone M, Yagi T, Itoh H, et al. Effects of zolpidem on cyclic alternating pattern, an objective marker of sleep instability, in Japanese patients with psychophysiological insomnia: a randomized crossover comparative study with placebo. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41:106-14.
15. Kitajima T, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Diazepam reduces both arterial blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in human. *Neurosci Lett*. 2004;355:77-80.
16. Huang Y, Mai W, Cai X, et al. The effect of zolpidem on sleep quality, stress status, and nondipping hypertension. *Sleep Med*. 2012;13:263-8.
17. Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, et al. Association between poor glycemic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic patients. *PLoS One*. 2015;10:e0122521.
18. Mesrine S, Gusto G, Clavel-Chapelon F, et al. Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1475-1484.
19. Huang WS, Tsai CH, Lin CC, et al. Relationship between zolpidem use and stroke risk: a Taiwanese population-based case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e433-8.
20. Choi JW, Lee J, Jung SJ, et al. Use of Sedative-Hypnotics and Mortality: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1669-1677.
21. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, et al. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol*. 2002;12:408-17.
22. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.

23. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, et al. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 2000;97:165–72.
24. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ*. 2003;327:1144-6.
25. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case finding instruments for depression: two questions as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-45.
26. Third report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106: 3143-3421
27. Takahashi H, Mori M. Characteristics and significance of criteria for obesity disease in Japan 2011. *Nihon Rinsho*, 2013; 71: 257-261. [Article in Japanese]
28. Blasi C. Influence of benzodazepines on body weight and food intake in obese and lean Zucker rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24:561-77.
29. Gramaglia E, Ramella Gigliardi V, et al. Impact of short-term treatment with benzodiazepines and imidazopyridines on glucose metabolism in healthy subjects. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:203-6.
30. Chevassus H, Mourand I, Molinier N, et al. Assessment of single-dose benzodiazepines on insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over trial [ISRCTN08745124]. *BMC Clin Pharmacol*. 2004;4:3.
31. Cooper SJ. Palatability-dependent appetite and benzodiazepines: new directions from the pharmacology of GABA(A) receptor subtypes. *Appetite*. 2005;44:133-50.
32. Grottoli S, Arvat E, Gauna C, et al. Effects of alprazolam, a benzodiazepine, on the ACTH-, GH- and PRL-releasing activity of hexarelin, a synthetic peptidyl GH secretagogue (GHS), in patients with simple obesity and in patients with Cushing's disease. *Pituitary*. 1999 ;2:197-204.
33. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32:491-7.
34. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:657-61.
35. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, et al. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep*. 2008;31:645-52.
36. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010;59:2126-33.
37. Nedeltcheva AV, Imperial JG, Penev PD. Effects of sleep restriction on glucose control and insulin secretion during diet-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1379-86.
38. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25:735-41.
39. Sieminski M, Szypienbejl J, Partinen E. Orexins, Sleep, and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:79.
40. Carrive P. Orexin, orexin receptor antagonists and central cardiovascular control. *Front Neurosci*. 2013;7:257.

F. 健康危機情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

6Izumida T, Nakamura Y, Sato Y, Ishikawa S.  
The Association between Sleeping Pill Use and  
Metabolic Syndrome in an Apparently Healthy  
Population in Japan: JMS-II Cohort Study. J  
Epidemiol.

DOI<https://doi.org/10.2188/jea.JE20200361>.

2. 学会発表

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

Table 1. Baseline Characteristics

	Sleeping Pill User (N=858)	Sleeping Pill Non-user (N=5,295)	<i>P-value</i>
Male, N (%)	267 (31.1)	2,538 (47.9)	<0.001
Age, years	69.7 ± 10.2	62.9 ± 11.1	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.8 ± 3.4	23.1 ± 3.3	0.026
Waist Circumstance, cm	82.9 ± 9.5	82.8 ± 9.0	0.804
Fasting glucose, mg/dL	101.2 ± 20.1	100.2 ± 19.3	0.201
Total cholesterol, mg/dL	203.7 ± 32.8	205.0 ± 33.3	0.270
Triglyceride, mg/dL	100 (74, 136)	93 (67, 132)	0.003
HDL-C, mg/dL	58.7 ± 15.3	60.2 ± 14.8	0.004
Sleep duration, hours per night <sup>a</sup>	7.9 ± 1.6	7.4 ± 1.4	<0.001
Marriage status, N (%) <sup>a</sup>	625 (73.3)	4,470 (84.9)	<0.001
Education, N (%) <sup>a</sup>	410 (48.2)	3,577 (68.1)	<0.001
Depressive symptoms, N (%) <sup>a</sup>	322 (37.5)	1210 (22.9)	<0.001
Difficulty initiating sleep, N (%) <sup>a</sup>	155 (18.1)	258 (4.9)	<0.001
Past Medical History <sup>a</sup>			
Stroke, N (%)	36 (4.3)	129 (2.5)	0.003
Myocardial infarction, N (%)	29 (3.5)	133 (2.5)	0.128
Cancer, N (%)	80 (8.3)	332 (6.4)	0.032
Smoking <sup>a</sup>			
Current	66 (7.7)	729 (13.8)	<0.001
Ex	194 (22.6)	1,457 (27.5)	0.003
Never	598 (69.7)	3,109 (58.7)	<0.001
Current Drinker <sup>a</sup>	366 (42.7)	3,137 (59.2)	<0.001
Metabolic status <sup>b</sup>			
Metabolic syndrome, N (%)	156 (18.2)	908 (17.1)	0.458
Increased blood pressure, N (%)	540 (62.9)	3,309 (62.5)	0.803
Impaired glucose tolerance, N (%)	162 (18.9)	934 (17.6)	0.378
Elevated triglyceride, N (%)	168 (19.6)	998 (18.8)	0.612
Low HDL-C, N (%)	157 (18.3)	670 (12.7)	<0.001
Abdominal obesity, N (%)	235 (27.4)	1,608 (30.4)	0.077

Variables are expressed as mean (standard deviation), number (%), and median (25th percentile, 75th percentile). The differences between sleeping pill users and non-users were compared using unpaired t-tests and the Chi-squared test.

BMI=body mass index; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol.

<sup>a</sup> Data obtained using a questionnaire.

<sup>b</sup> Elevated blood pressure: systolic BP ≥130 mmHg and/or diastolic BP ≥85 mmHg. Impaired glucose tolerance: high fasting glucose (≥110 mg/dL). Elevated triglyceride levels: ≥150 mg/dL or low HDL-C: <40 mg/dL for men and <50 mg/dL for women. Abdominal obesity: waist circumference of >85 cm for men and >90 cm for women.

Table 2. Effect of Sleeping Pill Use on the Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome.

	Sleeping Pills		Adjusted OR (95% CI)
	Non-User, n (%)	User, n (%)	
Metabolic Syndrome			
Sleep Duration (hours per night)			
<6	71/412 (17.2)	14/38 (36.8)	3.16 (1.28-7.81)
6-7	152/1132 (13.4)	17/110 (15.5)	1.12 (0.61-2.06)
7-8	278/1803 (15.4)	38/244 (15.6)	1.10 (0.74-1.64)
8-9	253/1281 (19.8)	45/258 (17.4)	0.90 (0.62-1.31)
≥9	154/667 (23.1)	42/208 (20.2)	1.09 (0.70-1.68)

The relationship between the use of sleeping pills and MetS was assessed using multivariate logistic regression analysis. A multivariable model was used and adjusted for age, sex, history of smoking, history of alcohol consumption, past medical history of myocardial infarction, stroke, and cancer, marriage status (yes or no), education status (<18 years or ≥18 years), depressive symptoms (yes or no), and difficulty in initiating sleep (taking more than one hour to fall asleep at night, yes or no).

OR=odds ratio; CI=confidence interval.

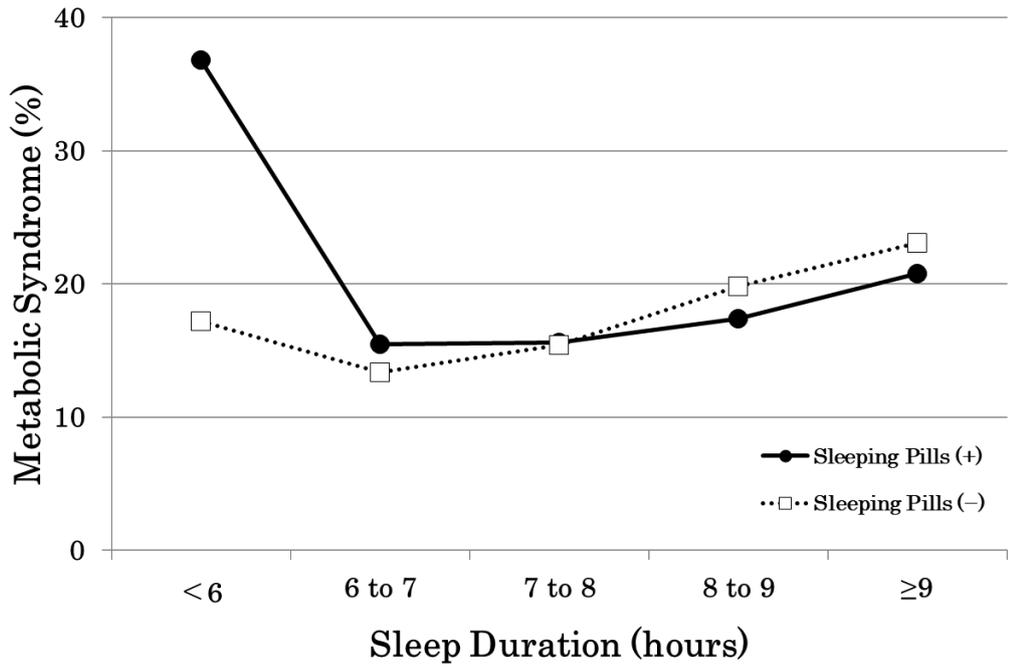


Figure 1.

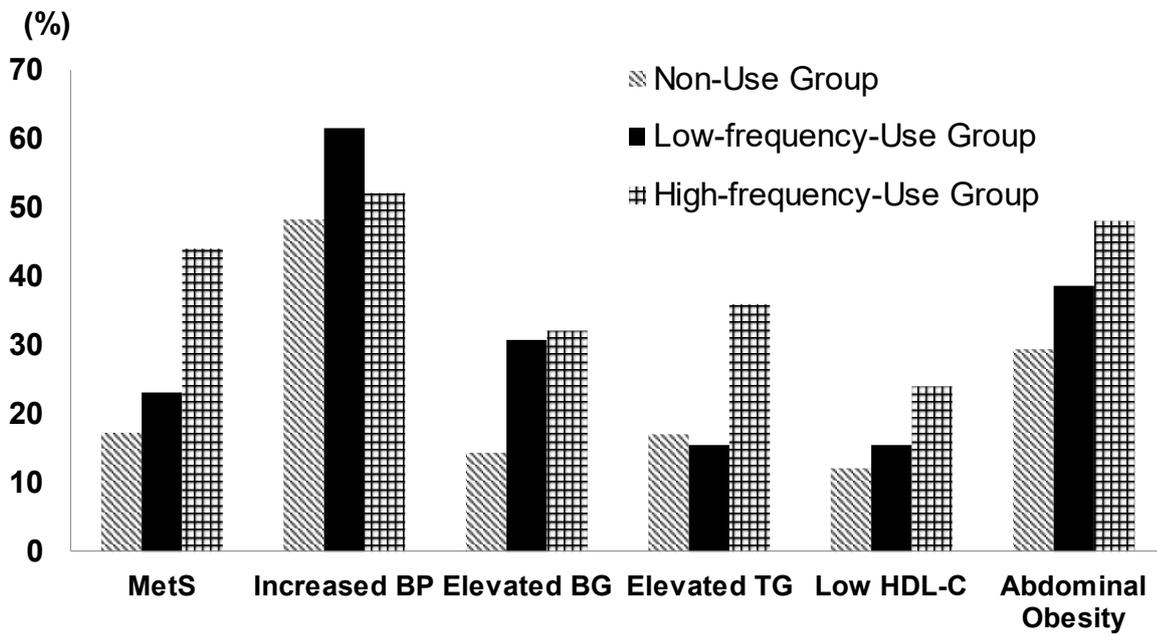


Figure 2.

## JMS コホート研究

JMS コホート研究には、第 1 コホートと第 2 コホートがある。第 1 コホートは発症追跡は 2005 年まで、死亡追跡は 2013 年までで終了した。第 2 コホートは 2010 年から全国各地域でベースラインデータを収集し、現在の脳卒中および心筋梗塞の発症の追跡調査を行っている。死亡については、2017 年末までの死亡データについてベースラインデータとのデータを連結した。

発表した論文としては、第 2 コホートのデータを用いて横断研究の論文 2 本と、第 1 コホートの追跡結果を用いた縦断研究について論文 5 本を発表した。今年度の代表となる論文の要約は以下の通りである。

### 論文タイトル：

Izumida T, Nakamura Y, Sato Y, Ishikawa S. The Association between Sleeping Pill Use and Metabolic Syndrome in an Apparently Healthy Population in Japan: JMS-II Cohort Study.

DOI<https://doi.org/10.2188/jea.JE20200361>

### 研究要約：

背景：背景：睡眠導入剤は睡眠障害や不眠に対して広く使用されている。今回、睡眠導入剤とメタボリック・シンドローム (MetS) および MetS のコンポーネントとの関係について検討した。

方法：MetS は The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III を元に診断し、睡眠習慣については、Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire にて調査した。第 2 コホートの対象者で MetS とそのコンポーネントについて睡眠時間、睡眠導入剤の使用とでオッズ比を計算した。

結果：6,153 人を対象とした。平均年齢は 63.8 歳±11.2 歳、女性が 3,348 人 (54.4%) であった。睡眠時間と MetS との関係は睡眠導入剤使用者では逆 J 字型、睡眠導入剤未使用者では J 字型となっていた。交絡因子を調整後 6 時間未満の睡眠時間では、睡眠導入剤使用者で MetS と有意に関連していた (< 6 時間、OR: 3.08 [1.29-7.34])。睡眠導入剤の使用頻度と MetS およびそのコンポーネントの頻度には有意な関連を認めた。

結論：短時間睡眠では、睡眠導入剤の使用者は非使用者に比べて約 3 倍 MetS となっていた。

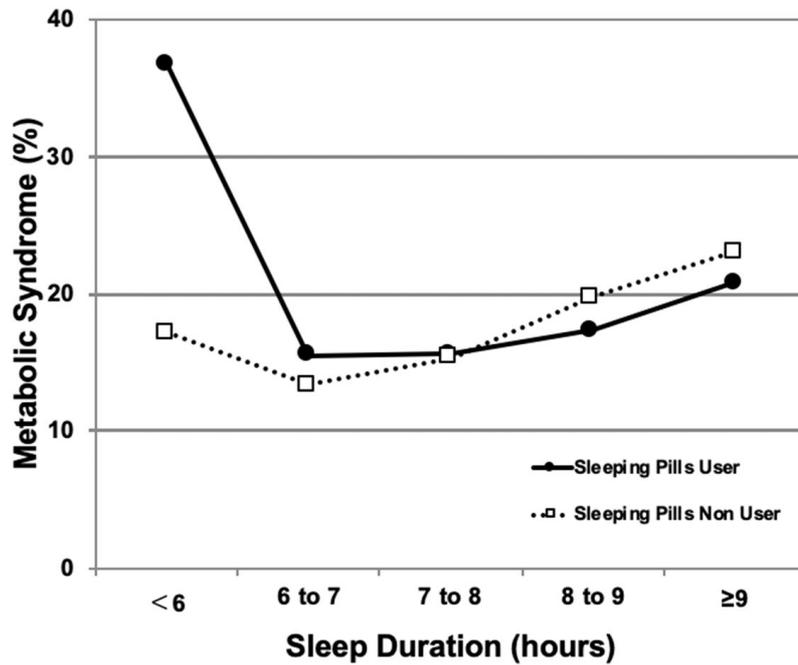


Figure 1. Association between sleep duration and metabolic syndrome in sleeping pill users and non-users.

