

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび  
集団のリスク評価ツールの開発及び臨床  
応用のための研究 (20FA1002)

令和3年度 総括・分担研究報告書  
(令和4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

## 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. 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 大久保孝義、三浦克之、坂田清美、石川鎮清、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、小久保喜弘、辻一郎、 木山昌彦、入江ふじこ、西連地利己、鈴木智子、竹内由則、村上義孝	8
3. 21世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））の目標設定や 評価指標の開発 村上義孝、原田亜紀子、三浦克之、岡村智教	29
4. 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、木山昌彦、岡村智教、 今井由希子	34
5. 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（統合研 究の要約） 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、今井由希子	40
III. 個別・分担研究報告書	
1. 茨城県健康研究（茨城県コホート） 森川博司、入江ふじこ、山岸良匡、西連地利己	46
2. 都市部地域住民における循環器疾患（脳卒中発症）リスクスコアの開 小久保喜弘	52
3. 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	57
4. 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	64

5. 端野・壮瞥町研究	
大西浩文、小山雅之-----	70
6. 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 -----	79
7. 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 -----	87
8. 大迫コホート	
大久保孝義、佐藤倫広、村上任尚、大井孝、中山晋吾、西川智文 -----	93
9. 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、米田一香 -----	100
10. 岩手県北地域コホート研究	
坂田 清美、丹野 高三 -----	105
11. 秋田・大阪コホート研究	
木山 昌彦、高田碧、手塚一秀-----	113
12. コホートデータを用いた予防のパラドックスの検証：JMS II コホート研究	
石川 鎮清、中村好一、古白隆雄-----	120
13. 愛知職域コホート	
八谷寛、李媛英、松永眞章、太田充彦、江啓発、平川仁尚、玉腰浩司----	130
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 139

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4年3月31日

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
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) : 2021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 NCD 疫学研究センター予防医学部門 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いない課題も多い。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を対象に、危険因子の変動や予測可能期間の影響の検討と、より精緻な予測可能なツールの開発を目的とした研究を企画した。2年目の本年は、(1) 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、(2) 21世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))の目標設定に関する検討、(3) リスク評価モデルに関連した統合データ解析、(4) 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4つの研究テーマを実施した。

その結果、(1) 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収縮期血圧やHbA1cの薬剤治療なしのグループでは単年値を用いたハザード比が、5年平均や5年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向が示され、この傾向は疾患種別によらなかった。また経時データのバラツキ(標準偏差)の検討では、収縮期・拡張期血圧ともに治療なしのグループで5年間の血圧平均値を調整してもその影響は有意であった。(2) 21世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))の目標設定に関する検討では、収縮期血圧の集団平均値の低下が2 mmHgで循環器疾患死亡の減少数・割合(%)は6414人(2.5%)、5 mmHgで循環器疾患死亡の減少数・割合(%)が15352人(6.0%)と予想され、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響が示された。(3) リスク評価モデルに関連した統合データ解析では、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テーマに関し、統合データベースを活用し、研究成果をまとめた。(4) 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では、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90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
小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部	特任部長
三浦 克之	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門	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	名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野	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。本研究班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は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る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) 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

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、共同研究計画書を立案、検討した。統一された研究計画のもとで経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いを収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDL コレステロール、HbA1c について検討した。その結果、収縮期血圧や HbA1c では薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が 5 年平均や 5 年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるため顕著な傾向が見られなかったものの一部では同様の傾向が観察された。

経時データのバラツキ（標準偏差）の検討は収縮期血圧、拡張期血圧と総コレステロールについて検討した。収縮期血圧、拡張期血圧ともに治療なしのグループで 5 年間の血圧平均値を調整しても、バラツキ（標準偏差）の影響は有意である一方、総コレステロールでは顕著な傾向が示されなかった。

(2) 21 世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本 21（第二次））の目標設定や評価指標の開発

21 世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本 21（第二次））の循環器疾患の目標設定に資する資料作成を目的に、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡の減少に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN 循環器データベースを活用した検討を行った。1)EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用い、収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率を推定し、それをもとに 2)最新日本総人口における収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率を推定した。2)の推定については、1)の死亡率と

令和元年人口動態統計の循環器疾患死亡率を比較し、性・年齢階級別に比（以下、修正乗数）をとり、この比を 1)の推定死亡率に乗じて、令和元年日本人口の血圧水準別・性・年齢別死亡率を推計した。3)循環器疾患死亡数の推計および血圧分布が変化した場合の循環器疾患死亡数の推計については、2)で推定した死亡率を、収縮期血圧分布に乗じることで、循環器疾患死亡者数を算出した。血圧分布には正規分布を仮定し、分布決定には令和元年国民健康・栄養調査記載の年齢別平均値・分散を使用した。

その結果、収縮期血圧の集団平均値の低下が 2 mmHg で循環器疾患死亡の減少数・割合(%)は 6414 人(2.5%)、5 mmHg で循環器疾患死亡の減少数・割合(%)が 15352 人(6.0%)と予想された。以上より国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響を検討するツールが開発され、その利用可能性が示された。

(3) 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、研究成果をまとめた。本年度は、生涯リスクについて 2 テーマ(慢性腎臓病、統合リスク因子)について、研究成果をまとめた。

(4)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 90 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2年目であり昨年度に引き続き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。この2年間の検討をふまえ、最終年の研究班を進めていくことになる。

経時的リスク因子が循環器疾患死亡・発症に及ぼす影響について、EPOCH-JAPANのコホート研究データを用い、統一された研究計画のもとで検討した。その結果、経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いが血圧、脂質指標、HbA1cで検討できた。昨年度の検討では血圧、脂質、糖尿病で個別に解析を実施したが、本年度は個別に計画を立てるのではなく、交絡調整や検討期間など統一可能な部分については可能なかぎり合わせて検討を実施した。それをもとに解析手法の統一化の議論を進め、作業を効率的に実施することができた。

今回の検討の結果、収縮期血圧やHbA1cでは薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が、5年平均や5年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向を示した。今回は統合結果を比較したものであるため、コホートごとで見られた傾向と異なる可能性もある。これら詳細な検討は引き続き進めていく予定である。

ばらつきを示す指標である標準偏差(SD)の影響について、収縮期・拡張期血圧と総コレステロールについて5年平均値とともに統計モデルに入れた検討を実施した。その結果、SDのハザード比は未治療の収縮期血圧の全てのカテゴリで有意なリスクであった。収縮期血圧の変動測定には経時的曝露の測定は必要であることから、循環器疾患リスクの予測として経時データが有用性を示した一つの例といえる。脂質指標など他の危険因子での検討では明快でないものの、今後とも経時曝露データの活用を含めた検討が重要であると思われる。

EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いて、

わが国における CVD の収縮期血圧水準別の年間死亡者数を性・年齢階級別に推計し、集団全体の収縮期血圧の平均値が下降変化した場合に予想される死亡減少数を試算した。集団全体の血圧値減少の疾病発生・死亡への効果はポピュレーションアプローチの観点から重要であり、その定量的評価は求められているところである。健康日本21（第二次）では循環器疾患予防に対して、血圧値の4 mmHg 減少を目標としている。これは10年前のEPOCH-JAPAN 循環器データベースによる同種の予測を元に設定されたものである。今回は前回(10年前)の検討方法を基礎として、この10年間で更新されたEPOCH-JAPAN 循環器データベースをもとに、令和元年（2019年）におけるCVD死亡数減少を試算した。わが国の総人口を対象にした検討を行う際、使用するデータは全国規模であることが望ましく、全国の10を超える地域コホート研究のデータで構成されるEPOCH-JAPAN 循環器データベースは本検討では望ましいデータベースといえる。

#### E. 結論

高血圧や脂質異常症、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の2年目として(1)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、(2)21世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））の目標設定や評価指標の開発、(3)リスク評価モデルに関連した統合データ解析、(4)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4つの研究テーマを実施した。

#### 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. 大庭真梨, 鈴木智子, 村上義孝. EPOCH-JAPAN 研究グループ. 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法. 日循協誌 2022;57:35-41.
2. Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH - Japan) Research Group. Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population J Am Heart Assoc 2021: doi: 10.1161/JAHA.121.021753

(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. Murakami Y, Asayama K, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Okamura T, Miura K, and Ueshima H on behalf of the EPOCH-JAPAN study investigators. Validation of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in Japan: EPOCH-JAPAN. The World Congress of Epidemiology 2021. Melbourne 2021.

2. Murakami Y. Individual participant data meta-analysis of cohort studies on cardiovascular diseases in Japan: EPOCH-JAPAN. The 19th International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto 2021.