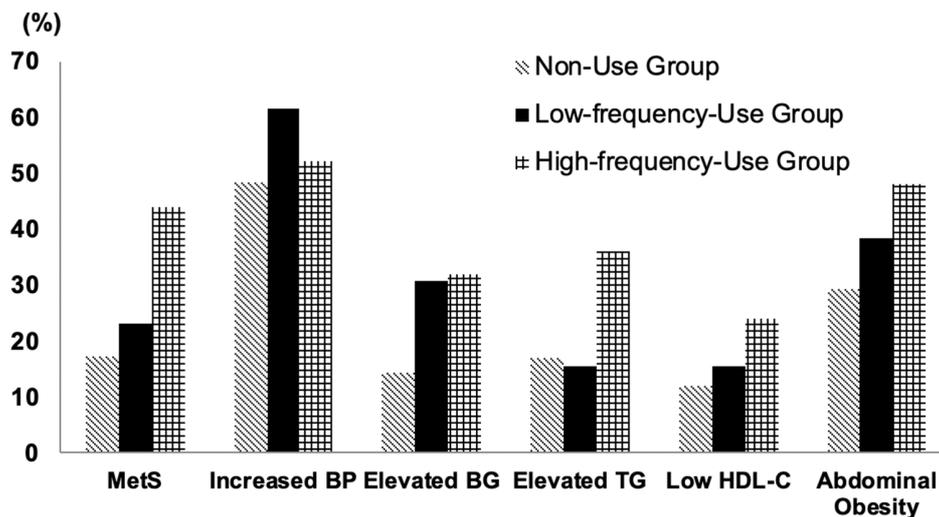


Figure 2. Association between the frequency of sleeping pill use and metabolic syndrome and metabolic components in individuals with short sleep duration.

MetS: metabolic syndrome; BP: blood pressure; BG: blood glucose; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020年度分担研究報告書

14. 愛知職域コホート

研究分担者	八谷 寛	藤田医科大学医学部公衆衛生学	教授
研究協力者	李 媛英	藤田医科大学医学部公衆衛生学	助教
	太田充彦	藤田医科大学医学部公衆衛生学	准教授
	玉腰浩司	名古屋大学大学院医学系研究科	教授
	平川仁尚	名古屋大学大学院医学系研究科	准教授
	江 啓発	名古屋大学大学院医学系研究科	講師

研究要旨

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにすることを目的としている。愛知職域コホート研究の対象は愛知県の自治体職員で、本事業による共同研究には2002（平成14）年の第2次ベースライン調査参加者のうち、非協力の意思を表示しなかった6,638名が参加している。2019年3月末において、2,179名が在職、4,252名が退職し、うち1,999名は退職後調査にて追跡中、2,253名は追跡打ち切り（33.9%）、207名が死亡した。164例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患74、脳卒中102（重複12）例である。また心房細動の新規発症が60例、糖尿病の発症は610例であった。研究グループは当該職域の健診事後指導教室講師を務め、研究成果のフィードバックを行うなどの形で健康管理にも協力しているが、2020（令和2）年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響で健診が遅れ、また第二次緊急事態宣言の影響で健康指導教室が開催されなかった。また対象は保健所職員等を含む自治体職員であり、新型コロナウイルス感染拡大の影響で業務上の負荷が増した職員も多かったが、標的疾患発症の有無を調べるための病歴アンケート調査を、一部オンライン調査の形式を導入するなどして実施し得た。

A. 研究目的

日本の循環器疾患の病型別構成（case mix）の特徴は、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、その差は縮小しており、特に都市部の中壮年期男性において、虚血性心疾患罹患率の増加傾向が報告されている。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。

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生

活習慣病の発症要因を明らかにするために、平成9年に発足し、継続的な曝露要因の調査、生体試料の分析、追跡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2～5次のベースライン調査（平成14、19、25、30年）を実施した。

本共同研究の概要ならびに協力拒否の意思表示方法を具体的に示した説明文を、第2

次ベースライン調査対象者に送付するとともに、ホームページにも同様の内容の説明文と、研究参加に協力しない場合の同意撤回方法を掲載した。

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

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

平成 30 年度の第 5 次コホートには、生活習慣アンケート（n=5,519）、病歴アンケート（n=5,325）、健診情報提供（n=5,515）、寄付血液の保存（n=3,472）について同意取得とそれぞれについて調査収集を実施した。令和 2 年度には、そのデータベースを用いた統計解析を実施した。

また、令和元年度に実施した退職者に対する病歴調査で病歴の新規申告があった者の発症状況に関する主治医に対する詳細な調査も実施した。さらに、在職者に対する病歴自己申告調査をも実施した。対象者に対する利便性、調査の効率化を目指し、オンラインでの回答を可能とした。

#### （倫理面への配慮）

上述の第 5 次コホートの設立を含む各ベースライン調査ならびに本共同研究への参加の倫理的事項については名古屋大学医学部生命倫理審査委員会において審査承認されている。共同研究参加について具体的には、個別に説明書を配布し、本共同研究参加に協力しない場合に連絡してもらうことと

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

今年度の病歴調査実施にあたっては倫理審査承認を経た。

#### C. 研究結果

2019 年 3 月末において、2,179 名が在職、4,252 名が退職し、うち 1,999 名は退職後調査にて追跡中、2,253 名は追跡打ち切り（33.9%）で、207 名が死亡した。164 例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患 74、脳卒中 102（重複 12）例である。また心房細動の新規発症が 60 例、糖尿病は 610 例であった。

ベースラインの有病率は高血圧で 1,700（25.6%）、脂質異常症 2,473（37.3%）、高尿酸血症 840（12.7%）であった。その後、2018 年度末までに確認されている高血圧が 1,938（4,938 名の 39.2%）、脂質異常症が 1,775（4,165 名の 42.6%）、高尿酸血症が 1,322（5,798 名の 22.8%）であった。

第 4 次ベースライン、2016 年の退職者アンケート調査時に対象者居住地、在職者については勤務地の地理的情報をデータベース化した。退職後の対象者居住地近隣の地理的特徴と身体活動との関連性について検討し結果を今年度公表したが、その結果は個別研究の項に別に示す。

#### 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。今

後、ベースライン情報、繰り返し調査の健診情報などを用いた統計解析を実施していく予定である。

#### E. 結論

愛知職域コホート研究では17年間の追跡により164例の心血管疾患、60例の心房細動、610例の糖尿病、207人の死亡を観察している。今後、統計解析により都市部勤労者における心血管疾患危険因子等を明らかにしていくことが期待される。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Li Y, Yatsuya H, Hanibuchi T, Ota A, Naito H, Otsuka R, Murata C, Hirakawa Y, Chiang C, Uemura M, Tamakoshi K, Aoyama A. Positive

Association of Physical Activity with Both Objective and Perceived Measures of the Neighborhood Environment among Older Adults: The Aichi Workers' Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17 巻 21 号:7971.

##### 2. 学会発表

八谷寛. 職域における糖尿病の病態: 発症予防・治療管理・予後. 第55回糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会). 2021年3月5日

#### 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

## 【個別研究】

### 客観的及び主観的に評価した自宅近隣の身体活動環境と運動習慣との関連 -愛知職域コホート

研究分担者：八谷 寛 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学 教授

研究協力者：李 媛英 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学 助教

Li Y, Yatsuya H, Hanibuchi T, Ota A, Naito H, Otsuka R, Murata C, Hirakawa Y, Chiang C, Uemura M, Tamakoshi K, Aoyama A. Positive Association of Physical Activity with Both Objective and Perceived Measures of the Neighborhood Environment among Older Adults: The Aichi Workers' Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 29;17(21):7971. doi: 10.3390/ijerph17217971.

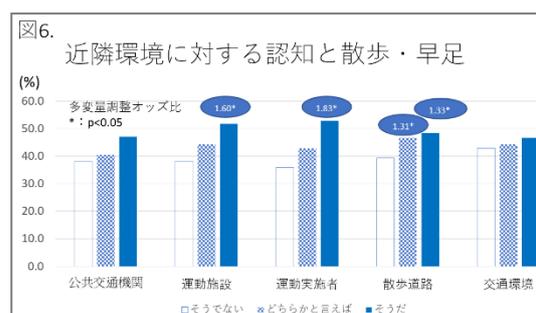
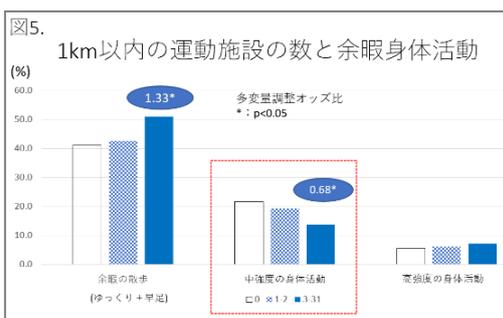
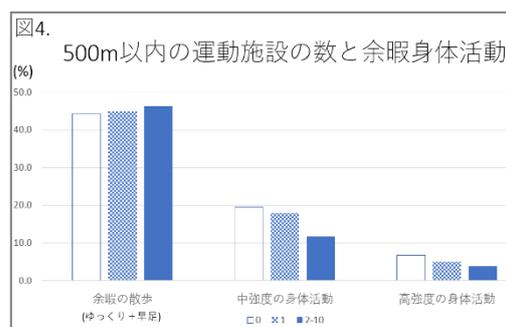
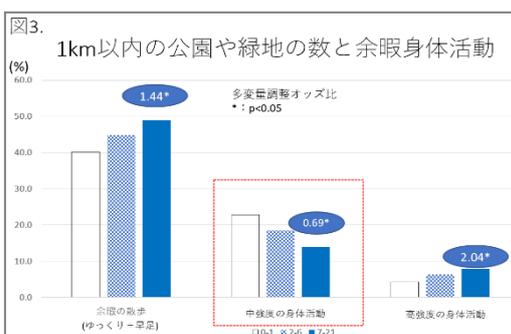
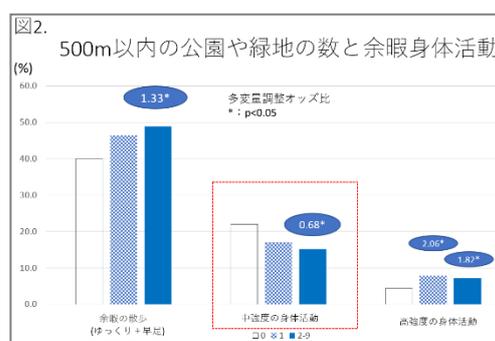
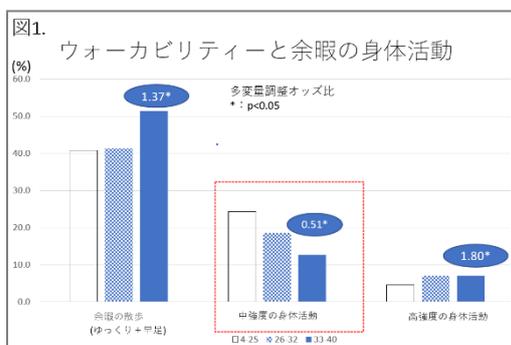
**目的：** 日本の都市圏と隣接地域に在住の退職者において客観的及び主観的に評価した自宅近隣の身体活動環境と余暇の歩く習慣、中強度の運動習慣及び高強度の運動習慣との関連を横断的に調べた。

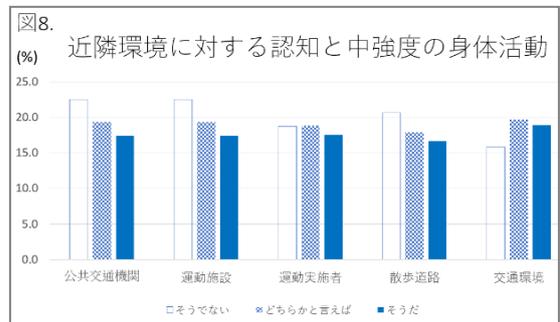
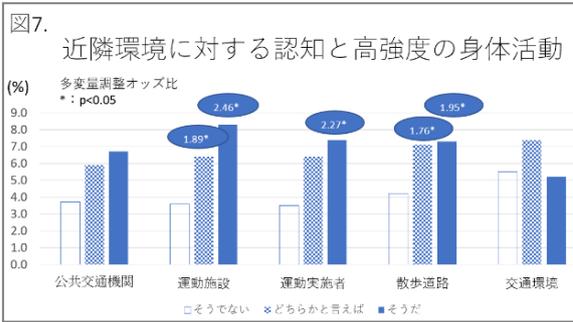
**方法：** 中部地方の一自治体に勤務していた 2,564 名の地方公務員退職者を対象に 2016 年に自宅近隣の身体活動環境、生活習慣、病歴に関する自記式質問紙を自宅へ郵送した。2,066 名から回答をもらい、60 歳未満の者、データに不備がある者を除外し、1,601 名 (男 1,358、女 243) を解析対象とした。近隣環境への客観的な評価としては GIS を利用して 1) ウォーカビリティー (Walkability : 4-40 点)、2) 近隣周辺 0.5/1.0km 圏内の公園・緑地の数、3) 近隣周辺 0.5/1.0km 圏内の運動施設の数測定し、三分位し、第一分位を参照群とした。近隣環境への主観的な評価は「近隣環境評価国際標準化身体活動質問紙環境尺度 (IPAQ-E) 日本語版」の設問から次の 5 項目を抜粋した。1) 公共交通機関へのアクセスがいい、2) 運動施設へのアクセスがいい、3) 運動している人をよく見かける、4) 散歩しやすい道がある、5) 交通安全な環境である。主観的評価は三群に分け、「そうでない」と回答した者を参照群とした。運動習慣情報は自記式質問紙より獲得し、過去 1 年間に於いて週 3-4 回以上の散歩・早歩きの実施、中強度運動の実施、高強度運動の実施それぞれを該当の運動習慣ありと定義した。統計解析は、おのおのの運動習慣を独立変数、近隣の環境評価を説明変数とし、年齢、性別、肥満度 (BMI)、同居人数、喫煙・飲酒の各状況、睡眠時間、抑うつ傾向の有無、高血圧及び血糖・脂質・尿酸の代謝異常、循環器疾患の既往を調整した二項ロジスティック回帰分析を実施し、オッズ比を求めた。

**結果：** 自宅近隣のウォーカビリティーの第三分位、自宅近隣の 0.5km/1km 以内の公園や緑地の数の第三分位は余暇の散歩・早歩き習慣及び高強度運動とは正の関連、中強度運動とは負の関連を示したが、中強度運動とは負の関連を示した (図 1-3)。自宅近隣の

0.5km 以内の運動施設の数はいずれの余暇の運動習慣とは関連がなく（図 4）、1km 以内の運動施設の数第三分位は余暇の散歩・早歩き習慣とは正の関連、中強度運動とは負の関連を示した（図 5）。近隣環境への主観的評価において、運動施設へのアクセスがいい、運動している人をよく見かける、散歩しやすい道があると認知している者は参照群に比し、余暇の散歩・早歩き習慣及び高強度運動習慣のオッズ比が有意に高かった（図 6-7）。近隣環境への主観的評価は中強度運動習慣のいずれとも関連がなかった（図 8）。155 人の中強度の運動習慣を実施する者に対して、運動種類についての面接調査を行った結果、その 84%が「庭いじり」、それ以外は近隣でのゴルフ(7%)、近隣以外でのゴルフ(9%)と回答した。

**結論：** 愛知県内全域に居住する退職公務員において近隣の歩きやすさ、出かけやすさ、身体活動をしやすい環境に生活していることと散歩・早歩き、余暇の高強度の身体活動（運動）には正の関連が一貫して認められた。





「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」 2020 年度分担研究報告書

15. レセプトデータベースのコホート研究への活用に向けて

研究分担者 中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授  
研究協力者 齋藤良行 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 研究員  
中奥由利子 国立循環器病研究センター 研究員

研究要旨

循環器疫学では、地域集団を対象にしたコホート研究が進められてきた。近年、レセプト情報・特定健診等情報データベース(ナショナルデータベース(National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan : NDB)) や、民間企業が構築したレセプトデータベース等、大規模レセプトデータベースの構築が進められ、循環器疫学研究への活用が期待されている。レセプトを利用した循環器疫学の課題の一つが、コホート研究のエンドポイントとなる循環器イベント、すなわち脳卒中や虚血性心疾患をレセプトでどのように把握するか、レセプト病名と治療行為などを組み合わせたロジックの開発が必要となる。

本年度は循環器疾患の検討と並行して、認知症の診断をアウトカムとした後期高齢者レセプトを用いたコホート研究を実施した。新潟県の後期高齢者(75歳以上)の医療制度のレセプトデータベースに記録された2012年度と2016年度のレセプトデータから、年齢、性別、診断、処方などの背景情報を収集し、その後の認知症の診断とその予測因子を検討した。ベースラインで認知症と診断されていなかった226,738人を追跡し、これらのうち、26,092人が追跡期間中に認知症と新たに診断された。多変量解析の結果、脳血管障害、うつ病、抗精神病薬の使用、睡眠薬の使用が、その後の認知症の診断と有意に関連していた。またうつ病、抗精神病薬の使用、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の使用、脳血管障害などの神経精神症状が将来の認知症診断を予測する可能性が示された。

従来の地域住民の健診データに基づくコホート研究は、処方薬・服用薬の情報を自己申告に依拠しており、特に服薬数が多い高齢者から適切な情報が得られるか、大きな課題である。レセプトを用いたコホート研究は、その点を補完する役割を担うものと期待される。

A. 研究目的

レセプト情報を用いて認知症の新たな診断を予測する因子の検討を行う。

B. 研究方法

新潟県の後期高齢者医療レセプトデータベースを用いた過去起点コホート研究。

2012 年度に認知症病名(ICD-10 コード:アルツハイマー型認知症 F00, G3

0; 血管性認知症 F01; 詳細不明の認知症 F03; 神経系のその他の変性疾患 G31)が付与されていない 75 歳以上の被保険者を対象とした。2016 年度に被保険者として存在しない者は除外した。アウトカムは、2016 年度の認知症病名の付与とした。

要因は以下を採用した。

・病名: 糖尿病 (E11-14)、高血圧 (I10-15)、脳血管疾患 (I60-69)、脂質異常症 (E

78)、虚血性心疾患 (I20-25)、心房細動/粗動 (I48)

・処方(WHO Anatomical Therapeutic Chemical code): 抗うつ薬(N06A)、抗精神病薬(N05A)、ベンゾジアゼピン系(睡眠薬 N05CD, 抗不安薬 N05BA)・診療行為: 透析(診療行為名称 診療行為コード: 人工腎臓(慢性維持透析)(4時間未満) 140036710; 人工腎臓(慢性維持透析)(4時間以上5時間未満) 140051010; 人工腎臓(慢性維持透析)(5時間以上) 140051110; 連続携行式腹膜灌流 140008510; 腹膜灌流(その他) 140008810; 人工腎臓(慢性維持濾過透析)(複雑) 140052810; 人工腎臓(その他) 140007710)

(倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会で承認を得た。

### C. 研究結果

2012年度の75歳以上の加入者343,968人のうち、2012年度に認知症の病名が付与されている54,930人、2016年度に生存していない人n=60,512を除いた228,526人(平均年齢80.8±4.7歳)、男性82933人[36%]を解析対象とした。ベースラインで対象者は脳血管疾患27%、糖尿病28%、脂質異常症44%、高血圧68%の診断名を持っていた。対象者の服薬状況は抗うつ薬5%、抗精神病薬1%、ベンゾジアゼピン系31%であった。追跡期間中に認知症と新たに診断されたのは26,092人であった。多変量解析の結果、脳血管障害、うつ病、抗精神病薬の使用、睡眠薬の使用が、その後の認知症の診断と統計学的に有意な関連が見られた。していた。

### D. 考察 & E. 結論

アウトカムである認知症のレセプト病名の限界はあるが、今回の分析により、うつ病、抗精神病薬の使用、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の使用、脳血管障害などの神経精神症状が将来の認知症診断を予測する可能性が示された。

従来 of 地域住民の健診データに基づくコホート研究は、処方薬・服用薬の情報を自己申告に依拠しており、特に服薬数が多い高齢者から適切な情報が得られるか、大きな課題である。レセプトを用いたコホート研究は、その点を補完する役割を担うものと期待される。

### F. 健康危機情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nakaoku Y, Takahashi Y, Tominari S, Nakayama T. Predictors of New Dementia Diagnoses in Elderly Individuals: A Retrospective Cohort Study Based on Prefecture-Wide Claims Data in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 13;18(2):629. doi: 10.3390/ijerph18020629. PMID: 33451034; PMCID: PMC7828475.

#### 2. 学会発表

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



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	Umemoto K, Kubo S, Nishida Y, Higashiyama A, Kawamura K, Kubota Y, Hirata T, Hirata A, Sata M, Kuwabara K, Miyazaki J, Kadota A, Iida M, Sugiyama D, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Physique at Birth and Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Urban Residents: the KOBE Study.	J Atheroscler Thromb.	28	1-12	2021
2	Hattori H, Hirata A, Kubo S, Nishida Y, Nozawa M, Kawamura K, Hirata T, Kubota Yoshimi, Sata M, Kuwabara K, Higashiyama A, Kadota A, Sugiyama D, Miyamatsu N, Miyamoto Y and Okamura T,	Estimated 24 h Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Is Related to Renal Function Decline: A 6-Year Cohort Study of Japanese Urban Residents.	Int. J. Environ. Res. Public Health	17(16)	1-12	2020
3	田谷 元, 桑原 和代, 東山 綾, 杉山 大典, 平田 あや, 佐田 みずき, 平田 匠, 西田 陽子, 久保 佐智美, 久保田 芳美, 門田 文, 宮松 直美, 西村 邦宏, 宮本 恵宏, 岡村 智教	都市住民における非特異的ストレス指標 K6 の悪化予測因子の探索：神戸研究	日本公衆衛生雑誌	67(8)	509-17	2020
4	野澤 美樹, 桑原 和代, 久保田 芳美, 西田 陽子, 久保 佐智美, 平田 匠, 東山 綾, 平田 あや, 服部 浩子, 佐田 みずき, 門田 文, 杉山 大典, 宮松 直美, 宮本 恵	横断研究による推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比および BMI と血圧との関連：神戸研究	日本公衆衛生雑誌	67(10)	722-33.	2020

	宏, 岡村 智教					
5	Takeuchi A, Nishiwaki Y, Okamura T, Milojevic A, Ueda K, Asakura K, Takebayashi T, Hasegawa S, Sairenchi T, Irie F, Ota H, Nitta H.	Long-Term Exposure to Particulate Matter and Mortality from Cardiovascular Diseases in Japan: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS).	J Atheroscler Thromb.	28(3)	230-240	2021
6	Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, Irie F, Koba A, Nagao M, Umesawa M, Haruyama Y, Takaoka N, Watanabe H, Kobashi G, Ota H.	Atrial Fibrillation With and Without Cardiovascular Risk Factors and Stroke Mortality.	J Atheroscler Thromb.	28(3)	241-248	2021
7	Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, <u>Miyamoto Y</u> , Ikebe K.	A prediction model of masticatory performance change in 50- to 70-year-old Japanese: The Suita study.	J Dent.	104:103535. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103535. Online ahead of print.		2020
8	Fushida S, Kosaka T, Kida M, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, <u>Miyamoto Y</u> , Ono T, Ikebe K.	Decrease in posterior occlusal support area can accelerate tooth loss: The Suita study.	J Prosthodont Res.	doi: 10.2186/jpr.JPR_D_20_00005. Online ahead of print.		2020

9	Sekikawa A, Higashiyama A, Lopresti BJ, Ihara M, Aizenstein H, Watanabe M, Chang Y, Kakuta C, Yu Z, Mathis C, Kokubo Y, Klunk W, Lopez OL, Kuller LH, <u>Miyamoto Y</u> , Cui C.	Associations of equol-producing status with white matter lesion and amyloid- $\beta$ deposition in cognitively normal elderly Japanese.	Alzheimers Dement (N Y).	6(1)		2020
10	Fujii K, Kosaka T, Hasegawa Y, Kida M, Hashimoto S, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, <u>Miyamoto Y</u> , Ikebe K, Ono T.	Periodical utilization of dental services is an effective breakthrough for declining masticatory performance: the Suita study.	Odontology	108(4)	715-722	2020
11	Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Takegami M, Nakao YM, Okamura T, <u>Miyamoto Y</u> .	Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan.	J Atheroscler Thromb.	27(11)	1160-1175	2020
12	Ishida Y, et al.	Influence of the accumulation of unhealthy eating habits on obesity in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Nutrients	12	3160	2020
13	Mihara A, et al.	Association between serum glycated albumin and risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study.	Atherosclerosis	311	52–59	2020
14	Hirakawa Y, et al.	30-minute postload plasma glucose levels during an oral glucose tolerance test predict the risk of future type 2 diabetes: the Hisayama Study.	BMJ Open Diabetes Res Care	8	e001156	2020
15	Yoshida D, et al.	Lifetime cumulative incidence of dementia in a community-dwelling elderly population in Japan.	Neurology	95	e508-e518	2020

16	Nagata T, et al.	Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor for future development of atrial fibrillation in a general population: the Hisayama Study.	Int J Cardiol	320	90—96	2020
17	Yamasaki K, et al.	Association of albuminuria with white matter hyperintensities volume on brain magnetic resonance imaging in elderly Japanese - the Hisayama Study.	Circ J	84	935—942	2020
18	Chen S, et al.	Serum homocysteine and risk of dementia in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91	540—546	2020
19	Hachiya T, et al.	Genome-wide polygenic score and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort: the Hisayama Study.	Stroke	51	759—765	2020
20	Ohara T, et al.	Elevated serum glycated albumin and glycated albumin: hemoglobin A(1c) ratio were associated with hippocampal atrophy in a general elderly population of Japanese: the Hisayama Study.	J Diabetes Investig.	11	971—979	2020
21	Sakata S, et al.	Serum uric acid levels and cardiovascular mortality in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Hypertens Res	43	560—568	2020
22	Higashioka M, et al.	Small dense low-density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in a Japanese community.	J Atheroscler Thromb	27	669—682	2020
23	Yamada M, Kato N, Kitamura H, Ishihara K, Hida A.	Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings.	Am J Med	134(4)	e264-e267	2021
24	Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Murase T, Nakamura T, Matsumoto M, Sakai A, Ohnishi H, Tanaka T, Saitoh S, Moniwa N, Shimamoto K, Miura T.	Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population.	J Diabetes Investig	11	878-887	2020

25	Saito N, Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Akasaka H, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, Miura T.	Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12 prospective study.	Scientific Reports	11	4008	2021
26	Yamada H, Suzuki K, Fujii R, Kawado M, Hashimoto S, Watanabe Y, Iso H, Fujino Y, Wakai K, Tamakoshi A.	Circulating miR-21, miR-29a, and miR-126 are associated with premature death risk due to cancer and cardiovascular disease: the JACC Study.	Sci Rep.	11(1)	5298	2021
27	Wada H, Ikeda A, Maruyama K, Yamagishi K, Barnes PJ, Tanigawa T, Tamakoshi A, Iso H.	Low BMI and weight loss aggravate COPD mortality in men, findings from a large prospective cohort: the JACC study.	Sci Rep.	11(1)	1531	2021
28	Li Y, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Liu K, Iso H, Ikehara S, Tamakoshi A, Ukawa S; JACC Study Group.	Television Viewing Time and the Risk of Colorectal Cancer Mortality among Japanese Population: The JACC Study.	Cancer Res Treat.	53(2)	497-505	2021
29	Sheerah H, Keyang L, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Muraki I, Iso H, Tamakoshi A.	Association of tea consumption and the risk of gastric cancer in Japanese adults: the Japan Collaborative Cohort Study.	BMJ Open.	10(10)	e038243.	2020
30	Wang C, Yatsuya H, Lin Y, Sasakabe T, Kawai S, Kikuchi S, Iso H, Tamakoshi A.	Milk Intake and Stroke Mortality in the Japan Collaborative Cohort Study-A Bayesian Survival Analysis.	Nutrients.	12(9)	2743	2020
31	Arafa A, Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A.	Night Work, Rotating Shift Work and the Risk of Cancer in Japanese Men and Women: the JACC Study.	J Epidemiol.	doi: 10.2188/jea.JE20200208.		2020
32	Tanabe N, Seki N, Horikawa C, Yatsuya H, Yamagishi K, Iso H, Ukawa S, Tamakoshi A; JACC Study group.	Depressive Tendency and the Risk of Death from Pneumonia: The JACC Study.	Intern Med.	59(24)	3123-3130	2020
33	Takada M, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H;	Body Mass Index and Mortality From Aortic Aneurysm and	J Atheroscler Thromb.	doi: 10.5555		2020

	JACC Study Group.	Dissection.		1/jat.5 7232.		
34	Sari GN, Eshak ES, Shirai K, Fujino Y, Tamakoshi A, Iso H.	Association of job category and occupational activity with breast cancer incidence in Japanese female workers: the JACC study.	BMC Public Health.	20(1)	1106	2020
35	Suzuki K, Shivappa N, Kawado M, Yamada H, Hashimoto S, Wakai K, Iso H, Okada E, Fujii R, Hébert JR, Tamakoshi A.	Association between dietary inflammatory index and serum C-reactive protein concentrations in the Japan Collaborative Cohort Study.	Nagoya J Med Sci.	82(2)	237-249	2020
36	Okada C, Kubota Y, Eshak ES, Cui R, Tamakoshi A, Iso H; and the JACC Study Group.	Weight Change and Mortality from Cardiovascular Diseases: The Japan Collaborative Cohort Study.	J Atheroscler Thromb.	28(1)	25-33	2021
37	Kishida R, Yamagishi K, Muraki I, Sata M, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.	Frequency of Seaweed Intake and Its Association with Cardiovascular Disease Mortality: The JACC Study.	J Atheroscler Thromb.	27(12)	1340-1347	2020
38	Adachi Y, Nojima M, Mori M, Himori R, Kubo T, Yamano HO, Lin Y, Wakai K, Tamakoshi A; for JACC study.	Insulin-like Growth Factor-1, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 and the Incidence of Malignant Neoplasms in a Nested Case-Control Study.	Cancer Prev Res (Phila).	13(4)	385-394	2020
39	Li Y, Eshak ES, Shirai K, Liu K, Dong JY, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Alcohol Consumption and Risk of Gastric Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study.	J Epidemiol.	31(1)	30-36	2021
40	Tanigawa K, Ikehara S, Kimura T, Imano H, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H; JACC study group.	Relationships Between Reproductive History and Mortality From Cardiovascular Diseases Among Japanese Women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study.	J Epidemiol.	30(11)	509-515	2020
41	Nurrika D, Zhang S, Discacciati A, Tomata	Education Level, Monthly Per-Capita Expenditure, and Healthy	Tohoku Journal of Experimental	250(2)	95-108	2020

	Y, Liu Y, Sugawara Y, Tsuji I.	Aging in the Older Indonesian Population: The Indonesia Family Life Survey 2007 and 2014.	Medicine			
42	Liu Y, Zhang S, Tomata Y, Nurrika D, Sugawara Y, Tsuji I.	The impact of risk factors for dementia in China.	Age Ageing	49(5)	850-855	2020
43	Mugikura M, Sugawara Y, Tomata Y, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I.	Association between Adult Height and Risk of Lung Cancer Incidence among Japanese Men: The Miyagi Cohort Study.	Tohoku Journal of Experimental Medicine	251(1)	51-59	2020
44	Sugawara Y, Tomata Y, Sekiguchi T, Yabe Y, Hagiwara Y, Tsuji I.	Social trust predicts sleep disorder at 6 years after the Great East Japan earthquake: data from a prospective cohort study.	BMC Psychology	8(1)	69	2020
45	Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, Zhang S, Goto A, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsuji I, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.	European Journal of Nutrition	60	1327–1336	2021
46	Tanji F, Tomata Y, Abe S, Matsuyama S, Kotaki Y, Nurrika D, Matsumoto K, Liu Y, Zhang S, Lu Y, Sugawara Y, Bando S, Yamazaki T, Otsuka T, Sone T, Tsuji I.	Effect of a financial incentive (shopping point) on increasing the number of daily walking steps among community-dwelling adults in Japan: A randomized controlled trial.	BMJ Open	10(11)	e037303.	2020
47	Tanji F, Komiyama T, Ohi T, Hattori Y, Watanabe M, Lu Y, Tsuji I.	The Association between Number of Remaining Teeth and Maintenance of Successful Aging in Japanese Older People: A 9-Year Longitudinal Study.	Tohoku Journal of Experimental Medicine	252(3)	245-252	2020
48	Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I.	○Changes in a specific dietary pattern and incident dementia: A prospective cohort study.	Clinical Nutrition	doi: 10.1016/j.clnu.2020.		2020