## 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

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

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

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 NCD 疫学研究センター予防医学部門	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	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	主任研究員
研究分担者	八谷 寛	名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野	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	小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部	特任部長
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	入江ふじこ	茨城県日立保健所	所長
研究協力者	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	
研究協力者	竹内由則	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	講師
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

研究要旨

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、共同研究計画書を立案、検討した。統一された研究計画のもとで経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いを血圧、脂質指標、HbA1cについて検討した。その結果、収縮期血圧やHbA1cでは薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が5年平均や5年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるため顕著な傾向が見られなかったものも、一部で同様の傾向が観察された。

A. 研究目的	に如何なる影響を与えるかについては定説
経時的リスク因子が、循環器疾患の発生	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、共同研究計画書を立案したもとの検討した。

## 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、昨年度の経験をふまえ、各グループでの研究テーマの論点整理をさらに進め、本年度の解析の計画立案を実施した。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。以下にその詳細を記す。

### (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

本年度の研究テーマの詳細について班会議で議論を行い、血圧、脂質、糖尿病について研究テーマの計画を立てた。また各コホートで実際にデータ解析を行う実務担当者に Zoom 上で集合してもらい、解析内容の詳細に関する討議を行い、付録に示す

「エビデンス班経時データ解析の解析計画書」を作成した。

### (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

上記(1)で構成した3グループ（血圧、脂質、糖尿病）の解析内容を統合した研究計画に基づきデータ解析を実施した。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、昨年度に引き続きミーティングおよび 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。「人を対象とする生命科学・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) 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

班会議および実務担当者ミーティングの結果、本年度は1)血圧・脂質・糖尿病で解析に用いるデータを同一、2)調整変数、解析方法など可能な限り統一、3)全体の解析量は増やすが、解析負担を減らす方針をとることとし、全体の作業効率を上げることとした。なお個別コホートでの解析結果は11月30日まで東邦大学の中央事務局に送付され、フォレストプロットにより統合した。（付録）。

### (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

表1に各コホートの基本属性を男女別に、表2に各コホートの疾患別イベント数を男女・高血圧治療の有無別に示した。コホートID 5 と ID 17 は職域コホートであり、ベースライン調査時の平均年齢は50歳前後と若かったが、他コホートでは平均年齢は60歳を超えていた。本解析の対象者数は83,673人（男性31,359人、女性52,314人）であった。イベント数は男性でCVD：620、CHD：269、脳卒中全体：356、脳梗塞：223、脳出血：85、女性でCVD：527、CHD：134、全脳卒中：343、脳梗塞：163、脳出血：72であった。

図 1-1 から図 1-4 に 5 年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロットを示した。各図では左に 5 年平均、右に単年の収縮期血圧を用いた結果を疾患別に示されており、図 1-1 は男性・高血圧治療なし、図 1-2 は男性・高血圧治療あり、図 1-3 は女性・高血圧治療なし、図 1-4 は女性・高血圧治療ありと分けて表示されている。図 1-5 から図 1-6 に 5 年最大値の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロットを示した。各図では左に高血圧治療あり、右に高血圧治療なしの結果が疾患別に示されており、図 1-5 は男性・図 1-6 は女性となっている。

図のような統合ハザード比について、疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別に表にしてまとめた。表中の灰色部分は検定の有意水準が 5%未満のハザード比を表す。表 3 に収縮期血圧に関する経時データの要約指標 (5 年平均・5 年最大値・単年値) と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。男性の高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、他の集団 (治療なし、女性治療あり) と比較して有意でなく、精度の高い結果ではなかった。全体的な傾向として、単年の収縮期血圧を用いたハザード比の値は、5 年平均・5 年最大値を用いたハザード比に比べ高い値を示していた。

表 4 に収縮期血圧に関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、5 年平均値のハザード比は有意でなかったものの、全体的な傾向として、収縮期血圧の標準偏差 (バラツキ) のハザード比は有意であり 5 年平均の値とほぼ同等のリスクを示していた。

表 5 に拡張期血圧に関する経時データの要約指標 (5 年平均・5 年最大値・単年値)

と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。男性の高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、他の集団 (治療なし、女性治療あり) と比較して有意なもの少く、精度の高い結果ではなかった。全体的な傾向として収縮期血圧と同様、単年の拡張期血圧を用いたハザード比の値は、5 年平均・5 年最大値を用いたハザード比に比べ高い値を示していた。

表 6 に拡張期血圧に関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。男性の高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、5 年平均値のハザード比は有意でなかったものの、傾向として女性では拡張期血圧の標準偏差 (バラツキ) のハザード比は有意なものが多く、5 年平均の値より大きいリスクを示すものがあった。

表 7 に non-HDL コレステロールに関する経時データの要約指標 (5 年平均・5 年最大値・単年値) と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別にまとめた。non-HDL コレステロールの結果は、表 1 で示した収縮期血圧に比べ精度が低く、5 年平均と一日値のハザード比の変化も小さかった。

表 8 に総コレステロールに関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別にまとめた。総コレステロールの結果は、収縮期・拡張期血圧ほど顕著ではなく、いくつかの 5 年平均値で有意差を示したのみであった。

表 9 に総コレステロールに関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。脂質異常症治療ありの集団ではイベント数が十分でなく 5 年平均値のハザード比は有意でなかったものの、全体的な傾向として、総コレステロールの標準偏差 (バラツキ) の

ハザード比は有意であり 5 年平均の値と同等かそれ以上のリスクを示していた。

表 10 に HbA1c に関する経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別にまとめた。糖尿病治療なしの集団での傾向として、単年の HbA1c を用いたハザード比の値は、5 年平均を用いたハザード比に比べ高い傾向を示していた。一方、糖尿病治療ありの集団では、そのような傾向が見られなかった。

#### D. 考察

今回、経時的リスク因子が循環器疾患死亡・発症に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN のコホート研究データを用い、統一された研究計画のもとで検討した。その結果、経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値）と単年測定値のハザード比の違いが、血圧、脂質指標、HbA1c で検討できた。昨年度の検討では血圧、脂質、糖尿病で個別に解析を実施したが、本年度は個別に計画を立てるのではなく、交絡調整や検討期間など統一可能な部分については可能なかぎり合わせて検討を実施した。それをもとに解析手法の統一化の議論を進め、作業を効率的に実施することができた。本年度は昨年度に引き続き新型コロナウイルス感染症のパンデミック下にあり、研究計画の議論等も対面ではなくオンラインで進めることを余儀なくされた。ただ 2 年目ということで、各分担研究者との協力体制もほぼ確立し、Zoom による遠隔会議、メールによる意見交換等が円滑に図られ、解析計画の立案と実施が可能となった。今後もこの資源を活用することでデータ解析の更なる展開が期待される。

今回の検討の結果、収縮期血圧や HbA1c では薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が、5 年平均や 5 年最大値を

用いたハザード比よりも高い傾向を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるため顕著な傾向が見られなかったものも、一部で同様の傾向が観察された。今回は統合結果を比較したものであるため、コホートごとで見られた傾向と異なる可能性もある。これら詳細な検討は引き続き進めていく予定である。

今回ばらつきを示す指標である標準偏差 (SD) の影響について、収縮期・拡張期血圧と総コレステロールについて 5 年平均値とともに統計モデルに入れた検討を実施した。その結果、SD のハザード比は未治療の収縮期血圧の全てのカテゴリで有意なリスクであった。収縮期血圧の変動測定には経時的曝露の測定は必要であることから、循環器疾患リスクの予測として経時データが有用性を示した一つの例といえる。脂質指標など他の危険因子での検討では明快でないものの、今後とも経時曝露データの活用を含めた検討が重要であると思われる。

本年度は昨年度の検討を全コホートで押し進めたものであり、対象者数・イベント数の点からも日本最大級のデータ統合研究となった。その結果として安定した統合ハザード比が算出された。次年度の完成に向けて、本成果の更なる精緻化と解釈を進めていく予定である。

#### E. 結論

経時的な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、昨年度に引き続き事前に作成した詳細な研究計画のもと、各コホートでの解析およびメタアナリシスによる統合を実施し、経時データ解析の有用性を示した。

#### F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

大庭真梨, 鈴木智子, 村上義孝. EPOCH-JAPAN 研究グループ. 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法. 日循協誌 2022;57:35-41.

2. 学会発表

Murakami Y, Asayama K, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Okamura T, Miura K,7, and Ueshima H on behalf of the EPOCH-JAPAN study investigators. Validation of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in Japan: EPOCH-JAPAN. The World Congress of Epidemiology 2021. Melbourne 2021.

Murakami Y. Individual participant data meta-analysis of cohort studies on cardiovascular diseases in Japan: EPOCH-JAPAN. The 19th International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto 2021.

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

エビデンス班経時データ解析の解析計画書

1. 研究目的

従来の疫学研究では、一時点の曝露の測定値を用いて曝露と疾患発生との関連を検討している。この一時点の曝露を頻回測定に拡張することによって、曝露・疾患発生との関連がどう変化するかを検討する。この検討により、曝露の頻回測定の有用性に関する知見を得ることを目的とする。

2. 方法

以降にその詳細を示すが、対象とする検査項目の頻回測定値からいくつか指標を作成し、指標とアウトカムの関連を示すハザード比を調整要因で調整して算出するのが、解析の骨子である。

3. 対象とする検査項目

血圧、脂質、糖尿病を大まかな検討対象としており、対象とする検査項目は、血圧では収縮期血圧、拡張期血圧、脂質では総コレステロール、non-HDL コレステロール、糖尿病ではHbA1cとする。

4. アウトカム

アウトカムとして使用する疾患はCVD, CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の5つとし、エンドポイントは発症(発症がない場合は死亡)とする。なお疾患定義の詳細は各コホートでふだん使用しているものとする。

5. データセット

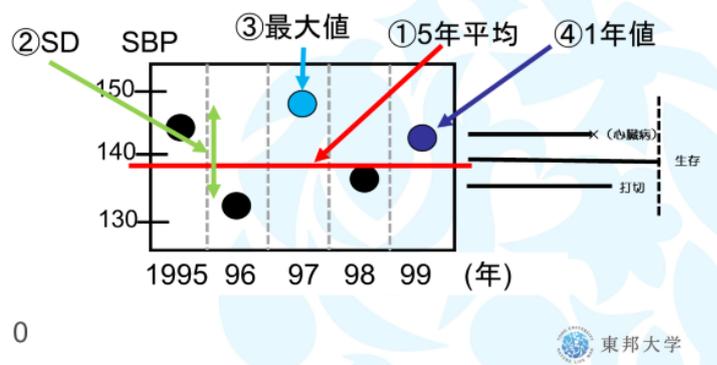
解析に使用するデータセットは血圧・脂質・糖尿病で共通のデータセットを用いることを原則とする(項目の測定期間が異なる等の理由で、共通データセット利用が難しい場合は事務局にご連絡ください)。追跡期間の下限・上限はない。

6. 経時データ解析で使用する指標

解析で使用する指標として、曝露 Window 内の検査値の5年間の平均値(以下①5年平均)と標準偏差(以下②SD)、③最大値、そして Window 内の最終年の検査値(以下④単年)の4つを取り扱う。