				11.036		
49	Lu Y, Sugawara Y, Matsuyama S, Tsuji I.	○Association between Long-term Weight Change since Midlife and Risk of Incident Disabling Dementia among Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Journal of Epidemiology	doi.org /10.2188/jea.JE20200260		2020
50	Hosohata K, et al.	Comparison of nocturnal blood pressure based on home versus ambulatory blood pressure measurement: the Ohasama Study.	Clinical and Experimental Hypertension.	42	685-691	2020
51	Bursztyn M, et al.	Do estimated 24-h pulse pressure components affect outcome? : the Ohasama study.	Journal of Hypertension.	38	1286-1292	2020
52	Fujita A, et al.	Blood pressure phenotypes defined by ambulatory blood pressure monitoring and carotid artery changes in community-dwelling older Japanese adults: the Ohasama study.	Tohoku Journal of Experimental Medicine.	252	269-279	2020
53	Sakurai M, Ishizaki M, Miura K, Nakashima M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H.	○Health status of workers approximately 60 years of age and the risk of early death after compulsory retirement: a cohort study.	J Occup Health	61 (1)	e12088	2020
54	Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakashima Y, Okamoto C, Nogawa K, Watanabe Y, Suwazono Y, Hozawa A, Yoshita K, Nakagawa H.	○Frequency of consumption of balanced meals, body weight gain, and incident risk of glucose intolerance in Japanese men and women: a cohort study.	J Diabetes Invest	doi/10.1111/jdi.13392		2020
55	Yamasaki N, Sakurai M, Kobayashi J, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Ishizaki	○The association between anthropometric indices of obesity and chronic kidney disease in middle-aged Japanese men and women: A cohort	Intern Med	doi.org /10.2169/internalmedicine.		2021

	M, Nakagawa H.	study.		6235-20		
56	Takahashi S, Tanno K, Yonekura Y, Ohsawa M, Kuribayashi T, Ishibashi Y, Omama S, Tanaka F, Sasaki R, Tsubota-Utsugi M, Takusari E, Koshiyama M, Onoda T, Sakata K, Itai K, Okayama A; Iwate KENCO study group.	○ Poor self-rated health predicts the incidence of functional disability in elderly community dwellers in Japan: a prospective cohort study.	BMC Geriatr.	20	328	2020
57	Tanaka F, Komi R, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Kikuchi Y, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-Kenco Study Group.	Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease.	J Hypertens	38	1149-1157	2020
58	Matsuura Y, Tanaka F, Segawa T, Tanno K, Sakata K, Ohsawa M, Omama S, Ogasawara K, Asahi K, Nakamura M.	Sex differences in the influence of elevated serum uric acid levels for cardiovascular risk in the general population with normal renal function.	Journal of Iwate Medical Association	72	145-155	2020
59	Shimoda S, Kitamura A, Imano H, Cui R, Muraki I, Yamagishi K, Umesawa M, Sankai T, Hayama-Terada M, Kubota Y, Shimizu Y, Okada T, <u>Kiyama M</u> , Iso H.	Associations of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Heterogeneity With the Risks of Stroke Subtypes and Coronary Artery Disease in the Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study.	J Am Heart Assoc	9(19)	e017020. doi: 10.1161/JAHA.A.120.017020	2020
60	Kudo A, Kitamura A, Imano H, Cui R, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T,	Salt taste perception and blood pressure levels in population-based samples: the Circulatory Risk in Communities Study	Br J Nutr	20	1-9	2020

	Muraki I, Hayama-Terada M, <u>Kiyama M</u> , Iso H; for CIRCS Investigators.	(CIRCS).				
61	Kakahana H, Jinnouchi H, Kitamura A, Matsudaira K, <u>Kiyama M</u> , Hayama-Terada M, Muraki I, Kubota Y, Yamagishi K, Okada T, Imano H, Iso H.	Overweight and Hypertension in Relation to Chronic Musculoskeletal Pain Among Community-Dwelling Adults: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Epidemiol	doi: 10.2188/jea.JE20200135.		2020
62	Tanaka M, Imano H, Kubota Y, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I, Cui R, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Okada T, Ohira T, Sankai T, Tanigawa T, Sato S, Kitamura A, <u>Kiyama M</u> , Iso H; and the CIRCS Investigators.	Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and the Risk of Atrial Fibrillation in Japanese Population: the Circulatory Risk in Communities Study.	J Atheroscler Thromb	doi: 10.5551/jat.54064.		2020
63	Yasuoka M, Muraki I, Imano H, Jinnouchi H, Kubota Y, Hayama-Terada M, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Kitamura A, Okada T, <u>Kiyama M</u> , Iso H; CIRCS Investigators.	Joint impact of muscle mass and waist circumference on type 2 diabetes in Japanese middle-aged adults: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Diabetes	12(9)	677-685	2020
64	Li J, Muraki I, Imano H, Cui R, Yamagishi K, Umesawa M, Hayama-Terada M, Ohira T, <u>Kiyama M</u> , Okada T, Sankai T, Tanigawa T, Kitamura A, Iso H; CIRCS investigators.	Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Hypertens Res	43(4)	313-321	2020
65	Ebihara K, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I, Cui R, Imano H, Kubota Y, Hayama-Terada M, Shimizu Y,	Moderate Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is Associated with Increased Risks of Total and Ischemic Strokes among Japanese: The	J Atheroscler Thromb	27(8)	751-760	2020

	Ohira T, Sankai T, Okada T, Kitamura A, <u>Kiyama M</u> , Iso H; CIRCS Investigators.	Circulatory Risk in Communities Study.				
66	Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, Shimizu Y, Yamagishi K, Umesawa M, Sankai T, Imano H, Okada T, <u>Kiyama M</u> , Iso H; CIRCS Investigators.	Anger Expression and the Risk of Cardiovascular Disease Among Urban and Rural Japanese Residents: The Circulatory Risk in Communities Study.	Psychosom Med	82(2)	215-223	2020
67	Masanori Nagao, Gen Kobashi, Mitsumasa Umesawa, Renzhe Cui, Kazumasa Yamagishi, Hironori Imano, Takeo Okada, <u>Masahiko Kiyama</u> , Akihiko Kitamura, Toshimi Sairenchi, Yasuo Haruyama, Tetsuya Ohira, Hiroyasu Iso, for the CIRCS Investigators.	Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease Incidence in Japan.	J Atheroscler Thromb.	27(10)	1086-1096	2020
68	Yuting Li, Renzhe Cui, Keyang Liu, Ehab S. Eshak, Meishan Cui, Jiayi Dong, Hironori Imano, Isao Muraki, <u>Masahiko Kiyama</u> , Akihiko Kitamura, Takeo Okada, Kazumasa Yamagishi, Mitsumasa Umesawa, Tetsuya Ohira, Hiroyasu Iso, the CIRCS investigators.	Relationship between Endothelial Dysfunction and Prevalence of Chronic Kidney Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.	<a href="https://doi.org/10.5551/jat.56424">https://doi.org/10.5551/jat.56424</a>		2020
69	Sakamaki T, Kayaba K, Kotani K, Namekawa M, Hamaguchi T, Nakaya N, Ishikawa S.	Coffee consumption and mortality in Japan with 18 years of follow-up: the Jichi Medical School Cohort Study.	Public Health	191	23-30	2021
70	Kabutoya T, Imai Y,	The association between P-wave	BMJ Open	10	e03355	2020

	Ishikawa S, Kario K.	polarity in atrial premature complexes and cardiovascular events in a community-dwelling population.			3	
71	Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.	High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes: Jichi Medical Cohort Study.	Asia Pac J Public Health.	32	27-34.	2020
72	Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.	Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study.	J Clin Lab Anal	34	e23087	2020
73	Izumida T, Nakamura Y, Nino Y, Ishikawa S.	Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation.	J Atheroscler Thromb.	27	319-330	2020
74	Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, Ishikawa S.	Hemoglobin concentration and the incidence of stroke in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study.	J Epidemiol	DOIhttps://doi.org/10.2188/jea.JE20200346		2020
75	Izumida T, Nakamura Y, Sato Y, Ishikawa S.	The Association between Sleeping Pill Use and Metabolic Syndrome in an Apparently Healthy Population in Japan: JMS-II Cohort Study.	J Epidemiol.	DOIhttps://doi.org/10.2188/jea.JE20200361		2020
76	Yuanying Li, Hiroshi Yatsuya, Sachiko Tanaka, Hiroyasu Iso, Akira Okayama, Ichiro Tsuji, Kiyomi Sakata, Yoshihiro Miyamoto, Hirotugu Ueshima, Katsuyuki Miura, Yoshitaka	○Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN	J Atheroscler Thromb	doi.org/10.5551/jat.58958		2020

	Murakami, Tomonori Okamura, EPOCH- JAPAN Research Group.					
77	Yuanying Li, Hiroshi Yatsuya, Tomoya Hanibuchi, Atsuhiko Ota, Hisao Naito, Rei Otsuka, Chiyoe Murata, Yoshihisa Hirakawa, Chifa Chiang, Mayu Uemura, Koji Tamakoshi, Atsuko Aoyama.	Positive Association of Physical Activity with Both Objective and Perceived Measures of the Neighborhood Environment among Older Adults: The Aichi Workers' Cohort Study	Int J Environ Res Public Health	17(21)	7971	2020
78	Nakaoku Y, Takahashi Y, Tominari S, Nakayama T.	Predictors of New Dementia Diagnoses in Elderly Individuals: A Retrospective Cohort Study Based on Prefecture-Wide Claims Data in Japan.	Int J Environ Res Public Health.	18(2)	629	2021

FULL TEXT LINKS



J Dent. 2021 Jan;104:103535. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103535. Epub 2020 Nov 15.

# A prediction model of masticatory performance change in 50- to 70-year-old Japanese: The Suita study

FOLLOW NCBI

Takayuki Kosaka <sup>1</sup>, Takahiro Ono <sup>2</sup>, Momoyo Kida <sup>3</sup>, Shuri Fushida <sup>3</sup>, Takashi Nokubi <sup>4</sup>, Yoshihiro Kokubo <sup>5</sup>, Makoto Watanabe <sup>5</sup>, Aya Higashiyama <sup>5</sup>, Yoshihiro Miyamoto <sup>6</sup>, Kazunori Ikebe <sup>3</sup>



Affiliations

PMID: 33207241 DOI: [10.1016/j.jdent.2020.103535](https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103535)

## Abstract

**Objectives:** Declines in masticatory performance might be a risk factor for worsening nutritional intake and result in general frailty. The present study constructed and investigated a method to predict the extent to which objective masticatory performance declines with age in cases with poor oral health status.

**Methods:** Participants comprised 1201 participants in the Suita study with dental checkup at both baseline and follow-up (500 men and 701 women; age at baseline, 65.6 ± 7.8 years; mean follow-up, 5.1 ± 1.1 years). First, multiple linear regression analysis was performed with masticatory performance at follow-up as the dependent variable and sex as well as baseline age, number of functional teeth, maximum bite force, occlusal support, periodontal status, salivary flow rate, and masticatory performance as independent variables. Scores were assigned to each factor based on the standardized partial regression coefficient obtained from multiple linear regression analysis. Participants were divided into quintile groups (Q1-Q5) based on total scores for factors, and rates of masticatory performance change for each group were calculated and compared.

**Results:** Mean rates of masticatory performance change in groups Q1-Q5 from the model to predict declining masticatory performance were: Q1, -9.7%; Q2, -12.7%; Q3, -18.0%; Q4, -19.9%; and Q5, -29.8%. Thus there was a trend for masticatory performance to decrease with decreasing score.

**Conclusions:** The model developed in this study quantitatively predicted declines in masticatory performance after approximately 5 years.

**Clinical significance:** We developed a model for predicting the extent to which masticatory performance will change over the next 5 years. This model may offer a useful tool when taking measures to prevent declines in masticatory performance with aging.

**Keywords:** Bite force; Geriatric dentistry; Longitudinal study; Mastication; Occlusal support; Tooth loss.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## LinkOut - more resources

Full Text Sources

[ClinicalKey](#)[Elsevier Science](#)



### Original article

## Decrease in posterior occlusal support area can accelerate tooth loss: The Suita study

Shuri Fushida<sup>a</sup>, Takayuki Kosaka<sup>a\*</sup>, Momoyo Kida<sup>a</sup>, Yoshihiro Kokubo<sup>b</sup>, Makoto Watanabe<sup>b</sup>, Aya Higashiyama<sup>b</sup>, Yoshihiro Miyamoto<sup>b</sup>, Takahiro Ono<sup>a,c</sup>, Kazunori Ikebe<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Prosthodontics, Gerodontology and Oral Rehabilitation, Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan

<sup>b</sup> Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

<sup>c</sup> Division of Comprehensive Prosthodontics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

### Abstract

**Purpose:** A decrease in posterior occlusal support is considered to increase the load on remaining teeth and thus accelerate tooth loss. Therefore, a follow-up study was carried out to perform a longitudinal analysis of the association between the posterior occlusal support region and tooth loss.

**Methods:** The participants of the study were 806 Suita Study participants who underwent physical health checkups both at baseline and at follow-up. The participants were classified into three groups by posterior occlusal support area (POSA) using the Eichner Index at baseline: Perfect POSA group, Eichner A; Decreased POSA group, Eichner B1–3; and Lost POSA group, Eichner B4 and Eichner C1–2. Participants were also classified into two groups according to whether they had tooth loss during the follow-up period. Tooth loss risk factors were investigated through the construction of logistic regression models with tooth loss as the dependent variable and posterior occlusal support, sex, age, periodontal disease, stimulated salivary flow rate, smoking habit, drinking habit, denture wearing, utilization of dental services, brushing habits, diabetes mellitus, osteoporosis and number of years of follow-up as independent variables.

**Results:** In the results of the logistic regression model, the adjusted odds ratio (95%CI) for tooth loss with the Perfect POSA group as the reference was 3.19 (1.98–5.14) for the Decreased POSA group and 4.57 (1.97–10.62) for the Lost POSA group.

**Conclusions:** This study showed that decreased POSA accelerated tooth loss in the general urban population.

**Keywords:** Tooth loss, Occlusal support, Epidemiology, Gerodontology, Risk factor

Received 3 March 2020, Accepted 31 August 2020, Available online 12 November 2020

### 1. Introduction

A decrease in masticatory performance due to tooth loss is reported to accelerate changes in dietary habits [1], to affect arteriosclerosis and hypertension [2, 3], and to be associated with onset of cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, heart failure, and stroke, as well as with mortality [4]. Furthermore, particularly in older people who have more teeth missing, the stress brought on by poor outward appearance and decreased masticatory performance can cause social and environmental effects, provoking a deterioration in the quality of life (QOL) [5]. Identifying the risk factors that affect tooth loss is, therefore, a major issue for preventing not only systemic disease but also deterioration in QOL.

There have been various different investigations to date into the risk factors for tooth loss. The risk factors for tooth loss that have been reported include, not only oral disease such as periodontal status [6] and dental caries [7], but also systemic disease, lifestyle habits or societal factors, such as diabetes mellitus [8], osteoporosis [8], smoking habit [9,10], age [11], and educational background [12]. However, tooth loss is the result of these primary factors relating to each other in complex ways, and there are likely numerous factors that have yet to be clarified.

In addition to the factors mentioned above, a likely risk factor accelerating tooth loss is a decrease in occlusal support. It may be guessed that a decrease in occlusal support hastens tooth loss because the burden on the remaining teeth of the bite force becomes excessive [13], but to date there has been only a report of an investigation into the relationship between occlusal support and tooth loss, which was a study by Sato et al. [14]. They used Miyachi's Triangular Classification as a method for classifying occlusal support, and they found that tooth loss occurs most readily when the remaining number of maxillary and mandibular occlusal contacts is from 5 to 9 sites. No study has investigated the relationship between tooth loss and posterior occlusal support taking into account the effects of oral disease and lifestyle, which are risk factors for tooth loss. As well as Miyachi's Triangular Classification, occlusal support may be evaluated by the occlusal unit [15], which evaluates the total number of occlusal supports from the remaining teeth, and by the Eichner Index [16]. Of these, the Eichner Index is used with general clinical prostheses because it focuses on the evaluation of posterior occlusal support.

This study was a follow-up study of the general urban population in the 50s–70s age group that investigated the association between posterior occlusal support evaluated by the Eichner Index and tooth loss by statistical models that take into account the effects of lifestyle habits and periodontal disease.