なお、①5年平均、②SD、③最大値、④一年値の作成に際しては、5年間の window 期間の中で3回以上の測定があった対象者に限定(隔年測定の場合は6年間で2回以上に限定)して、解析を実施する。

## 解析で使用する指標



### 7. 使用する統計モデルと投入する項目

6.の指標を用い、以下の4つの統計モデルを作成し検討する。使用する統計モデルはCox回帰モデルとする。

モデル1：④単年+調整変数

モデル2：①5年平均+調整変数

モデル3：①5年平均+②SD+調整変数

モデル4：③最大値+調整変数

上記の統計モデルに関し、「3. 対象とする検査項目」(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDLコレステロール、HbA1c)ごとに、使用する統計モデルについて○をつけた表を以下に示す。

	血圧		脂質		糖尿病
	SBP	DBP	総コレステロール	non-HDL	HbA1c
モデル1	○	○	○	○	○
モデル2	○	○	○	○	○
モデル3	○	○	○	○	×
モデル4	○	○	-	-	-

本研究の目的である曝露の頻回測定の有用性に関しては、上記のモデル同士の比較により、以下の3つのテーマに対応することができる。

テーマ1； 5年平均と単年の比較：モデル1 vs モデル2

テーマ2； 最大値と単年の比較：モデル1 vs モデル4

テーマ3； SDの有用性の検討：モデル2 vs モデル3

### 8. 層別因子

経時データ解析は、男女別・治療の有無別の組み合わせ(男性・治療あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4層に分け解析を行う。

なお治療の有無の定義は、5年間のwindow内、単年の各々について以下に示す。

5年間の window 内の治療の有無は、5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとし、  
その他は治療なしとする。  
単年における治療の有無については、当該年(window 内の最終年)に治療ありと回答したものを治療ありとし、  
その他は治療なしとする。

## 9. 調整変数

検査値(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDL コレステロール、HbA1c)ごとに調整項目を決め統計モデルに投入、解析を実施する。検査値ごとに調整変数の詳細を記す。

なお、糖尿病あり・なし、高血圧あり・なしは、以下のように定義する。

高血圧ありは、収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 90 mmHg 以上、または服薬ありとし、

それ以外を高血圧なしとする。

糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖(8時間以上)126 mg/dL 以上、または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とし、それ以外を糖尿病なしとする。

### 9.1 収縮期血圧

測定単位を 10 mmHg とした収縮期血圧を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、脳心血管疾患既往とする。

### 9.2 拡張期血圧

測定単位を 10 mmHg とした拡張期血圧を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、脳心血管疾患既往とする。

### 9.3 総コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした総コレステロールを曝露要因とし、調整要因(測定単位)を糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、高血圧あり・なしとする。

### 9.4 Non-HDL コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした Non-HDL コレステロールを曝露要因とし、調整要因(測定単位)を糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、高血圧あり・なしとする。

### 9.5 HbA1c

測定単位を 1%とした HbA1c を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、eGFR、高血圧あり・なしとする。

上記のことをまとめた表を以下に示した。

表 各解析グループに対する層別因子および調整項目の一覧

解析グループ 変数			血圧		脂質		糖尿病
			SBP	DBP	総コレステロール	Non-HDL	HbA1c
層別因子	性別	男・女	○	○	○	○	○
	治療(服薬含)*1	あり・なし	○	○	○	○	○
調整項目*2	収縮期血圧(SBP)	10 mmHg /1 mmHg *5	曝露	—	—	—	—
	拡張期血圧(DBP)	10 mmHg /1 mmHg *5	—	曝露	—	—	—
	総コレステロール	10 mg/dL /1 mg/dL *6	○	○	曝露	—	○
	Non-HDL	10 mg/dL /1 mg/dL *6	—	—	—	曝露	—
	HbA1c *7	1%	—	—	—	—	曝露
	糖尿病 *7,*8	あり・なし	○	○	○	○	—
	年齢	1歳	○	○	○	○	○
	喫煙*4	非喫煙・禁煙・喫煙	○	○	○	○	○
	BMI		○	○	○	○	○
	飲酒*4	非飲酒、禁酒、飲酒	○	○	○	○	
	脳心血管疾患既往	あり・なし	○	○			
	eGFR						○
	高血圧*3	あり・なし	—	—	○	○	○

表脚注：

\*1：5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとする。そのほかは治療なしとする。

\*2：調整項目については、曝露 Window 最終年の値を用いる。

\*3：高血圧は SBP、DBP、降圧剤の服薬で定義；SBP140 mmHg 以上かつ/または DBP90 mmHg 以上、または服薬あり、とする。

\*4：提示した以外のコホート独自のカテゴリでも可とする。なお喫煙、飲酒の項目で欠測がある場合、非喫煙、非飲酒で処理する。

\*5：収縮期血圧、拡張期血圧の単位は、曝露のときは 10mmHg, 調整変数のときは 1mmHg を用いる。

\*6：総コレステロール、non-HDL コレステロールの単位は、曝露では 10 mg/dL, 調整変数では 1 mg/dL を用いる。

\*7：曝露の検討では HbA1c を、調整変数では糖尿病の有無を用いる。

\*8：糖尿病の有無は随時・空腹(8時間以上)血糖値、HbA1c、服薬治療で定義する。糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖 126 mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とする。

## 10. 提出資料・情報

メタアナリシスを実施し報告書をまとめるにあたり、各コホートで解析を行い下記の情報をご提供いただきたい。なお付表(およびファイル)で示された表は提供いただきたいデータのイメージを具体的に示したものであり、提出物は昨年度と同様、SAS Output Datasetでもかまわない。提供資料は次ページの表に示す通りでありこれらの表について男女別・治療の有無別(男性・治療

あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4パターンを作成・提出する。

表1：基本属性

表2：イベント数

表3：対数ハザード比 ( $\beta$ ): モデル1の場合

表4：対数ハザード比 ( $\beta$ ): モデル2の場合

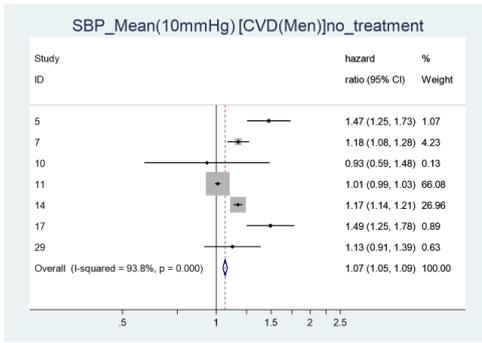
表5：対数ハザード比 ( $\beta$ ): モデル3の場合

表6：対数ハザード比 ( $\beta$ ): モデル4の場合

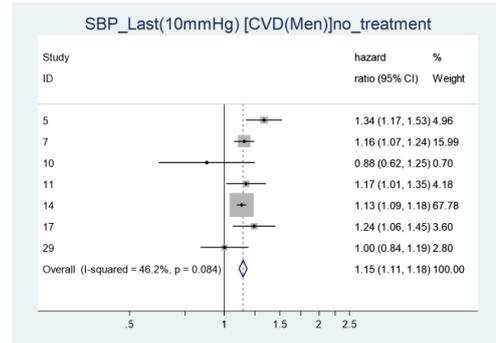
#### 11. 提出期限

2021年11月19日(金)を提出期限とする。

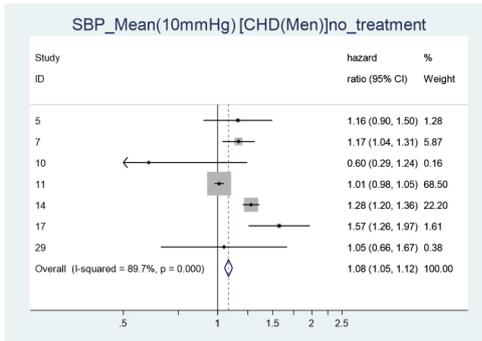
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



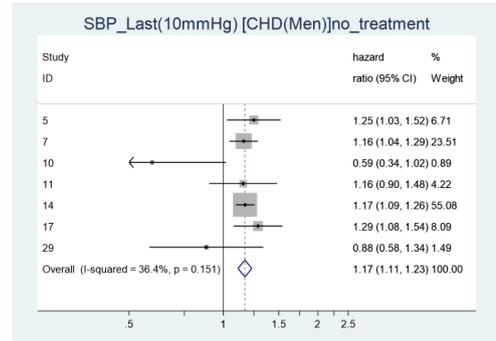
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・単年）



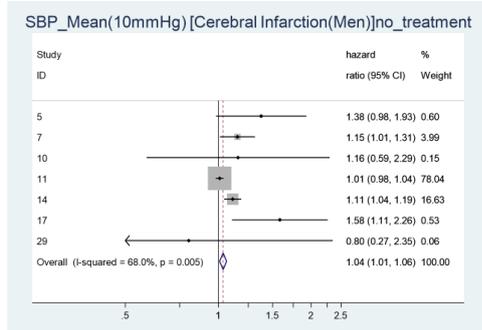
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



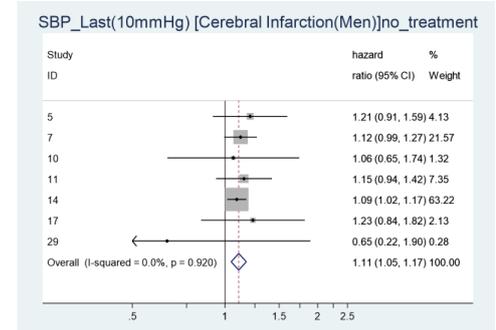
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・単年）