\* Corresponding author at: Department of Prosthodontics, Gerodontology and Oral Rehabilitation, Osaka University Graduate School of Dentistry, 1-8 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

E-mail address: kosaka@dent.osaka-u.ac.jp (T. Kosaka).

RESEARCH ARTICLE

# Associations of equol-producing status with white matter lesion and amyloid- $\beta$ deposition in cognitively normal elderly Japanese

Akira Sekikawa<sup>1</sup> | Aya Higashiyama<sup>2</sup> | Brian J Lopresti<sup>3</sup> | Masafumi Ihara<sup>4</sup> | Howard Aizenstein<sup>5</sup> | Makoto Watanabe<sup>2</sup> | Yuefang Chang<sup>6</sup> | Chikage Kakuta<sup>4</sup> | Zheming Yu<sup>3</sup> | Chester Mathis<sup>3</sup> | Yoshihiro Kokubo<sup>2</sup> | William Klunk<sup>5,7</sup> | Oscar L. Lopez<sup>7</sup> | Lewis H. Kuller<sup>1</sup> | Yoshihiro Miyamoto<sup>2,8</sup> | Chendi Cui<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup> Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

<sup>3</sup> Department of Radiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>4</sup> Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

<sup>5</sup> Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>6</sup> Department of Neurological Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>7</sup> Department of Neurology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>8</sup> Open Innovation Center, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

## Correspondence

Akira Sekikawa, Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, 130 North Bellefield Avenue, Suite 336, Pittsburgh, PA, 15213, USA.  
E-mail: [akira@pitt.edu](mailto:akira@pitt.edu)

## Abstract

**Introduction:** Equol, a metabolite of a soy isoflavone transformed by the gut microbiome, is anti-oxidant and anti-amyloidogenic. We assessed the associations of equol with white matter lesion normalized to total brain volume (WML%) and amyloid beta ( $A\beta$ ) deposition.

**Methods:** From 2016 to 2018, 91 cognitively normal elderly Japanese aged 75 to 89 underwent brain magnetic resonance imaging and positron emission tomography using <sup>11</sup>C-Pittsburgh compound-B. Serum equol was measured using stored samples from 2008 to 2012. Equol producers were defined as individuals with serum levels >0. Producers were further divided into high (> the median) and low ( $\leq$  the median) producers.

**Results:** The median (interquartile range) WML% was 1.10 (0.59 to 1.61); 24.2% were  $A\beta$  positive, and 51% were equol producers. Equol-producing status (non-producers, low and high) was significantly inversely associated with WML%: 1.19, 0.89, and 0.58, respectively (trend  $P < .01$ ). Equol-producing status was not associated with  $A\beta$  status.

**Discussion:** A randomized-controlled trial of equol targeting WML volume is warranted.

## KEYWORDS

amyloid beta deposition, cognitively normal, epidemiology, equol, Japanese, Pittsburgh compound-B, soy isoflavones, white matter lesion

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2020 The Authors. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of Alzheimer's Association.

FULL TEXT LINKS



Odontology. 2020 Oct;108(4):715-722. doi: 10.1007/s10266-020-00501-3. Epub 2020 Mar 5.

# Periodical utilization of dental services is an effective breakthrough for declining masticatory performance: the Suita study

FOLLOW NCBI

Katsunori Fujii <sup>1</sup>, Takayuki Kosaka <sup>2</sup>, Yoko Hasegawa <sup>1</sup>, Momoyo Kida <sup>2</sup>, Sakae Hashimoto <sup>2</sup>, Shuri Fushida <sup>2</sup>, Takashi Nokubi <sup>3</sup>, Yoshihiro Kokubo <sup>4</sup>, Makoto Watanabe <sup>4</sup>, Aya Higashiyama <sup>4</sup>, Yoshihiro Miyamoto <sup>4</sup>, Kazunori Ikebe <sup>2</sup>, Takahiro Ono <sup>5 6</sup>



Affiliations

PMID: 32140950 DOI: [10.1007/s10266-020-00501-3](https://doi.org/10.1007/s10266-020-00501-3)

## Abstract

Masticatory performance of subjects from a general urban population was examined by measurement at baseline and again at follow-up, to clarify whether periodical utilization of dental services (PUDS) is effective in maintaining masticatory performance. Subjects comprised 1010 people (414 males, 596 females; mean age at baseline, 65.7 ± 7.8 years) who participated in the Suita study with dental checkups at both baseline and follow-up (mean follow-up, 5.2 ± 1.5 years). Number of functional teeth, occlusal support, periodontal status, masticatory performance, maximum bite force, and salivary flow rate were surveyed. Subjects were divided into a with-PUDS group (n = 430), who responded at both baseline and follow-up that they regularly utilized dental services, and a without-PUDS group (n = 580), who responded otherwise. To evaluate longitudinal changes in masticatory performance over the study period, the rate of masticatory performance change was calculated by dividing the difference in masticatory performance between follow-up and baseline by the masticatory performance at baseline. The relationship between the presence of PUDS and the rate of masticatory performance change was investigated by multiple linear regression analysis. Analysis was performed using a model with number of functional teeth as an independent variable (number of functional teeth model), and a model with occlusal support as an independent variable (occlusal support model). Multiple linear regression analysis identified PUDS as significantly associated with the rate of masticatory performance change in both the number of functional teeth model and the occlusal support model. PUDS is likely to prove effective in ameliorating reductions in masticatory performance over time.

**Keywords:** Dental services; Epidemiology; Gerodontology; Mastication; Statistical model.

## LinkOut – more resources

Full Text Sources

[Springer](#)

Follow NLM

National Library of  
Medicine  
8600 Rockville Pike  
Bethesda, MD 20894

Copyright  
FOIA  
Privacy

Help  
Accessibility  
Careers

NLM NIH HHS USA.gov

# Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan

Michikazu Nakai<sup>1</sup>, Makoto Watanabe<sup>2</sup>, Yoshihiro Kokubo<sup>2</sup>, Kunihiro Nishimura<sup>3</sup>, Aya Higashiyama<sup>2,3</sup>, Misa Takegami<sup>3</sup>, Yoko M Nakao<sup>2,3</sup>, Tomonori Okamura<sup>4</sup> and Yoshihiro Miyamoto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Cerebral and Cardiovascular Disease Information, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

<sup>2</sup>Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

<sup>3</sup>Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

<sup>4</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Aim:** To construct a risk prediction model for cardiovascular disease (CVD) based on the Suita study, an urban Japanese cohort study, and compare its accuracy against the Framingham CVD risk score (FRS) model.

**Methods:** After excluding participants with missing data or those who lost to follow-up, this study consisted of 3,080 men and 3,470 women participants aged 30–79 years without CVD at baseline in 1989–1999. The main outcome of this study was incidence of CVD, defined as the incidence of stroke or coronary heart disease. Multi-variable Cox proportional hazards models with stepwise selection were used to develop the prediction model. To assess model performance, concordance statistics (C-statistics) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated using a bootstrap procedure. A calibration test was also conducted.

**Results:** During a median follow-up period of 16.9 years, 351 men and 241 women developed CVD. We formulated risk models with and without electrocardiogram (ECG) data that included age, sex, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, diabetes mellitus, smoking, and urinary protein as risk factors. The C-statistics of the Suita CVD risk models with ECG data (0.782; 95% CI, 0.766–0.799) and without ECG data (0.781; 95% CI, 0.765–0.797) were significantly higher than that of the FRS model (0.768; 95% CI, 0.750–0.785).

**Conclusions:** The Suita CVD risk model is feasible to use and improves predictability of the incidence of CVD relative to the FRS model in Japan.

**Key words:** Cohort studies, Risk score model, Stroke, Coronary heart disease

## Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) continue to be the leading causes of mortality worldwide<sup>1, 2</sup>. CVD prevention is one of the most urgent concerns to be addressed. One aspect of CVD prevention is to identify individuals with higher risk for CVDs and manage their risk factors appropriately. Accordingly, many risk prediction tools for CVD components have been developed, such as the Framingham CVD risk score

(FRS) model<sup>3</sup> and the Suita score model for coronary heart diseases (CHDs)<sup>4</sup>. However, it is usually not convenient for physicians to calculate risks separately by component and integrate them.

Recently, several risk prediction tools for multiple CVDs (CHDs and strokes) that are simple to use have been developed. However, such risk prediction tools for multiple CVDs depend on the proportion of CVD components. In other words, most of these risk prediction tools are based mainly on data from West-

Address for correspondence: Michikazu Nakai, Center for Cerebral and Cardiovascular Disease Information, National Cerebral and Cardiovascular Center, 6-1 shinmachi kishibe, Suita-city, Osaka, JAPAN 564-8565 E-mail: nakai.michikazu@ncvc.go.jp

Received: January 23, 2019 Accepted for publication: December 19, 2019

Copyright©2020 Japan Atherosclerosis Society

This article is distributed under the terms of the latest version of CC BY-NC-SA defined by the Creative Commons Attribution License.

## 論文の要約

### Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings

Am J Med DOI:10.1016/j.amjmed.2020.09.043

#### 胎内被爆者の老年期の認知機能

山田美智子, 加藤直広, 喜多村紘子, 石原佳代子, 飛田あゆみ

背景：放射線影響研究所の成人健康調査では広島、長崎で2年毎の健診により被爆者とその対照を追跡調査している。その中には約1000人の母親の胎内で被曝した被爆者とその対照が含まれており、1978年から継続して追跡されている。胎内被爆者では小児期に知的障害を含む小児期の様々な認知機能検査で放射線の有害な影響が報告されている。胎内で放射線に被曝した集団の長期追跡は限られており、老年期の認知機能を評価した報告はほとんどない。

方法：胎内被爆者と対照からなる303人に対し、2011–2015年に **Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)**を用いたインタビューによる認知機能検査を実施した。調査時の年齢は65–70歳であった。対象者には小児期に著しい認知機能障害を示した者は含まれていなかった。対象者の約11%が線量250mGy以上に被曝していた。自己申告による認知症既往を調べ、また認知機能と放射線量の関連について人口動態的要因を調整して回帰分析により評価した。

結果：検査時に認知症の既往を認めたものはいなかった。全体としても妊娠週齢別でも、認知機能に有意な放射線の影響を認めなかった。年齢分布が狭い範囲に限られており、認知機能に対する年齢の影響は有意でなかった。男女別に解析すると男性で広島在住者の認知機能が長崎在住者に比べて高かった。教育レベルが高いと認知機能は有意に高かったが、教育レベルは放射線線量に関連していなかった。

結語：胎内で原爆による放射線に被曝したが、小児期に著しい認知機能低下を認めず、65–70歳に達した者では老年期の認知機能への有意な放射線影響は認めなかった。この研究のリミテーションは健診参加者のみに基づく調査結果であり、サンプル数が少ない事である。この結果を胎内での医療被曝や職業被曝を含めて一般化するには不確定要素が含まれている。胎内で放射線に被曝した他の集団における多様なエンドポイントを用いて、さらに研究する必要がある。

# Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population

Masato Furuhashi<sup>1,2\*</sup> , Masayuki Koyama<sup>1,3</sup>, Yukimura Higashiura<sup>1</sup>, Takayo Murase<sup>4</sup>, Takashi Nakamura<sup>4</sup>, Megumi Matsumoto<sup>1</sup>, Akiko Sakai<sup>1</sup>, Hirofumi Ohnishi<sup>1,3</sup>, Marenao Tanaka<sup>1</sup>, Shigeyuki Saitoh<sup>1,5</sup>, Norihito Moniwa<sup>1</sup>, Kazuaki Shimamoto<sup>6</sup>, Tetsuji Miura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan, <sup>2</sup>Department of General Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan, <sup>3</sup>Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan, <sup>4</sup>Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd, Mie, Japan, <sup>5</sup>Division of Medical and Behavioral Subjects, Department of Nursing, Sapporo Medical University School of Health Sciences, Sapporo, Japan, and <sup>6</sup>Japan Health Care College, Sapporo, Japan

## Keywords

Purine metabolism, Salvage pathway, Xanthine oxidoreductase

## \*Correspondence

Masato Furuhashi  
Tel.: +81-11-611-2111  
Fax: +81-11-644-7958  
E-mail address:  
furuhashi@sapmed.ac.jp

*J Diabetes Investig* 2020; 11: 878–887

doi:10.1111/jdi.13207

## ABSTRACT

**Aims/Introduction:** Uric acid is synthesized by oxidation of hypoxanthine and xanthine using a catalyzing enzyme, xanthine oxidoreductase (XOR), which can be a source of reactive oxygen species. Plasma XOR activity is a metabolic biomarker associated with obesity, hyperuricemia, liver dysfunction and insulin resistance. However, it has recently been reported that XOR activity in fat tissue is low in humans, unlike in rodents, and that hypoxanthine is secreted from human fat tissue.

**Materials and Methods:** The associations of obesity with hypoxanthine, xanthine and plasma XOR activity were investigated in 484 participants (men/women: 224/260) of the Tanno-Sobetsu Study.

**Results:** Levels of hypoxanthine, xanthine and plasma XOR activity were significantly higher in men than in women. In 59 participants with hyperuricemia, 11 (men/women: 11/0) participants were being treated with an XOR inhibitor and had a significantly higher level of xanthine, but not hypoxanthine, than that in participants without treatment. In all of the participants, hypoxanthine concentration in smokers was significantly higher than that in non-smokers. Stepwise and multivariate regression analyses showed that body mass index, smoking habit and xanthine were independent predictors of hypoxanthine after adjustment of age, sex and use of antihyperuricemic drugs. Whereas, alanine transaminase, hypoxanthine and plasma XOR activity were independent predictors for xanthine, and alanine transaminase, triglycerides and xanthine were independent predictors for plasma XOR activity.

**Conclusions:** The concentration of hypoxanthine, but not that of xanthine, is independently associated with obesity and smoking habit, indicating differential regulation of hypoxanthine and xanthine in a general population.

## INTRODUCTION

Hyperuricemia is closely associated with obesity and metabolic disturbances, such as insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular diseases<sup>1–3</sup>. In the purine metabolism pathway, uric acid is synthesized by oxidation of hypoxanthine and xanthine using a catalyzing enzyme, xanthine oxidoreductase (XOR)<sup>4</sup>. XOR is inducted as xanthine dehydrogenase, which catalyzes the reduction of oxidized nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) to reduced nicotinamide adenine

dinucleotide (NADH), and is post-translationally converted to xanthine oxidase, which produces hydrogen peroxide and superoxide by using oxygen<sup>4</sup>. Therefore, XOR can be an important source of reactive oxygen species, and it contributes to the development of oxidative stress-associated tissue disturbances<sup>5</sup>.

Plasma hypoxanthine is an extracellular molecule that reflects intracellular energy metabolism<sup>6</sup>, leading to a marker of hypoxia in tissue<sup>7,8</sup> and free radical formation after reperfusion<sup>9</sup>. Therefore, plasma hypoxanthine is used as a tool for the diagnosis of hypoxia-related diseases, including cardiovascular disease, respiratory disease and hemolytic disorders<sup>10</sup>. Hypoxanthine is

Received 18 September 2019; revised 15 December 2019; accepted 2 January 2020



OPEN

## Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study

Norie Saito<sup>1,2,8</sup>, Masato Furuhashi<sup>1,8</sup>✉, Masayuki Koyama<sup>1,3</sup>, Yukimura Higashiura<sup>1</sup>, Hiroshi Akasaka<sup>4</sup>, Marenao Tanaka<sup>1</sup>, Norihito Moniwa<sup>1</sup>, Hirofumi Ohnishi<sup>1,3</sup>, Shigeyuki Saitoh<sup>1,5</sup>, Nobuyuki Ura<sup>6</sup>, Kazuaki Shimamoto<sup>7</sup> & Tetsuji Miura<sup>1</sup>

Fatty acid-binding protein 4 (FABP4) is secreted from adipose tissue and acts as an adipokine, and an elevated circulating FABP4 level is associated with metabolic disorders and atherosclerosis. However, little is known about the causal link between circulating FABP4 level and mortality in a general population. We investigated the relationship between FABP4 concentration and mortality including cardiovascular death during a 12-year period in subjects of the Tanno-Sobetsu Study, a population-based cohort (n = 721, male/female: 302/419). FABP4 concentration at baseline was significantly higher in female subjects than in male subjects. All-cause death occurred in 123 (male/female: 74/49) subjects, and 34 (male/female: 20/14) and 42 (male/female: 26/16) subjects died of cardiovascular events and cancer, respectively. When divided into 3 groups according to tertiles of FABP4 level at baseline by sex (T1–T3), Kaplan–Meier survival curves showed that there were significant differences in rates of all-cause death and cardiovascular death, but not cancer death, among the groups. Multivariable Cox proportional hazard model analysis with a restricted cubic spline showed that hazard ratio (HR) for cardiovascular death, but not that for all-cause death, significantly increased with a higher FABP4 level at baseline after adjustment of age and sex. The risk of cardiovascular death after adjustment of age, sex, body mass index and levels of brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein in the 3rd tertile (T3) group (HR: 4.96, 95% confidence interval: 1.20–22.3) was significantly higher than that in the 1st tertile (T1) group as the reference. In conclusion, elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population.