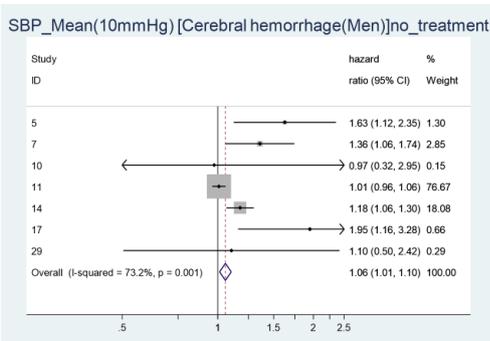
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・単年）

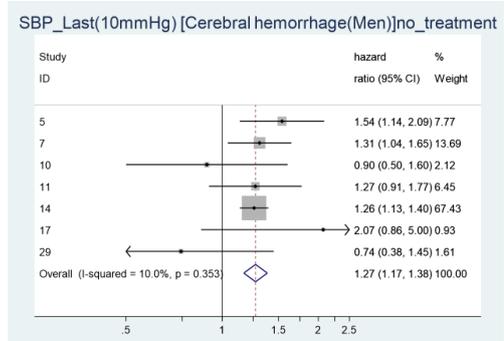
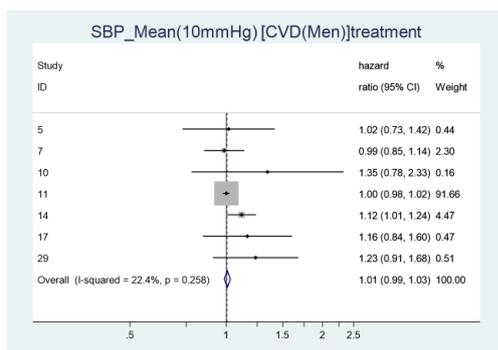
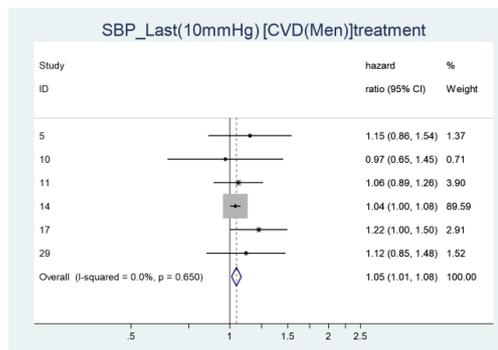


図 1-1 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（男性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

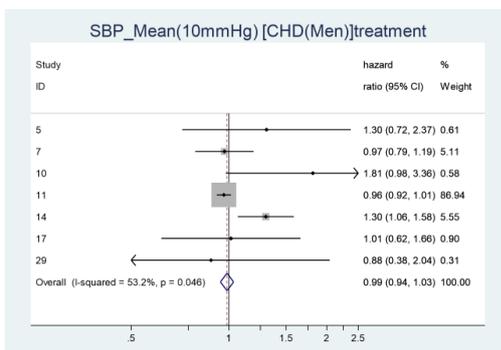
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



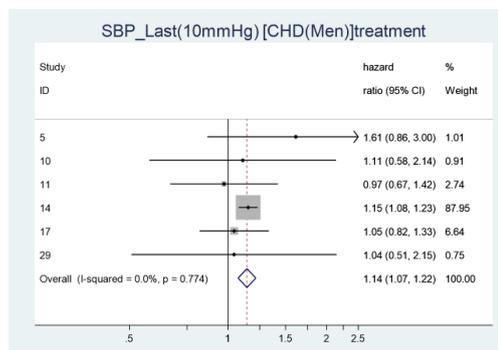
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・単年）



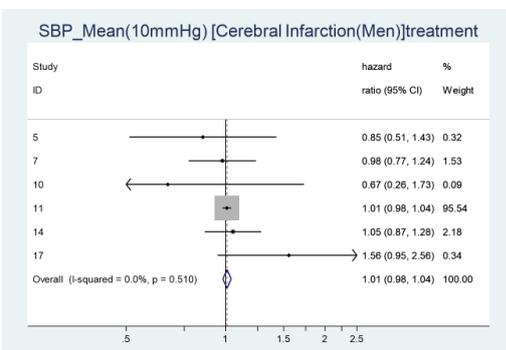
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



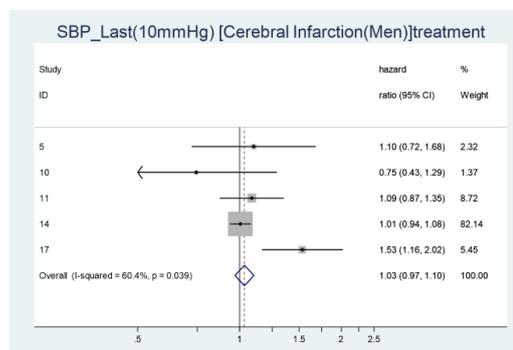
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・単年）



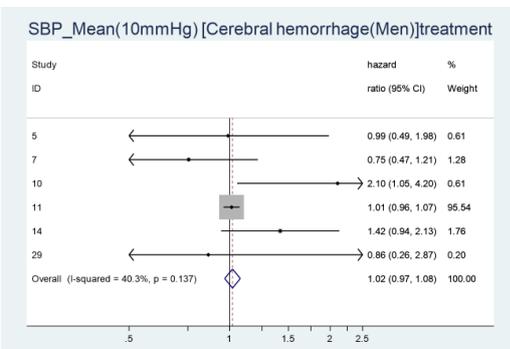
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・単年）

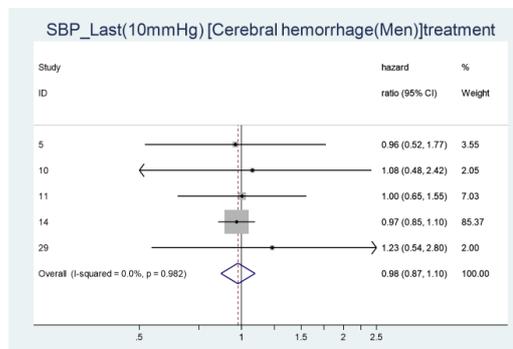
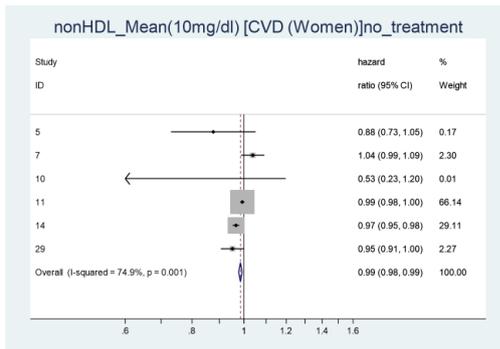
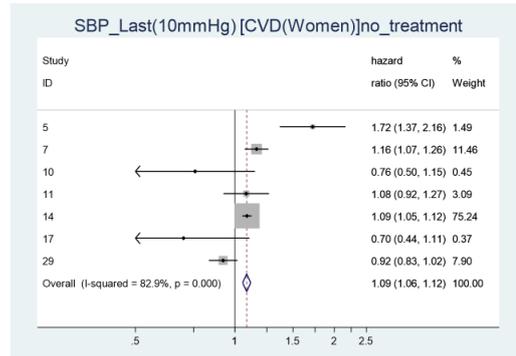


図 1-2 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（男性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

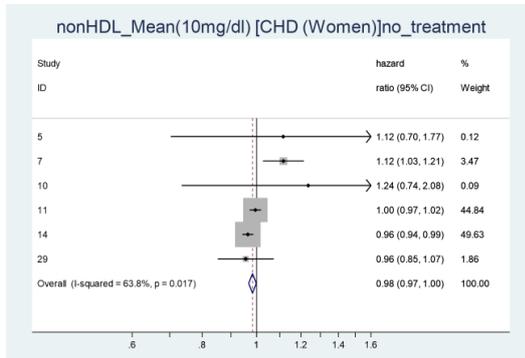
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



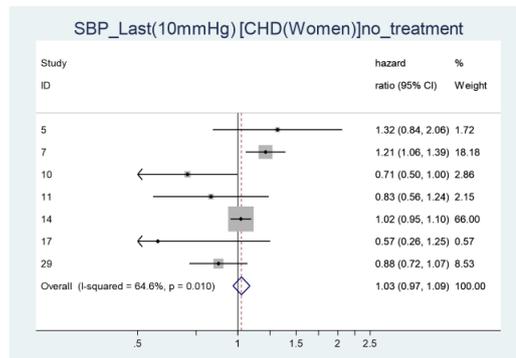
CVD 発症・死亡（女性・治療なし・単年）



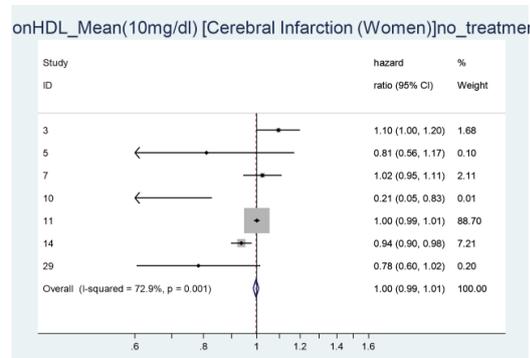
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



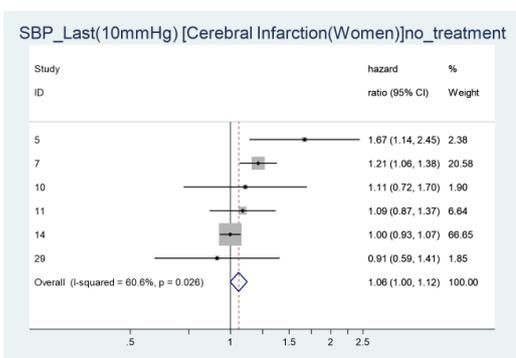
CHD 発症・死亡（女性・治療なし・単年）



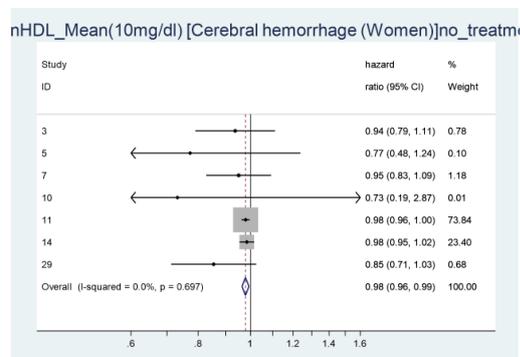
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性・治療なし・単年）

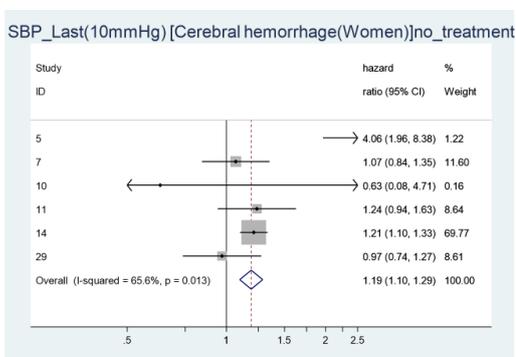
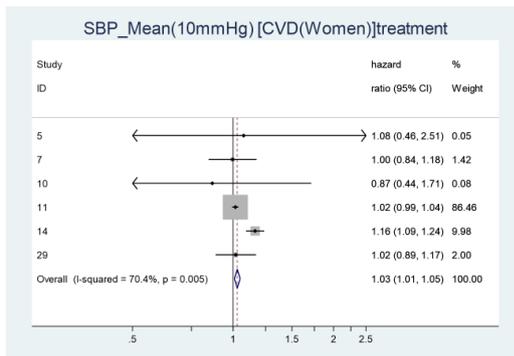
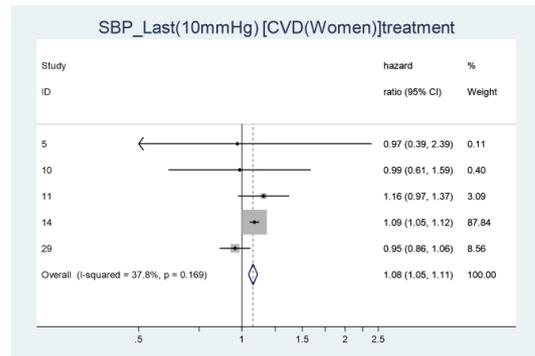


図 1-3 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（女性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

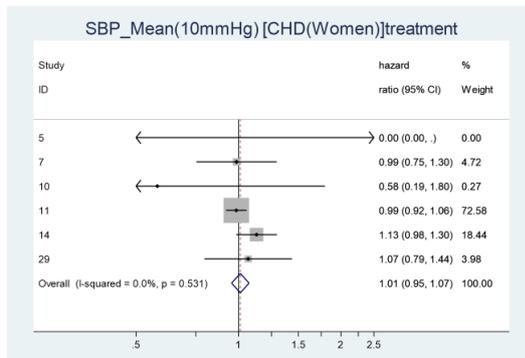
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



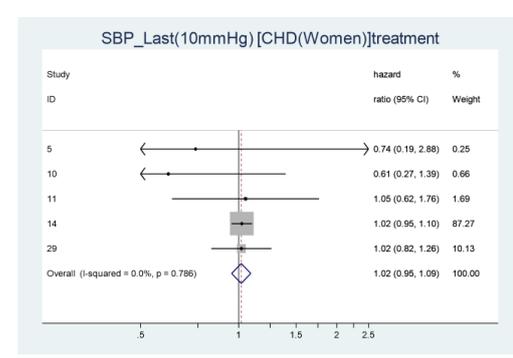
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・単年）



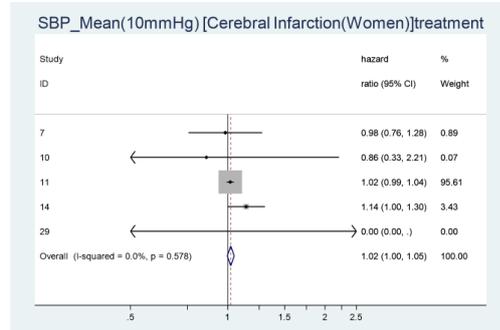
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



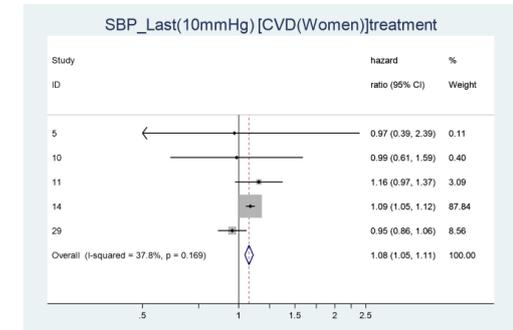
CHD 発症・死亡（女性・治療あり・単年）



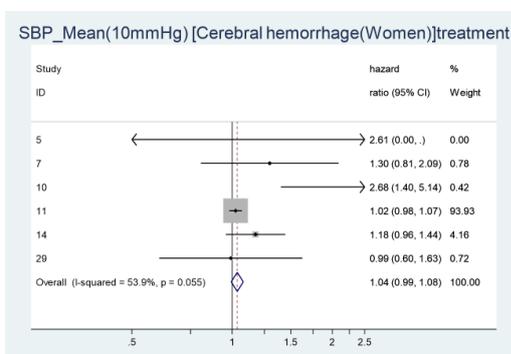
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・単年）

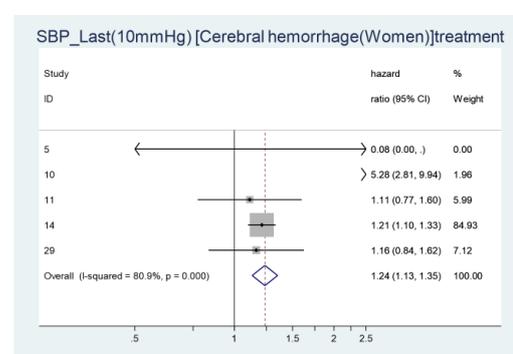
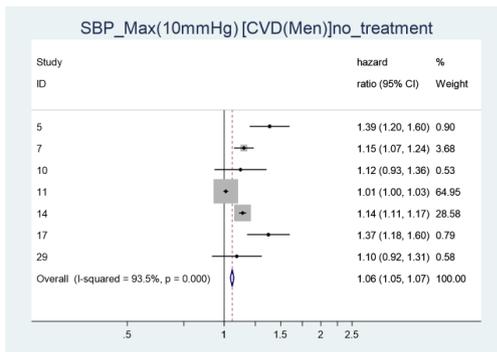
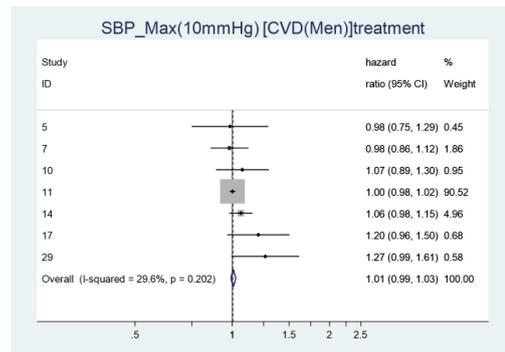


図 1-4 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（女性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

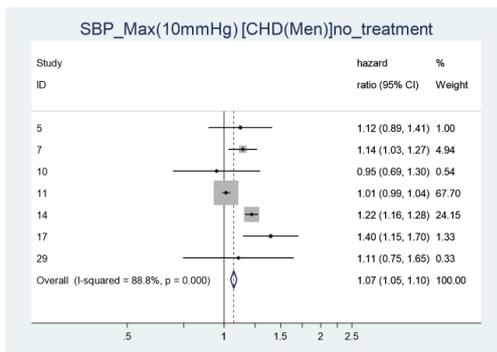
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年最大）



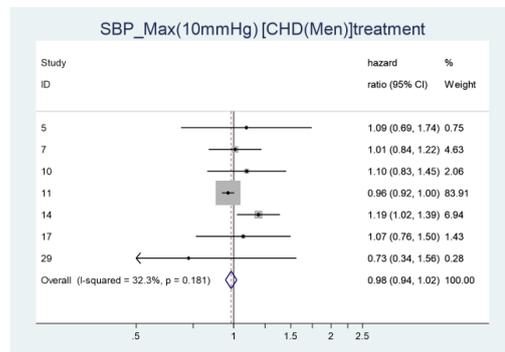
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年最大）



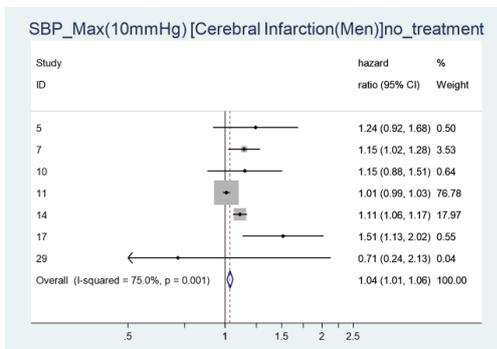
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年最大）



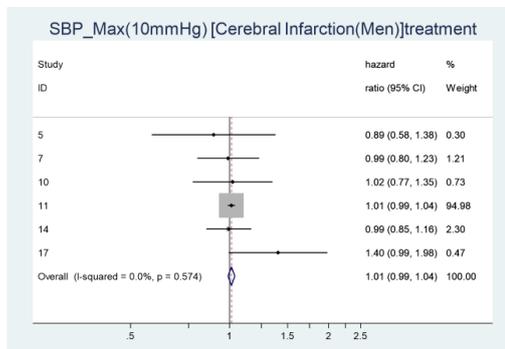
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年最大）