Fatty acid-binding proteins (FABPs), about 14–15-kDa cytosolic proteins, can bind long-chain fatty acids<sup>1</sup> and have been proposed to facilitate the transport of lipids to specific organelles in the cell<sup>1</sup>. Among FABPs, fatty acid-binding protein 4 (FABP4), also known as adipocyte P2 (aP2) or adipocyte FABP (A-FABP), is expressed in adipose tissue including adipocytes and macrophages<sup>1,2</sup>. Previous studies using animal models showed that FABP4 contributes to the development of metabolic disorders and cardiovascular disease in communication with metabolic and inflammatory pathways in adipocytes and macrophages<sup>3–5</sup>. We previously showed in experimental models that inhibition of FABP4 by a small molecule might be a novel therapeutic strategy against insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis<sup>6</sup>. In a human study, subjects with a genetic variation of the FABP4 locus (T-87C) were shown to have a decrease in FABP4 expression in adipose tissue and beneficial effects on cardiovascular and metabolic health<sup>7</sup>.

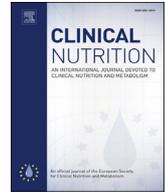
<sup>1</sup>Department of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan. <sup>2</sup>Department of Cardiology, Kushiro Kojinkai Memorial Hospital, Kushiro, Japan. <sup>3</sup>Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan. <sup>4</sup>Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University, Suita, Japan. <sup>5</sup>Department of Nursing, Division of Medical and Behavioral Subjects, Sapporo Medical University School of Health Sciences, Sapporo, Japan. <sup>6</sup>Sapporo Nishimaruyama Hospital, Sapporo, Japan. <sup>7</sup>Japan Health Care College, Sapporo, Japan. <sup>8</sup>These authors contributed equally: Norie Saito and Masato Furuhashi. ✉email: furuhashi@sapmed.ac.jp



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

## Changes in a specific dietary pattern and incident dementia: A prospective cohort study

Yukai Lu, Sanae Matsuyama, Yumi Sugawara\*, Toshimasa Sone, Ichiro Tsuji

Division of Epidemiology, Department of Health Informatics and Public Health, School of Public Health, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 September 2020

Accepted 26 November 2020

## Keywords:

Japanese diet

Dietary pattern

Diet

Dementia

Cognition

Prospective cohort study

## SUMMARY

**Background & aims:** Previous studies have reported that the Japanese diet is associated with a lower risk of dementia; however, whether changes in adherence to the Japanese diet affects incident dementia remains unknown. We aimed to evaluate the association between long-term changes in adherence to the Japanese diet and risk of incident dementia among older Japanese individuals.

**Methods:** We collected dietary information from community-dwelling older individuals living in Ohsaki city, Japan using a validated 39-item food frequency questionnaire in 1994 and 2006. Adherence to the Japanese diet was assessed using the 8-item Japanese Diet Index (JDI8) score (range: 0 to 8 points). Changes in adherence to the Japanese diet were defined as changes in the JDI8 score from 1994 to 2006. Next, the participants were classified into five groups: great decrease, moderate decrease, no changes [ref.], moderate increase, or great increase. Then, 3146 Japanese adults aged  $\geq 65$  years in 2006 were followed-up for 5.7 years. Incident dementia was retrieved from the long-term care insurance database. The Cox proportional hazards model was used to estimate multivariable-adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for incident dementia.

**Results:** During 14,336 person-years of follow up, 231 cases of dementia were ascertained. Compared with no changes in the JDI8 score, the multivariable-adjusted HRs (95% CIs) were 1.72 (1.13, 2.62) for great decrease, 1.10 (0.73, 1.66) for moderate decrease, 0.82 (0.54, 1.25) for moderate increase, and 0.62 (0.38, 1.02) for great increase ( $p$ -trend  $< 0.0001$ ).

**Conclusions:** An increase in adherence to the Japanese diet was associated with a reduced risk of incident dementia, whereas a decrease in adherence was associated with an elevated risk among older Japanese individuals.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### 1. Introduction

Globally, it is estimated that over 50 million people were living with dementia in 2019, and this number could increase to 152 million by 2050 [1]. Due to the lack of effective treatment for dementia and the tremendous cost of dementia care, prevention is an

urgent priority in terms of both reducing the incidence and slowing down the progression of dementia.

Diet is an important lifestyle factor that can modify the risk of dementia [2]. Some individual nutrients or food groups have been reported to be associated with a lower risk of dementia, but stronger evidence exists for healthy dietary patterns that may have complex interactions among multiple components [3]. A recent review indicated that greater adherence to healthy dietary patterns, such as the Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diets, are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease [4]. Moreover, great attention has recently been given to other population-specific dietary patterns such as the Japanese diet, which is mainly characterized by a high consumption of soybean products, fish, seaweed, vegetables, and green tea [5–7]. Based on a

**Abbreviations:** ANOVA, analysis of variance; CI, confidence interval; DASH diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension diet; MIND diet, Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet; DOP, doctor's opinion paper; DR, dietary record; FFQ, food frequency questionnaire; HR, hazard ratio; JDI8, 8-item Japanese diet index; LTCL, long-term care insurance; MI, myocardial infarction; RCS, restricted cubic spline; SD, standard deviation.

\* Corresponding author. 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan. Fax: +81 22 717 8125.

E-mail address: [yumi1717@med.tohoku.ac.jp](mailto:yumi1717@med.tohoku.ac.jp) (Y. Sugawara).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.036>

0261-5614/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Association between Long-term Weight Change since Midlife and Risk of Incident Disabling Dementia among Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study

Yukai Lu, Yumi Sugawara, Sanae Matsuyama, Ichiro Tsuji

[+ Author information](#)Keywords: [weight loss](#), [weight change](#), [dementia](#), [cognition](#), [prospective cohort study](#)[JOURNALS](#) [OPEN ACCESS](#) [ADVANCE ONLINE PUBLICATION](#)

Article ID: JE20200260

[DOI](#) <https://doi.org/10.2188/jea.JE20200260>[+ Details](#)

### Article overview

- Abstract
- References (39)
- [Information related to the author](#)

### Share



### Abstract

**Background:** Both weight loss and cognitive impairment are common in late-life, but it remains unknown whether weight change is associated with risk of incident dementia among elderly Japanese. Our study aimed to investigate the association between long-term weight change since midlife and risk of incident disabling dementia using a community-based cohort study of elderly Japanese.

**Methods:** In 2006, we conducted a cohort study of 6,672 disability-free Japanese adults aged  $\geq 65$  years. In both 1994 and 2006, the participants reported their weight using a self-reported questionnaire. Based on weight obtained at these two time points, participants were classified into: stable weight ( $-1.4 - +1.4$ kg), weight gain ( $\geq +1.5$ kg), and weight loss of  $-2.4 - -1.5$ kg,  $-3.4 - -2.5$ kg,  $-4.4 - -3.5$ kg,  $-5.4 - -4.5$ kg, and  $\leq -5.5$ kg. Incident disabling dementia was retrieved from the public Long-term Care Insurance database. Participants were followed-up for 5.7 years (between April 2007 and November 2012). Cox proportional hazards model was used to estimate multivariable-adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for incident disabling dementia.

**Results:** During 32,865 person-years of follow-up, 564 participants were ascertained as having incident disabling dementia. Compared with stable weight, the multivariable-adjusted HRs (95% CIs) were 0.97 (0.70, 1.34) for weight loss of  $-2.4 - -1.5$ kg, 0.98 (0.70, 1.38) for  $-3.4 - -2.5$ kg, 1.28 (0.91, 1.81) for  $-4.4 - -3.5$ kg, 1.27 (0.92, 1.77) for  $-5.4 - -4.5$ kg, and 1.64 (1.29, 2.09) for  $\leq -5.5$ kg.

**Conclusion:** Our study suggested that a  $\leq -3.5$ kg weight loss over 12 years might be associated with higher risk of incident disabling dementia among elderly Japanese.

[Download PDF \(1858K\)](#)

### Download Meta

[RIS](#)  
(compatible with EndNote, Reference Manager, ProCite, RefWorks)

[BIB TEX](#)  
(compatible with BibDesk, LaTeX)

[Text](#)[How to download Meta](#)

### Contact us

### Favorites & Alerts

- [☆ Add to favorites](#)
- [☆ Additional info alert](#)
- [☆ Citation alert](#)
- [☆ Authentication alert](#)

[Related articles >](#)

### Altmetrics

[See more details](#)[Tweeted by 4](#)

### Recently visited articles

*Clinical and Experimental Hypertension*. 2020;42:685-691.

## **Comparison of nocturnal blood pressure based on home versus ambulatory blood pressure measurement: the Ohasama Study.**

Keiko Hosohata, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

### **Abstract**

**Objectives:** The nocturnal blood pressure (BP) is a strong predictor of hypertensive target organ damage including that in cardiovascular diseases. The use of ambulatory BP (ABP) monitoring has enabled the evaluation of nocturnal BP and detection of non-dippers. This study compared nocturnal BP values, nocturnal decline in BP, and the prevalence of non-dippers based on ABP and home BP (HBP) measurements in a general population.

**Methods:** Data on HBP measured with HEM 747-IC-N (Omron Healthcare Co., Ltd.) and 24-hour ABP measured with ABPM-630 (Nippon Colin) were obtained from fifty-five participants aged  $\geq 20$  years (mean age: 65.1 years, 78.2% women). To exclude a systematic difference between the two methods, we conducted a validation study for HBP and ABP in another population that consisted of hypertensive outpatients (mean age: 65.4 years, 53.4% women).

**Results:** After adjusting for the systematic difference in BP between the two methods calculated in the validation study (3.9 mmHg for systolic and 3.0 mmHg for diastolic), morning and daytime (average of morning and evening) HBP were significantly lower than morning (average of 2 h after waking) and daytime (average of being awake) ABP, respectively. No significant difference was found in nocturnal BP between HBP and ABP monitoring regardless of the quality of sleep during nocturnal HBP measurement. Agreement between HBP and ABP in the detection of non-dippers was low mainly due to the difference in daytime BP values.

**Conclusion:** HBP monitoring may be a reliable alternative to ABP for the assessment of nocturnal BP.

*Journal of Hypertens.* 2020;38:1286-1292.

## **Do estimated 24-h pulse pressure components affect outcome? : the Ohasama study.**

Michael Bursztyn, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Benjamin Gavish, Takayoshi Ohkubo.

### **Abstract**

**Objective:** Twenty-four-hour ambulatory pulse pressure (PP) is a powerful predictor of outcome. We attempted to apply the recently described PP components, an elastic (eIPP), and systolic stiffening (stPP) components from 24-h ambulatory blood pressure (BP) monitoring (AMBP), and examine their influence on outcome in the Ohasama study population.

**Design and methods:** Included were participants of the Ohasama study without history of cardiovascular disease (CVD), who were followed-up for total and CVD mortality, and for stroke morbidity. The PP components were derived from 24-h SBP and DBP using a model based on the nonlinear pressure--volume relationship in arteries expressing pressure stiffness relationship. Outcome predictive power was estimated by Cox regression models; hazard ratio with 95% confidence interval (CI), applied to eIPP, and stPP, adjusted for age, sex, BMI, smoking, alcohol drinking, diabetes mellitus, total cholesterol, antihypertensive treatment, and mean arterial pressure (MAP), whenever appropriate.

**Results:** Of 1745 participants (age  $61.4 \pm 11.6$ , 65% women), 580 died, 212 of CVD, and 290 experienced a stroke during 17 follow-up years. PP was strongly correlated with eIPP ( $r = 0.89$ ) and less so with stPP ( $r = 0.58$ ), and the correlation between the two components was weak ( $r = 0.15$ ). After the adjustment, hazard ratio of PP per 1 SD increment for total mortality, CVD mortality, and stroke morbidity were 1.095 (95% CI 0.973-1.232), 1.207 (1.000-1.456), and 0.983 (0.829-1.166), respectively.

Corresponding hazard ratios and 95% CIs were nonsignificant for eIPP, and stPP. However, among participants with median pulse rate 68.5 bpm or less (median,  $n = 872$ ), total (327 deaths) and CVD (131 deaths) mortality were predicted by eIPP (per 1 SD increment), hazard ratio 1.231 (95% CI, 1.082-1.401), and 1.294 (95% CI, 1.069-1.566), respectively. In the subgroup of treated participants with hypertension and pulse rate 68.5 or less bpm ( $n = 309$ ), total (177 deaths) and CVD (77 deaths) mortality were predicted by eIPP, hazard ratio of 1.357 (95% CI, 1.131-1.628), and 1.417 (95% CI, 1.092-1.839), respectively. Stroke morbidity was not predicted by either PP or the PP components.

**Conclusion:** In a rural Japanese population, ePP but not stPP was predictive of total and CVD mortality even when adjusted for MAP and conventional risk factors in the subpopulation with slower pulse rate. This was mostly among the treated hypertensive patients.

*Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2020;252:269-279.

## **Blood pressure phenotypes defined by ambulatory blood pressure monitoring and carotid artery changes in community-dwelling older Japanese adults: the Ohasama study.**

Ayami Fujita, Azusa Hara, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Michihiro Satoh, Kaori Asakura, Yoriko Shintani, Shinya Uchida, Yuko Takatsuji, Takahisa Murakami, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Ryusuke Inoue, Kyoko Nomura, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Seiko Miyazaki, Yutaka Imai and Takayoshi Ohkubo.

### **Abstract**

White coat hypertension is defined as elevated blood pressure in the office, but a normal blood pressure out-of-office, whereas masked hypertension is defined as elevated blood pressure in the office, but normal out-of-office blood pressure. The objective was to investigate the associations between these blood pressure phenotypes and carotid artery changes. Conventional blood pressure, ambulatory blood pressure, and carotid ultrasonography were evaluated in 851 Ohasama residents (31.8% men; mean age 66.3 years). The blood pressure phenotypes were defined by the ordinary thresholds (140/90 mmHg for conventional blood pressure, 135/85 mmHg for daytime blood pressure) and then by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) thresholds for hypertension (130/80 mmHg for both conventional and daytime blood pressure), irrespective of antihypertensive medication treatment status. Blood pressure phenotypes were linearly associated with the mean intima-media thickness of the carotid artery in ascending order for sustained normal blood pressure, white coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension according to the ordinary thresholds and the 2017 ACC/AHA thresholds (both linear trends  $P < 0.0001$ ) after adjustments for possible confounding factors. The odds ratios for the presence of carotid plaques showed similar linear trends with the blood pressure phenotypes according to the 2017 ACC/AHA thresholds (linear trend  $P < 0.0191$ ). In conclusion, there was a close relationship between blood pressure phenotypes and carotid artery changes, suggesting that blood pressure phenotypes as defined by ambulatory blood pressure are potentially useful for risk stratification of carotid artery changes in the Japanese general population.

# Health status of workers approximately 60 years of age and the risk of early death after compulsory retirement: A cohort study

Masaru Sakurai<sup>1,2</sup>  | Masao Ishizaki<sup>1,2</sup> | Katsuyuki Miura<sup>3</sup> | Motoko Nakashima<sup>4</sup> | Yuko Morikawa<sup>5</sup> | Teruhiko Kido<sup>6</sup> | Yuchi Naruse<sup>7</sup> | Kazuhiro Nogawa<sup>8</sup> | Yasushi Suwazono<sup>8</sup> | Koji Nogawa<sup>8</sup> | Hideaki Nakagawa<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Environmental Medicine, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

<sup>2</sup>Health Evaluation Center, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

<sup>3</sup>Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

<sup>4</sup>Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Komatsu University, Komatsu, Japan

<sup>5</sup>School of Nursing, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

<sup>6</sup>School of Health Sciences, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

<sup>7</sup>YKK Healthcare Center, Kurobe, Japan

<sup>8</sup>Department of Occupation and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>9</sup>Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

## Correspondence

Masaru Sakurai, Department of Social and Environmental Medicine, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan.