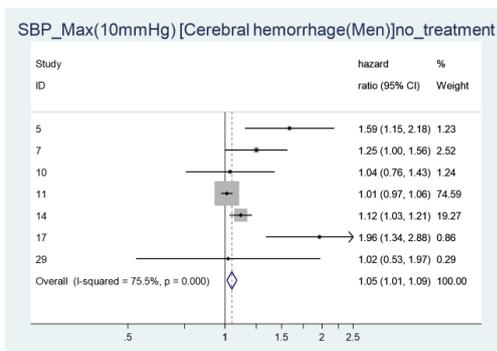
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年最大）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年最大）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年最大）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年最大）

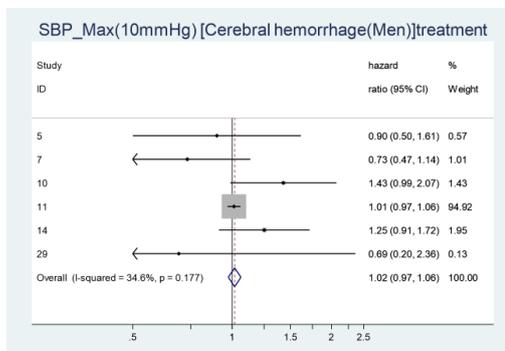
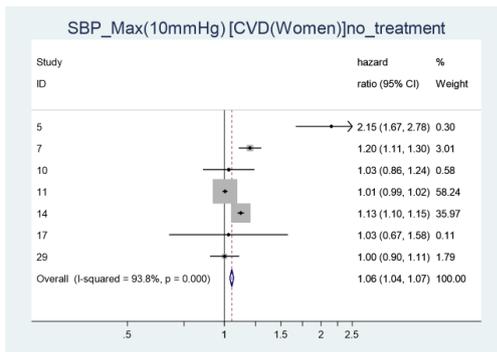
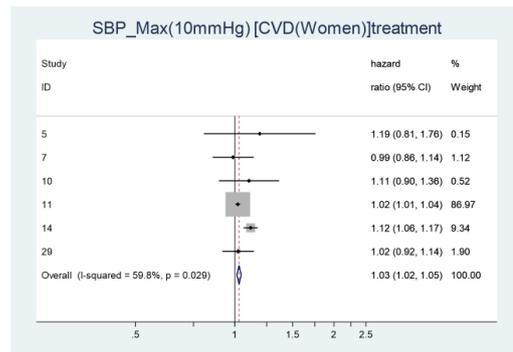


図 1-5 5年最大値の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（男性・高血圧治療なし/あり）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

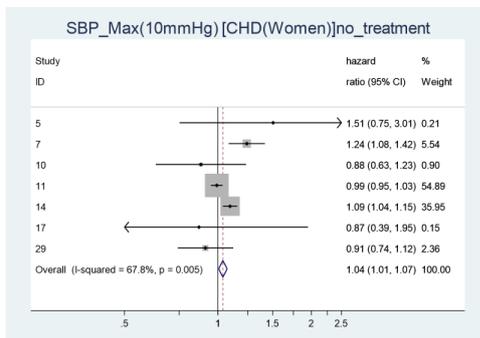
CVD 発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



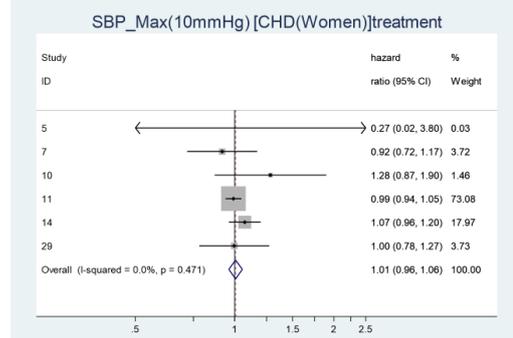
CVD 発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)



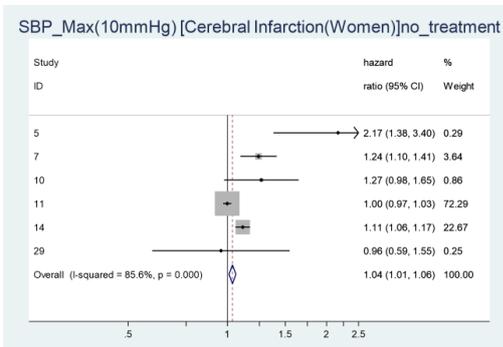
CHD 発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



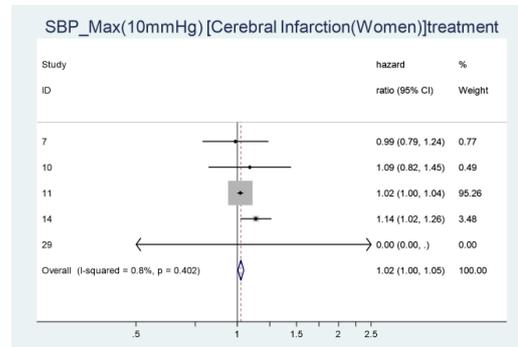
CHD 発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)



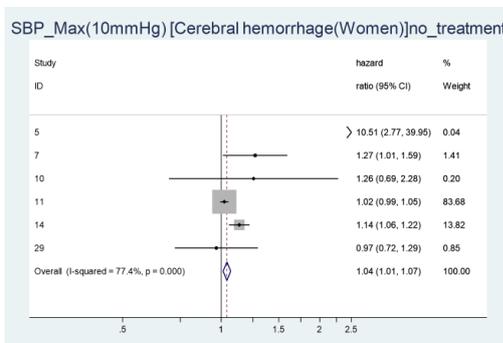
脳梗塞発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



脳梗塞発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)



脳出血発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



脳出血発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)

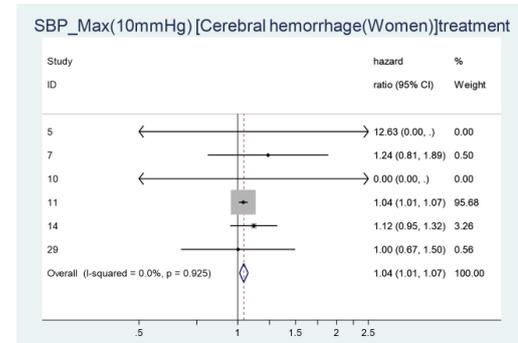


図 1-6 5年最大値の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット (女性・高血圧治療なし/あり) (コホート 29 (死亡) を除き、エンドポイントは発症)

表1 各コホートの基本属性（性別）

			コホートID	5	7	10	11	14	17	29
男性			人数	3,137	2,561	425	1,191	20,467	2,875	703
	年齢	歳	平均	48	60	68	64	67	50	66
	収縮期血圧	mmHg	平均	124	129	136	139	136	126	135
	拡張期血圧	mmHg	平均	78	81	79	80	79	79	82
	総コレステロール	mg/dL	平均	204	203	195	202	195	208	202
	HDLコレステロール	mg/dL	平均	55	55	49	59	53	59	59
	non-HDLコレステロール	mg/dL	平均	149	148	146	143	142		143
	HbA1c	%	平均	6	6	6	5	5	-	6
	BMI	kg/m <sup>2</sup>	平均	23	23	23	24	23	23	23
	eGFR	mL/min/1.73m <sup>2</sup>	平均	75	75	73	80		-	77
	喫煙	非喫煙	人数	1,007	660	107	228	4,538	792	134
		禁煙	人数	362	801	175	501	12,491	884	262
		喫煙	人数	1,768	1,100	143	462	20,467	1,199	307
	飲酒	非飲酒	人数	774	683	131	219	7,047	587	84
		禁酒	人数	-	67	30	99	10,876		21
		飲酒	人数	2,363	1,811	264	873	20,467	2,288	598
	脳心血管疾患既往	あり	人数	8	165	-	199		-	197
		なし	人数	3,129	2,396	-	992		-	506
	高血圧*	あり	人数	655	970	196	685	14,214	688	494
		なし	人数	2,482	1,591	229	506	6,253	2,187	209
女性			人数	1,766	3,063	702	2,237	42,401	651	1,494
	年齢	歳	平均	48	58	66	62	64	48	70
	収縮期血圧	mmHg	平均	123	127	134	134	133	119	136
	拡張期血圧	mmHg	平均	77	78	76	76	77	73	79
	総コレステロール	mg/dL	平均	205	216	219	220	214	209	218
	HDLコレステロール	mg/dL	平均	57	64	56	65	58	71	68
	non-HDLコレステロール	mg/dL	平均	148	151	162	156	156		150
	HbA1c	%	平均	5	6	6	5	5	-	6
	BMI	kg/m <sup>2</sup>	平均	23	22	23	23	23	22	23
	eGFR	mL/min/1.73m <sup>2</sup>	平均	75	78	77	81		-	76
	喫煙	非喫煙	人数	1,687	2,672	660	2,072	40,423	31	1,307
		禁煙	人数	13	105	15	76	388	26	62
		喫煙	人数	66	284	27	89	1,590	594	125
	飲酒	非飲酒	人数	1,418	2,181	603	1,779	36,126	319	861
		禁酒	人数	-	22	5	102	4,866		14
		飲酒	人数	348	856	94	356	1,409	332	619
	脳心血管疾患既往	あり	人数	2	112	-	365		-	495
		なし	人数	1,764	2,951	-	1,872		-	999
	高血圧*	あり	人数	223	1,002	362	1,079	12,507	82	984
		なし	人数	1,543	2,061	340	1,158	29,894	569	510