Email: m-sakura@kanazawa-med.ac.jp

## Funding information

Japan Society for the Promotion of Science, Grant/Award Number: JP16K09110 and JP18K10092; Ministry of Health, Labor and Welfare, Grant/Award Number: H17-Kenkou-007, H18-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-012, H19-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-012, H20-Junkankitou [Seishuu]-Ippan 013, H23-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-005, H26-Junkankitou [Seisaku]-Ippan-001, H28-Junkankitou-Ippan-003 and H29-Junkankitou-Ippan-003

## Abstract

**Objectives:** The increasing number of working elderly people has enhanced the importance of workplace health promotion activities. We investigated the association between the health status of workers approximately 60 years of age and the risk of all-cause mortality after compulsory retirement in Japan.

**Methods:** The 2026 participants (1299 males and 727 females) had retired from a metal-products factory at  $\geq 60$  years of age. Baseline health examinations were conducted at 60 years of age and included questions about medical history and lifestyle factors; the participants also underwent a physical examination. The participants were followed up annually by mail for an average of 7.4 years. The association between health status at age 60 years and the risk of all-cause mortality was assessed by Cox proportional hazards regression analysis.

**Results:** During the study, 71 deaths were reported. The age- and sex-adjusted hazard ratio (HR [95% confidence interval]) for all-cause mortality was higher for males (HR, 3.41 [1.73-6.69]) compared with females, participants with a low body mass index ( $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ; HR 3.84 [1.91-7.73]) compared with normal body weight, smokers (HR, 2.63 [1.51-4.58]) compared with nonsmokers, and those with three or more of four metabolic abnormalities (obesity, high blood pressure, dyslipidemia, and glucose intolerance) (HR 2.29 [1.04-5.02]) compared with no metabolic abnormalities. The associations were unaffected by adjustment for these factors.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 The Authors. *Journal of Occupational Health* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of The Japan Society for Occupational Health

公表論文要約

## 退職時の健康状況と退職後早期死亡との関連

Health status of workers approximately 60 years of age and the risk of early death after compulsory retirement: a cohort study. J Occup Health 62 (1):e12088, 2020.

Sakurai M, Ishizaki M, Miura K, Nakashima M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H.

**目的：**高齢労働者の増加にともない、高齢者を対象とした健康管理の重要性が増している。しかし、これまでの退職後年齢の対象者における職域での健康管理のエビデンスはほとんどない。そこで、職域退職者集団の健康状態の追跡研究の結果から、在職中60歳前後の健康状態と退職後早期死亡の関連を明らかにした。

**方法：**金属製品製造業事業所の定年退職者2,026人の退職前60歳前後の健康診断の結果を収集した。また、年1回郵送による質問票調査を実施し、健康状態を把握した。質問票調査における家族からの回答や、退職者組織の物故会員情報から死亡を把握した。比例ハザードモデルを用いて健診時の各種情報と総死亡との関連を評価した。

**結果：**退職後より平均7.4年間追跡し、71名の死亡を確認した。男性、[女性に対してハザード比(95%信頼区間) 3.41 (1.73-6.69)]、BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup>未満のやせているもの[正常体重者に対して 3.84 (1.91-7.73)]、喫煙者[非喫煙者に対して 2.63 (1.51-4.58)]、代謝異常集積者[肥満、血圧高値、脂質異常症、耐糖能異常を3つ以上有する者 2.29 (1.04-5.02)]で早期死亡リスクが有意に高かった。

**結語：**高齢労働者において、低体重、喫煙、メタボリックシンドロームが、退職後早期死亡のリスクであり、在職中の高齢者の健康管理においては適正体重の維持、禁煙、メタボリックシンドロームの予防が重要であることが示唆された。

## Sex differences in the influence of elevated serum uric acid levels for cardiovascular risk in the general population with normal renal function

Yuki MATSUURA<sup>1)</sup>, Fumitaka TANAKA<sup>1)</sup>, Toshie SEGAWA<sup>2)</sup>,  
Kozo TANNO<sup>3)</sup>, Kiyomi SAKATA<sup>3)</sup>, Masaki OHSAWA<sup>4)</sup>, Shinichi OMAMA<sup>5)</sup>,  
Kuniaki OGASAWARA<sup>6)</sup>, Koichi ASAHI<sup>1)</sup> and Motoyuki NAKAMURA<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Iwate Medical University, Yahaba, Japan

<sup>2)</sup> Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,  
Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Iwate Medical University, Yahaba, Japan

<sup>3)</sup> Department of Hygiene and Preventive Medicine,  
School of Medicine, Iwate Medical University, Yahaba, Japan

<sup>4)</sup> Department of Internal Medicine, Morioka Tsunagi Onsen Hospital

<sup>5)</sup> Emergency and Critical Care Center, School of Medicine,  
Iwate Medical University, Yahaba, Japan

<sup>6)</sup> Department of Neurosurgery, School of Medicine,  
Iwate Medical University, Yahaba, Japan

<sup>7)</sup> Professor Emeritus, School of Medicine,  
Iwate Medical University, Yahaba, Japan

*(Received on January 20, 2020 & Accepted on February 13, 2020)*

### Abstract

The role of serum uric acid (SUA) as an independent predictor of cardiovascular events (CVEs) is uncertain, as previous studies may not have sufficiently accounted for risk factors that are strongly related to the SUA level, such as chronic kidney disease (CKD). We examined the association between the SUA level and the incidence of CVEs in each gender without CKD. Baseline data, including the SUA level, estimated glomerular filtration rate, and urinary albumin/creatinine ratio were determined in participants from a community-based population. After the exclusion of CKD, the subjects were stratified into sex-specific quartiles of SUA (n

= 15,036). A Cox regression analysis was performed to examine the sex-specific relationship between the baseline SUA level and the onset of CVEs. During a mean follow-up period of 8.8 years, there were 611 CVEs (304 in men, 307 in women). After adjusting for traditional risk factors, the hazard ratio for the onset of CVEs did not differ among the quartiles in men. In contrast, in women, a significant trend was observed. In the Japanese general population without CKD, moderately elevated SUA level is considered an independent risk factor for the onset of CVEs in women but not in men.

*Key words* : serum uric acid, chronic kidney disease,  
cardiovascular disease, risk factor, women

Corresponding author: Yuki Matsuura  
afirhcp1214@yahoo.co.jp

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Poor self-rated health predicts the incidence of functional disability in elderly community dwellers in Japan: a prospective cohort study

Shuko Takahashi<sup>1,2,3\*</sup> , Kozo Tanno<sup>4</sup>, Yuki Yonekura<sup>5</sup>, Masaki Ohsawa<sup>6</sup>, Toru Kuribayashi<sup>7</sup>, Yasuhiro Ishibashi<sup>8</sup>, Shinichi Omama<sup>9</sup>, Fumitaka Tanaka<sup>10</sup>, Ryohei Sasaki<sup>4</sup>, Megumi Tsubota-Utsugi<sup>4</sup>, Eri Takusari<sup>4</sup>, Makoto Koshiyama<sup>11</sup>, Toshiyuki Onoda<sup>12</sup>, Kiyomi Sakata<sup>4</sup>, Kazuyoshi Itai<sup>13</sup>, Akira Okayama<sup>14</sup> and on behalf of the Iwate KENCO study group

## Abstract

**Background:** Although previous large population studies showed elderly with poor self-rated health (SRH) to be at a high risk of functional disability in Western countries, there have been few studies in which the association between SRH and functional disability was investigated in Japanese community dwellers. The association between SRH and functional disability, defined as certification of the long-term care insurance (LTCI) system, in Japanese elderly community dwellers was examined in this study.

**Methods:** A total of 10,690 individuals (39.5% men, mean age of 71.4 years) who were 65 years of age or more who did not have a history of cardiovascular disease or LTCI certification were followed in this prospective study for 10.5 years. SRH was classified into four categories: good, rather good, neither good nor poor, and poor. A Cox proportional-hazards model was used to determine the hazard ratios (HRs) for the incidence of functional disability among the SRH groups for each sex.

**Results:** The number of individuals with functional disability was 3377. Men who rated poor for SRH scored significantly higher for functional disability (HR [95% confidence interval]: poor = 1.74 [1.42, 2.14]) while women who rated rather good, neither good nor poor, and poor scored significantly higher for functional disability (rather good = 1.12 [1.00, 1.25], neither good nor poor = 1.29 [1.13, 1.48], poor = 1.92 [1.65, 2.24]; p for trend < 0.001 in both sexes).

**Conclusion:** Self-rated health, therefore, might be a useful predictor of functional disability in elderly people.

**Keywords:** Aged, Japan, Long-term care insurance, Subjective health, Functional disability, Self-rated health

## Background

It has been reported that poor self-rated health (SRH) is an indication of underlying physical and mental abnormalities that are often difficult to detect through other measures of health such as body weight and blood pressure [1]. Previous studies have shown that poor SRH is associated with mortality [2], morbidity (e.g.,

\* Correspondence: [shutakahashi-iwt@umin.ac.jp](mailto:shutakahashi-iwt@umin.ac.jp)

<sup>1</sup>Division of Medical Education, Iwate Medical University, Imaidori 1-1-1, Yahaba-Cho, Shiwa-gun, Iwate 028-3694, Japan

<sup>2</sup>Department of Health and Welfare, Iwate Prefecture, Morioka, Iwate, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

# Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease

Fumitaka Tanaka<sup>a</sup>, Ryosuke Komi<sup>a</sup>, Motoyuki Nakamura<sup>a</sup>, Kozo Tanno<sup>b</sup>, Toshiyuki Onoda<sup>b</sup>, Masaki Ohsawa<sup>a</sup>, Kiyomi Sakata<sup>b</sup>, Shinichi Omama<sup>c</sup>, Kuniaki Ogasawara<sup>c</sup>, Yasuhiro Ishibashi<sup>d</sup>, Yuki Yonekura<sup>e</sup>, Kazuyoshi Itai<sup>f</sup>, Toru Kuribayashi<sup>g</sup>, Yawara Kikuchi<sup>a</sup>, Yasushi Ishigaki<sup>a</sup>, Akira Okayama<sup>h</sup>, Koichi Asahi<sup>a</sup>, on behalf of the Iwate-Kenco Study Group

**Background:** Left ventricular hypertrophy (LVH) is a common predictor of the cardiovascular prognosis in chronic kidney disease (CKD). However, whether or not electrocardiography-derived LVH (ECG-LVH) has prognostic value in patients with various degrees of CKD and improves the cardiovascular risk stratification based on traditional risk factors remains unclear.

**Methods:** A total of 7206 participants at least 40 years of age who were free from cardiovascular events in a general population were followed for the incidence of cardiovascular events. CKD was confirmed by either the presence of a reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) (<60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) or albuminuria, defined as a urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) of at least 30 mg/g Cr.

**Results:** A total of 1886 (26.2%) had CKD, of which 1471 (78.0%) had a preserved eGFR (CKD stage 1–2). After an average 11.3 years of follow-up, the adjusted hazard ratio for the incidence of cardiovascular events significantly increased for ECG-LVH according to the Sokolow–Lyon voltage, Cornell voltage, or Cornell voltage product among participants with CKD (hazard ratio 1.47,  $P=0.002$ ), in contrast to those without CKD (hazard ratio 1.15,  $P=0.210$ ). The inclusion of any ECG-LVH parameters improved the accuracy of reclassification in any risk prediction model based on the eGFR, UACR, or Framingham 10-year risk score in the CKD participants (net reclassification improvement = 0.13–0.32, all  $P$  values <0.040).

**Conclusion:** In patients with CKD stage 1–5, ECG-LVH is useful for predicting the risk of future cardiovascular events and adds prognostic information to traditional cardiovascular risk assessments.

**Keywords:** albuminuria, cardiovascular, chronic kidney disease, ECG, glomerular filtration rate, left ventricular hypertrophy

**Abbreviations:** BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; ECG-LVH,

electrocardiographic left ventricular hypertrophy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FRS, Framingham 10-year risk score; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IDI, integrated discrimination improvement; LVH, left ventricular hypertrophy; NRI, net reclassification improvement; SCUD, sudden cardiac and unexpected death; SD, standard deviation; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health issue, as the worldwide prevalence of CKD increased by 87% and death because of CKD increased by 98% from 1990 to 2016, driven by the increased global epidemic of diabetes and hypertension [1,2]. In patients with CKD, cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of mortality [3]. In addition, the cardiovascular complications in CKD are associated with left ventricular hypertrophy (LVH) [4,5]. It is known that LVH detected by echocardiography is associated with the incidence of CVD events in patients with CKD [6,7]. However, echocardiography may not be readily available for the assessment of LVH, especially in noncardiology units.

For the diagnosis of LVH, 12-lead electrocardiography (ECG) has been widely used as a simple and inexpensive

Journal of Hypertension 2020, 38:1149–1157

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, <sup>b</sup>Department of Hygiene and Preventive Medicine, <sup>c</sup>Department of Neurosurgery, <sup>d</sup>Department of Neurology, Iwate Medical University, Yahaba-cho, Iwate, <sup>e</sup>St. Luke's International University, Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo, <sup>f</sup>Department of Nutritional Sciences, Morioka University, Takizawa, Iwate, <sup>g</sup>Department of Health and Physical Education, Faculty of Education, Iwate University, Morioka and <sup>h</sup>The Research Institute of Strategy for Prevention, Tokyo, Japan

Correspondence to: Fumitaka Tanaka, MD, 2-1-1, Nishitokuta, Yahaba, Iwate 028-3694, Japan. Tel: +81 19 651 5111; fax: +81 19 908 8008; e-mail: ftanaka@iwate-med.ac.jp

Received 16 September 2019 Revised 8 January 2020 Accepted 17 January 2020

J Hypertens 38:1149–1157 Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000002394

# BMJ Open Association between P wave polarity in atrial premature complexes and cardiovascular events in a community-dwelling population

Tomoyuki Kabutoya <sup>1</sup>, Yasushi Imai,<sup>1</sup> Shizukiyo Ishikawa,<sup>2</sup> Kazuomi Kario<sup>1</sup>

**To cite:** Kabutoya T, Imai Y, Ishikawa S, *et al*. Association between P wave polarity in atrial premature complexes and cardiovascular events in a community-dwelling population. *BMJ Open* 2020;**10**:e033553. doi:10.1136/bmjopen-2019-033553

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033553>).

Received 02 September 2019  
Revised 18 September 2020  
Accepted 21 September 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

<sup>1</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Tochigi, Japan

<sup>2</sup>Department of Community and Family Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Tochigi, Japan

**Correspondence to**  
Dr Tomoyuki Kabutoya;  
[kabu@jichi.ac.jp](mailto:kabu@jichi.ac.jp)

## ABSTRACT

**Objective** To examine the association between polarity of atrial premature complexes (APCs) and stroke.

**Design** A prospective study.

**Setting and participants** A total of 11 092 participants in the Jichi Medical School cohort study were included after excluding patients with atrial fibrillation. We analysed stroke events in patients with (n=136) and without (n=10 956) APCs. With regard to polarity of APCs, patients were subcategorised into having (1) negative (n=39) or non-negative (n=97) P waves in augmented vector right (aVR), and (2) positive (n=28) or non-positive (n=108) P waves in augmented vector left (aVL).

**Outcome measures** The primary endpoint was stroke.

**Results** Patients with APCs were significantly older than those without APCs (64.1±9.2 vs 55.1±11.6 years, p<0.001). The mean follow-up period was 11.8±2.4 years. Stroke events were observed in patients with (n=13 events) and without (n=411 events) APCs. This difference was significant (log-rank 12.9, p<0.001); however, APCs were not an independent predictor of stroke after adjusting for age, sex, height, body mass index, current drinking, diabetes, systolic blood pressure, prior myocardial infarction, prior stroke and high-density lipoprotein-cholesterol (p=0.15). The incidence of stroke in patients with APCs and non-negative P wave in aVR was significantly higher than in patients without APCs (log-rank 20.1, p<0.001), and non-negative P wave in aVR was revealed to be an independent predictor of stroke (HR 1.84, 95% CI 1.02 to 3.30). The incidence of stroke in patients with APC with non-positive P wave in aVL was also significantly higher than in patients without APC (log-rank 15.3, p<0.001), and non-positive P wave in aVL was an independent predictor of stroke (HR 1.92, 95% CI 1.05 to 3.54).