表2 各コホートの疾患別イベント数（性・高血圧治療の有無別）

高血圧治療	コホート	イベント	男性					女性				
			CVD	CHD	全脳卒中	脳梗塞	脳出血	CVD	CHD	全脳卒中	脳梗塞	脳出血
なし	5	発症	95	45	45	23	16	18	2	16	6	4
	7	発症	199	97	108	76	18	133	44	92	52	17
	10	発症	45	23	28	20	7	33	11	24	14	4
	11	発症	50	17	33	24	9	38	9	29	17	12
	29	死亡	40	9	25	4	6	99	19	48	7	11
あり	5	発症	25	9	16	10	6	4	1	3	0	1
	7	発症	74	38	42	30	8	61	21	40	26	7
	10	発症	32	17	18	13	5	25	7	18	16	1
	11	発症	38	9	29	23	6	37	5	32	23	9
	29	死亡	22	5	12	0	4	79	15	41	2	6

表3 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

収縮期血圧		治療なし			治療あり		
		5年平均	最大値	一年値	5年平均	最大値	一年値
男性	CVD	1.07	1.06	1.15	1.01	1.01	1.05
	CHD	1.08	1.07	1.17	0.99	0.98	1.14
	脳卒中全体	1.04	1.04	1.14	1.01	1.01	1.02
	脳梗塞	1.04	1.04	1.11	1.01	1.01	1.03
	脳出血	1.06	1.05	1.27	1.02	1.02	0.98
女性	CVD	1.07	1.06	1.09	1.03	1.03	1.08
	CHD	1.06	1.04	1.03	1.01	1.01	1.02
	脳卒中全体	1.06	1.05	1.11	1.03	1.03	1.11
	脳梗塞	1.04	1.04	1.06	1.02	1.02	1.02
	脳出血	1.05	1.04	1.19	1.04	1.04	1.24

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表4 経時データのバラツキ（標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

収縮期血圧		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	1.06	1.06	1.01	1.03
	CHD	1.09	1.07	0.99	1.03
	脳卒中全体	1.04	1.04	1.01	1.03
	脳梗塞	1.03	1.04	1.01	1.03
	脳出血	1.05	1.05	1.02	1.01
女性	CVD	1.03	1.06	1.03	1.03
	CHD	1.01	1.04	1.02	0.95
	脳卒中全体	1.03	1.05	1.02	1.05
	脳梗塞	1.02	1.04	1.02	1.03
	脳出血	1.04	1.04	1.02	1.08

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表5 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（拡張期血圧）

拡張期血圧		治療なし			治療あり		
		5年平均	最大値	単年値	5年平均	最大値	単年値
男性	CVD	1.11	1.11	1.17	0.99	0.99	1.03
	CHD	1.11	1.11	1.14	0.93	0.93	1.10
	脳卒中全体	1.11	1.11	1.21	1.01	1.02	1.05
	脳梗塞	1.09	1.10	1.17	0.99	1.00	1.06
	脳出血	1.18	1.14	1.41	0.97	1.07	0.70
女性	CVD	1.10	1.11	1.17	1.03	1.04	1.05
	CHD	1.13	1.07	1.12	0.94	0.94	0.92
	脳卒中全体	1.07	1.10	1.14	1.03	1.05	1.11
	脳梗塞	1.04	1.06	1.04	1.03	1.05	1.08
	脳出血	1.13	1.13	1.35	1.05	1.03	1.08

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表6 経時データのバラツキ（標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比（拡張期血圧）

拡張期血圧		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	1.10	1.03	0.99	1.06
	CHD	1.14	1.01	0.95	1.01
	脳卒中全体	1.10	1.04	1.02	1.04
	脳梗塞	1.05	1.03	1.01	1.05
	脳出血	1.12	1.07	1.14	1.07
女性	CVD	1.03	1.05	1.03	1.09
	CHD	1.03	1.00	0.93	1.07
	脳卒中全体	1.14	1.05	1.06	1.12
	脳梗塞	1.02	1.04	1.09	1.11
	脳出血	1.06	1.12	0.76	1.19

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表7 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（non-HDL コレステロール）

non_HDL		治療なし		治療あり	
		5年平均	一年値	5年平均	一年値
男性	CVD	1.00	1.00	1.00	1.00
	CHD	1.02	1.00	1.05	1.00
	脳卒中全体	1.00	1.00	1.01	1.01
	脳梗塞	0.99	0.99	1.03	1.00
	脳出血	1.01	1.00	1.00	1.00
女性	CVD	0.99	1.00	1.01	1.00
	CHD	0.98	1.00	1.01	1.00
	脳卒中全体	0.99	1.00	0.99	1.00
	脳梗塞	1.00	0.99	0.99	1.00
	脳出血	0.98	1.00	1.03	1.01

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表8 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（総コレステロール）

Total chol		治療なし		治療あり	
		5年平均	単年値	5年平均	単年値
男性	CVD	1.00	1.00	1.00	1.00
	CHD	1.02	1.00	0.99	1.00
	脳卒中全体	1.00	1.00	1.02	1.00
	脳梗塞	1.00	1.00	1.04	1.00
	脳出血	0.98	0.99	0.97	1.00
女性	CVD	0.98	1.00	1.00	1.00
	CHD	0.99	1.00	1.00	1.00
	脳卒中全体	0.99	0.99	1.00	1.00
	脳梗塞	1.00	1.00	1.01	1.01
	脳出血	0.98	1.00	1.00	1.00

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表9 経時データのバラツキ（標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比  
（総コレステロール）

Total chol		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	0.99	1.01	1.00	1.01
	CHD	1.02	1.00	0.99	1.01
	脳卒中全体	0.99	1.01	1.02	1.00
	脳梗塞	1.00	1.02	1.03	1.00
	脳出血	0.98	1.01	0.95	1.01
女性	CVD	0.98	1.01	1.00	0.99
	CHD	0.99	1.01	1.00	0.99
	脳卒中全体	0.99	1.01	1.00	0.98
	脳梗塞	1.00	1.00	1.01	0.99
	脳出血	0.97	1.01	1.01	0.98

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表10 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比  
（HbA1c）

HbA1c		治療なし		治療あり	
		5年平均	一年値	5年平均	一年値
男性	CVD	1.03	1.19	1.04	1.00
	CHD	1.03	1.18	1.04	1.00
	脳卒中全体	1.04	1.34	1.06	1.00
	脳梗塞	1.20	1.06	1.05	0.99
	脳出血	1.03	1.23	1.06	1.01
女性	CVD	1.19	1.14	1.15	1.14
	CHD	1.25	1.20	1.12	1.05
	脳卒中全体	1.32	1.28	0.96	1.04
	脳梗塞	1.21	1.22	0.96	0.99
	脳出血	1.26	1.22	1.36	1.07

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

3. 21世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））の目標設定や評価指標の開発

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 原田亜紀子 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター医療統計学部門 准教授  
研究分担者 三浦克之 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門 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

研究要旨

21世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））の循環器疾患の目標設定に資する資料作成を目的に、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡の減少に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN循環器データベースを活用した検討を行った。その結果、収縮期血圧の集団平均値の低下が2 mmHgで循環器疾患死亡の減少数・割合(%)は6414人(2.5%)、5 mmHgで循環器疾患死亡の減少数・割合(%)が15352人(6.0%)と予想された。このように、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響を検討するツールが開発され、その利用可能性が示された。

A. 研究目的

21世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））（以下、健康日本21）の循環器疾患の目標設定に資する資料作成を目的に、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡の減少に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN循環器データベースを活用した検討を行った。

B. 研究方法

図1に研究方法の概略を示す。日本総人口を対象に、集団の収縮期血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響を検討するために、以下の3つの手順により実行した。

1) EPOCH-JAPANの収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率の推定

EPOCH-JAPAN循環器データベースから、血圧水準別・性・年齢別死亡率をポワソン回帰モデルにより算出した。血圧は収縮期血圧に着目し、120未満、120以上130未満、130以上140未満、140以上150未満、150以上160未満、160以上(単位 mmHg)の6カテゴリ、年齢は40以上50未満、50以上60未満、60以上70未満、70以上80未満、80以上90未満(単位：才)の5カテゴリに分割し、ダミー変数を用いて解析した。

2) 最新日本総人口における収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率の推定

1)で推定した死亡率と、令和元年人口動態統計における循環器疾患死亡率と比較することで、年代・対象集団の影響を修正し

た死亡率を算定した。具体的には2つの死亡率に対して、性・年齢階級別に比（以下、修正乗数）をとり、この比を1)で推定した死亡率に乗じて、令和元年の日本人口の血圧水準別・性・年齢別死亡率を推計した。

3)循環器疾患死亡数の推計および血圧分布が変化した場合の循環器疾患死亡数の推計

2)で推定した死亡率を、収縮期血圧分布に乗じることで、循環器疾患死亡者数を算出した。血圧分布には正規分布を仮定し、分布決定には令和元年国民健康・栄養調査記載の年齢別平均値・分散を使用した。

日本人口の血圧分布が変化した場合の循環器疾患死亡数の推計は、図2のように収縮期血圧を6カテゴリに分け、この血圧分布がシフトしたことによる日本総人口全体の影響を検討した。

以上、全ての計算はExcelシートで実行できるよう実装されている。

（倫理面への配慮）

本研究では匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「人を対象とする生命科学・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た。

C. 研究結果

表1に令和2年日本総人口（40歳以上90歳未満）を対象に、収縮期血圧（以下SBP）の集団平均値の低下が循環器疾患（以下CVD）死亡数・割合の減少に及ぼす影響を、想定されるSBP集団平均値の低下レベル別に示した。日本総人口全体におけるSBP集

団平均値の低下が2mmHgの場合、CVD死亡減少数は総数6414人（男性3755人、女性2659人）で、そのCVD死亡全体に占める割合は男性2.6%、女性2.4%であった。現行の健康日本21で設定されている集団平均値の低下が4mmHgの場合、CVD死亡減少数は総数12466人（男性7218人、女性5248人）で、そのCVD死亡全体に占める割合は男性4.9%、女性4.8%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が5mmHgの場合、CVD死亡減少数は総数15352人（男性8838人、女性6514人）で、そのCVD死亡全体に占める割合は男性6.0%、女性6.0%となり、CVD死亡減少が5%を超える結果となった。