**Conclusions** The presence of APCs with non-negative P wave in aVR or non-positive P wave in aVL on 12-lead ECG was associated with a higher risk of incident stroke.

## INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is a major risk factor of stroke, is associated with severity of stroke and is a common disease with ageing.<sup>1–3</sup> Atrial premature complexes (APCs) are found in healthy subjects.<sup>4</sup> However, APCs are also associated with cardiovascular death<sup>5</sup> and ischaemic

## Strengths and limitations of this study

- Data were from a large cohort study over an 11-year period.
- Stroke events in patients with atrial premature complexes (APCs) categorised according to polarity of APCs were evaluated.
- The polarity of APCs was associated with the origin of APCs.
- The origin of APCs was not confirmed by an invasive procedure.
- There was a small number of patients with APCs.

stroke.<sup>6</sup> In the general population, the detection of even a single APC by ECG is associated with AF and cardiovascular death.<sup>7</sup> Kamel *et al*<sup>8</sup> reported that a mechanistic link between APC as a biomarker of cardiovascular/atrial myocardial disease was much more evident in patients who had experienced stroke. Thus, the presence of APCs is a notable predictor of stroke, but the precise role played by APCs in stroke events remains unclear.

The diagnosis of focal atrial tachycardia is based on the polarity of the P wave on 12-lead ECG.<sup>9</sup> The origin of APCs associated with AF has also been investigated using Holter ECG.<sup>10</sup> Most of the triggers of AF originate from pulmonary veins<sup>11</sup>; however, a method for ECG assessment of the atrial electrical excitation of APCs from firing of left pulmonary vein has not been established. The association between the polarity of the P wave of APCs obtained by 12-lead ECG and stroke has also been unclear.

The aim of this study was to evaluate the association between the polarity of APCs on 12-lead ECG and stroke events in a general population.

## METHODS

### Study population

This study was conducted as part of the Jichi Medical School (JMS) cohort study, which

The association between P-wave polarity in atrial premature complexes and cardiovascular events in a community-dwelling population.

Kabutoya T, Imai Y, Ishikawa S, Kario K.

BMJ Open 2020;10:e033553. doi:10.1136/bmjopen-2019-033553

#### Abstract

**Objective** To examine the association between polarity of atrial premature complexes (APCs) and stroke.

**Design** A prospective study.

**Setting and participants** A total of 11 092 participants in the Jichi Medical School cohort study were included after excluding patients with atrial fibrillation. We analysed stroke events in patients with (n=136) and without (n=10 956) APCs. With regard to polarity of APCs, patients were subcategorised into having (1) negative (n=39) or non-negative (n=97) P waves in augmented vector right (aVR), and (2) positive (n=28) or non-positive (n=108) P waves in augmented vector left (aVL).

**Outcome measures** The primary endpoint was stroke.

**Results** Patients with APCs were significantly older than those without APCs (64.1±9.2 vs 55.1±11.6 years, p<0.001). The mean follow-up period was 11.8±2.4 years. Stroke events were observed in patients with (n=13 events) and without (n=411 events) APCs. This difference was significant (log-rank 12.9, p<0.001); however, APCs were not an independent predictor of stroke after adjusting for age, sex, height, body mass index, current drinking, diabetes, systolic blood pressure, prior myocardial infarction, prior stroke and high-density lipoprotein-cholesterol (p=0.15). The incidence of stroke in patients with APCs and non-negative P wave in aVR was significantly higher than in patients without APCs (log-rank 20.1, p<0.001), and non-negative P wave in aVR was revealed to be an independent predictor of stroke (HR 1.84, 95% CI 1.02 to 3.30). The incidence of stroke in patients with APC with non-positive P wave in aVL was also significantly higher than in patients without APC (log-rank 15.3, p<0.001), and non-positive P wave in aVL was an independent predictor of stroke (HR 1.92, 95% CI 1.05 to 3.54).

**Conclusions** The presence of APCs with non-negative P wave in aVR or non-positive P wave in aVL on 12-lead ECG was associated with a higher risk of incident stroke.

**Keywords:** P-wave; atrial premature complexes; stroke.

## High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes: Jichi Medical Cohort Study.

Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.

Asia Pac J Public Health. 2020 ;32:27-34.

### Abstract

We aimed to investigate the relationship between high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration and the incident stroke subtypes. We enrolled 11 027 participants between the ages of 18 and 90 years without a history of stroke in 12 Japanese communities. Cox's regression models were used for stroke subtypes, adjusted for traditional risk factors, according to the categories based on HDL-C concentrations: 1.04 to 1.55 mmol/L,  $\geq 1.56$  mmol/L, and  $< 1.03$  mmol/L (as the reference). During a mean follow-up of 10.7 years, 412 stroke events had occurred. However, HDL-C was not significantly associated with the incidence of cerebral infarction and subarachnoid hemorrhage. High HDL-C concentration was associated with a decreased incidence of intracerebral hemorrhage in women (hazard ratio = 0.23; 95% confidence interval = 0.06-0.89), but not in men (hazard ratio = 0.73; 95% confidence interval = 0.27-1.97). Therefore, high HDL-C concentration might have a protective effect on the incidence of intracerebral hemorrhage, particularly in women.

Keywords: Japanese; cohort studies; high-density lipoprotein cholesterol; morbidity; stroke

Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study.

Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.

J Clin Lab Anal. 2020;34:e23087.

#### Abstract

**Background:** The cardiovascular relevance of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is yet to be determined. Stroke often leads to long-term disability, and thus, not only stroke mortality but also stroke incidence is a topic of research. Although isolated low HDL-C level has been found to be a predictor for stroke mortality previously, whether it can predict stroke incidence is unknown.

**Methods:** In the Jichi Medical School cohort study, 11 025 community-living residents without a history of stroke were examined. Hazard ratios (HRs) for isolated and non-isolated low HDL-C levels were calculated relative to those for normal HDL-C levels in stroke patients using Cox's regression models.

**Results:** During the mean follow-up period of 10.7 years, 412 residents had their first-ever stroke. The multivariable-adjusted HRs for the levels of isolated and non-isolated low HDL-C were 1.11 (95% confidence interval, 0.85-1.44) and 1.35 (1.01-1.81), respectively, when compared to that for normal HDL-C.

**Conclusion:** Low HDL-C levels with other dyslipidemias may contribute to the incidence of stroke, not isolated low HDL-C.

**Keywords:** Japanese; cohort studies; high-density lipoprotein; incidence; stroke.

## Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation.

Izumida T, Nakamura Y, Nino Y, Ishikawa S.

J Atheroscler Thromb. 2020 ;27:319-330.

### Abstract

**Aims:** Small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) and remnant-like particle cholesterol (RLP-C) are the novel atherosclerotic risk factors and might be strongly associated with inflammation. The basic evidence supports that sdLDL and RLP have some different mechanisms inducing an inflammatory response. Many studies have focused on the mechanism of inflammation of sdLDL-C or RLP-C per se, with limited data on the association between sdLDL-C and RLP-C in the real-world, population-based setting. Thus, the aim of this study was to investigate the association between sdLDL-C and RLP-C with inflammation.

**Methods:** We examined the baseline cross-sectional data of participants from the Jichi Medical School-II Cohort Study. In total, 5,305 participants (2,439 men and 2,866 women) were included in this study.

**Results:** Of all quartiles of sdLDL-C, the fourth had the highest high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level. Once adjusted for age, sex, smoking status, homeostasis model assessment of insulin resistance, antidiabetic and antihyperglycemic medication use, and RLP-C, sdLDL-C was significantly and positively associated with hs-CRP (geometric mean, 95% confidence interval (CI), 0.36 mg/L (0.34-0.38 mg/L), 0.37 mg/L (0.35-0.39 mg/L), 0.40 mg/L (0.37-0.42 mg/L) versus 0.44 mg/L (0.42-0.47 mg/L),  $P < 0.001$  for trend). After stratifying the participants into four sdLDL-C×four RLP-C categories, the group in the fourth sdLDL-C quartile and the fourth RLP-C quartile had the highest hs-CRP level (geometric mean, 95% CI, 0.52 mg/L, 0.48-0.57 mg/L, interaction  $P=0.75$ ).

**Conclusions:** SdLDL-C and RLP-C had different associations with inflammation. Our results support sdLDL-C as the potential novel factor of cardiovascular disease, independently of RLP-C.

**Keywords:** High-sensitivity C-reactive protein; Low-grade inflammation; Remnant-like particle cholesterol; Small dense low-density lipoprotein cholesterol.

Hemoglobin concentration and the incidence of stroke in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study.

Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, Ishikawa S.

J Epidemiol. DOI <https://doi.org/10.2188/jea.JE20200346>

**Background:** The Japanese Study on Stratification, Health, Income, and Neighborhood (J-SHINE) aims to clarify the complex associations between social factors and health from an interdisciplinary perspective and to provide a database for use in various health policy evaluations.

**Methods:** J-SHINE is an ongoing longitudinal panel study of households of adults aged 25–50 years. The wave 1 survey was carried out in 2010 among adults randomly selected from the resident registry of four urban and suburban municipalities in the greater Tokyo metropolitan area, Japan. In 2011, surveys for the participants' spouse/partner and child were additionally conducted. The wave 2 survey was conducted in 2012 for the wave 1 participants and will be followed by the wave 2 survey for spouse/partner and child in 2013.

**Results:** Wave 1 sample sizes were 4357 for wave 1 participants (valid response rate: 31.3%; cooperation rate: 51.8%), 1873 for spouse/partner (response rate: 61.9%), and 1520 for child (response rate: 67.7%). Wave 2 captured 69.0% of wave 1 participants. Information gathered covered socio-demographics, household economy, self-reported health conditions and healthcare utilization, stress and psychological values, and developmental history. A subpopulation underwent physiological ( $n = 2468$ ) and biomarker ( $n = 1205$ ) measurements.

**Conclusions:** Longitudinal survey data, including repeated measures of social factors evaluated based on theories and techniques of various disciplines, like J-SHINE, should contribute toward opening a web of causality for society and health, which may have important policy implications for recent global health promotion strategies such as the World Health Organization's Social Determinants of Health approach and the second round of Japan's Healthy Japan 21.

The Association between Sleeping Pill Use and Metabolic Syndrome in an Apparently Healthy Population in Japan: JMS-II Cohort Study.

Izumida T, Nakamura Y, Sato Y, Ishikawa S.

J Epidemiol. DOI <https://doi.org/10.2188/jea.JE20200361>

Abstract

**Background:** Sleeping pills are widely used for sleep disorders and insomnia. This population-based study aimed to evaluate the association between the use of sleeping pills and metabolic syndrome (MetS) and metabolic components in an apparently healthy Japanese cohort.

**Methods:**

We examined baseline cross-sectional data from the JMS-II Cohort Study. The criteria for MetS and its components were based on The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Sleep habits including the sleep duration of the subjects and the frequency of sleeping pill use were obtained using The Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire. For different sleep durations, the association between sleeping pill use and MetS was assessed. Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated using multiple logistic regression models to quantify this association.

**Results:** Our study included 6,153 individuals (mean age, 63.8 [standard deviation 11.2] years), and 3,348 (54.4%) among them were women. The association between sleep duration and MetS was an inverted J-shaped curve among sleeping pill users and a J-shaped curve among non-users. After adjustment for various confounders, less than 6 h of sleep among sleeping pill users was associated with increased rates of MetS (< 6 h, OR [95% CI]: 3.08 [1.29-7.34]). The frequency of sleeping pill use in individuals with short sleep duration showed a positive association with the prevalence of MetS and its components.

**Conclusions:** Sleeping pill users with a short sleep duration had a 3-fold higher chance of having MetS than non-users with a short sleep duration.

Coffee consumption and mortality in Japan with 18 years of follow-up: the Jichi Medical School Cohort Study.

Sakamaki T, Kayaba K, Kotani K, Namekawa M, Hamaguchi T, Nakaya N, Ishikawa S. Coffee consumption and mortality in Japan with 18 years of follow-up: the Jichi Medical School Cohort Study.

Public Health 2021;191:23-30.

**Objective:** Coffee consumption can be expected to reduce mortality due to cardiovascular diseases and cancer. This study tested the hypothesis of an inverse association between coffee intake and all-cause mortality and mortality due to cancer, coronary heart disease, or stroke. **Study design:** prospective cohort study.

**Methods:** We analyzed data from the Jichi Medical School Cohort Study, Japan, enrolling 9946 subjects (men/women: 3870/6,076, age: 19e93 years) from 12 communities. A food frequency questionnaire assessing the subjects' daily coffee consumption was used.

**Results:** During an average follow-up of 18.4 years, the total number of deaths was 2,024, including 677 for cancer, 238 for coronary heart disease, and 244 for stroke. Cox proportional hazards models were used to calculate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of all-cause mortality and causespecific mortality due to cancer, coronary heart disease, and stroke. Overall, no significant association was shown between coffee consumption and all-cause mortality. In the cause-specific mortality analyses, stroke mortality was significantly lower in those who consumed 1e2 cups of coffee daily (HR [95% CI]: 0.63 [0.42e0.95]) than in those who do not consume coffee, and this association occurred only in men.

**Conclusion:** This study showed no significant association between coffee consumption and all-cause mortality. A U-shaped association between coffee consumption and stroke mortality with a 37% lower stroke mortality, only significant in men who consume 1e2 cups of coffee daily was observed. It is necessary to examine the possibility of intervention studies to reduce stroke mortality through coffee consumption.

**Keywords:** Coffee consumption; Mortality; Prospective cohort study; Stroke.

厚生労働大臣 殿

機関名 東邦大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高松 研

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 村上義孝 (ムラカミヨシタカ)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東邦大学、慶応義塾大学、 滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 長谷山 章

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 2. 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 岡村 智教・オカムラ トモヲ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

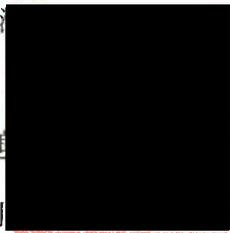
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 石橋 達



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利用については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
 (氏名・フリガナ) 二宮 利治・ニノミヤ トシハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。  
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 佳史

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部衛生学公衆衛生学講座・教授  
(氏名・フリガナ) 大久保 孝義・オオクボ タカヨシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年3月 / 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 大学院医学系

氏名 森井 英一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 2. 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 磯 博康 ・ イソ ヒロヤス

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月2日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金清博



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 玉腰 暁子 ・ タマコシ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 16 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小川 久雄

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) オープンイノベーションセンター ・ センター長  
(氏名・フリガナ) 宮本 恵宏 ・ ミヤモト ヨシヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人滋賀

所属研究機関長 職名 学長

氏名 上本 伸二

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 三浦 克之 ・ ミウラ カツユキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 15 日

厚生労働大臣 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 塚本 泰司

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・公衆衛生学講座 教授  
(氏名・フリガナ) 大西 浩文・オオニシ ヒロフミ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	札幌医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 23 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 辻 一郎 (ツジ イチロウ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 金沢医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 神田 享

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相対性については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 准教授  
(氏名・フリガナ) 櫻井 勝 ・ サクライ マサル

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

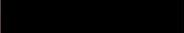
## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人  研究所  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 丹羽 太貫 

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部 主任研究員  
(氏名・フリガナ) 山田 美智子 (ヤマダ ミチコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公益財団法人 放射線影響研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 岩手医科大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 祖父江 憲治



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
- (氏名・フリガナ) 坂田 清美 ・ サカタ キヨミ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 経済的利益関係が無いため )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 大阪がん循環器病予防センター所属研究機関長 職名 所長氏名 伊藤 壽記

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 副所長兼循環器病予防健診部長  
(氏名・フリガナ) 木山 昌彦 キヤマ マサヒコ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪がん循環器病予防センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 15 日

厚生労働大臣 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 印

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学教育センター 教授  
(氏名・フリガナ) 石川 鎮清 (イシカワ シズキヨ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人藤田学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 才藤 栄

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 八谷 寛・ヤツヤ ヒロシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 中山健夫・ナカヤマタケオ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。