D. 考察

今回、EPOCH-JAPAN循環器データベースを用いて、わが国におけるCVDの収縮期血圧水準別の年間死亡者数を性・年齢階級別に推計し、集団全体の収縮期血圧の平均値が下降変化した場合に予想される死亡減少数を計算した。その結果、SBP集団平均値の低下が2mmHgでCVD死亡減少(%)は6414人(2.5%)、5mmHgでCVD死亡減少(%)が15352人(6.0%)と予想されることが分かった。集団全体の血圧値減少の疾病発生・死亡への効果はポピュレーションアプローチの観点から重要であり、その定量的評価は求められているところである。健康日本21（第二次）では循環器疾患予防に対して、血圧値の4mmHg減少を目標としている。これは10年前のEPOCH-JAPAN循環器データベースによる同種の予測を元に設定されたものである。今回は前回(10年前)の検討方法を基礎として、この10年間で更新されたEPOCH-JAPAN循環器データベースをもとに、令和元年(2019年)におけるCVD死亡数減少を試算した。わが国の総人口を対象にした検討を行う際、使用するデータは全

国規模であることが望ましく、全国の10を超える地域コホート研究のデータで構成される EPOCH-JAPAN 循環器データベースは本検討では望ましいデータベースといえる。

前回の2011年の検討資料では収縮期血圧4 mmHg 減少による CVD 死亡数の減少は20109人(男性：13963人、女性：6146人)、減少割合は男性で6.8%、女性で5.0%であった。今回の減少数12466人(男性7218人、女性5248人)、減少割合：男性4.9%、女性4.8%と比較すると、絶対数でみる集団全体における血圧減少のインパクトは絶対数では減少傾向となっているが、割合で見ると男性では約2%の減少、女性では微減であった。男性でのインパクト減少の理由としては死亡好発年齢の上昇などがあげられるが、引き続きデータに基づいた検討が必要と思われる。

#### E. 結論

健康日本21の計画策定を念頭においた、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響を検討するツール開発が

EPOCH-JAPAN 循環器データベースをもとに実施され、その利用可能性が示された。

#### 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

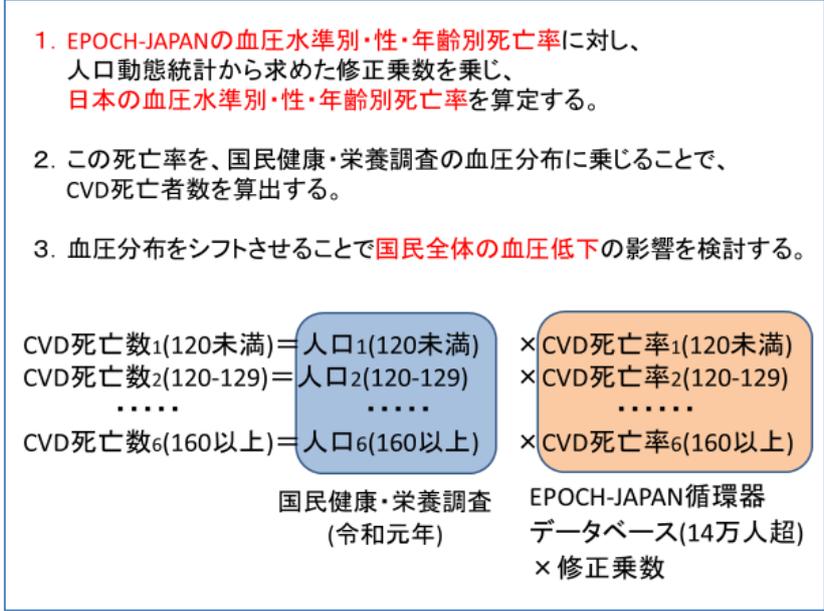


図1 EPOCH-JAPAN を用いた、血圧の集団平均値の低下が循環器疾患死亡数・割合の減少に及ぼす影響の検討方法

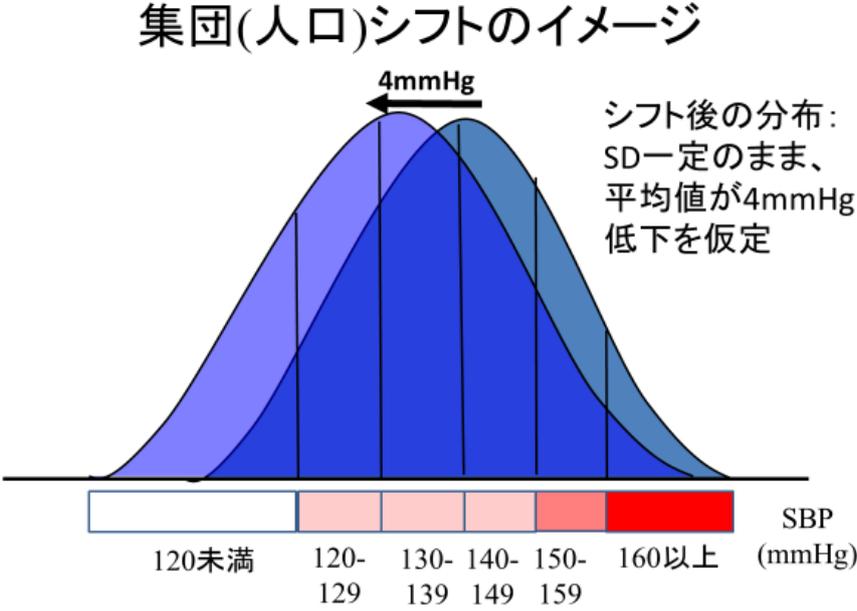


図2 収縮期血圧の集団平均値の低下のイメージ

表 令和2年総人口(40-89歳)を対象とした、収縮期血圧の集団平均値の低下が循環器疾患死亡数・割合の減少に及ぼす影響

SBPの集団平均値 の低下(mmHg)	CVD死亡		年齢階級					総計
			40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
1	減少数	男性	103	261	420	634	497	1,913
		女性	21	77	77	445	719	1,338
	減少割合	男性	2.7	2.9	2.2	1.5	0.7	1.3
		女性	1.6	2.9	1.2	1.9	1.0	1.2
2	減少数	男性	201	513	830	1,246	966	3,755
		女性	40	150	150	883	1,437	2,659
	減少割合	男性	5.3	5.7	4.4	2.9	1.4	2.6
		女性	3.0	5.6	2.3	3.7	1.9	2.4
3	減少数	男性	294	756	1,230	1,836	1,407	5,523
		女性	58	219	219	1,314	2,153	3,963
	減少割合	男性	7.7	8.4	6.5	4.2	2.0	3.8
		女性	4.4	8.1	3.4	5.6	2.9	3.6
4	減少数	男性	384	991	1,620	2,404	1,820	7,218
		女性	74	285	285	1,737	2,868	5,248
	減少割合	男性	10.1	11.1	8.6	5.5	2.6	4.9
		女性	5.6	10.6	4.5	7.3	3.8	4.8
5	減少数	男性	469	1,217	1,999	2,950	2,204	8,838
		女性	88	346	346	2,152	3,581	6,514
	減少割合	男性	12.3	13.6	10.6	6.8	3.1	6.0
		女性	6.7	12.8	5.4	9.1	4.8	6.0

上記算出に使用した統計

SBPの集団平均値：令和元年国民健康・栄養調査

性・年齢階級別人口：人口推計（令和2年10月1日現在）

性・年齢階級別循環器疾患死亡率：人口動態統計(令和元年)

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

4. 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
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
顧問	中川秀昭	金沢医科大学医学部衛生学
	清原裕	久山生活習慣病研究所
	齋藤重幸	札幌医科大学 保健医療学部看護学科 基礎臨床医学講座

【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、蛋白尿の有無と 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、40 歳未満、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とすると、計 49,238 名が解析対象となり、そのうち男性は 42.6%であった。平均追跡期間は 14.0 年(689,332 人年)で、追跡期間中の CVD による死亡は 2,491 名(男性 1,214 名、女性 1,277 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と無の分類、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) と蛋白尿の組み合わせ(1. eGFR≥90 and 尿蛋白無し、2. 75≤eGFR<90 and 尿蛋白無し、3. 60≤eGFR<75 and 尿蛋白無し、4. eGFR<60 and 尿蛋白無し、5. 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平均年齢は“eGFR<60 and 尿蛋白無し”において男性は 70.2 歳、女性は 71.7 歳で最も高く、“eGFR≥90 and 尿蛋白無し”では男性は 52.9 歳、女性は 53.7 歳で最も低かった。eGFR 値が高くなる程、収縮期血圧は低くなる傾向が男女共に認められ、“尿蛋白有り”と“eGFR<60 and 尿蛋白無し”で男性では同程度に高く、女性では“尿蛋白有り”で最も高かった。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。

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 17.4(15.3-18.6)%、CKD 有り群で 23.8(19.2-26.9)%、女性の CKD 無し群で 14.7(13.2-15.8)%、CKD 有り群で 22.4(18.4-25.8)%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表 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“eGFR≥90 and 尿蛋白無し”で 13.0(5.5-17.5)%、“75≤eGFR<90 and 尿蛋白無し”で 15.9(12.9-17.6)%、“60≤eGFR<75 and 尿蛋白無し”で 19.8(16.6-22.2)%、“eGFR<60 and 尿蛋白無し”で 23.5(18.0-27.8)%、“尿蛋白有り”で 24.3(16.1-28.7)%であった。女性ではそれぞれ、9.3(4.5-13.0)%、13.5(11.4-15.2)%、17.1(14.5-18.9)%、18.7(14.6-22.8)%、26.7(18.3-32.4)%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表 2 に示す。また、40 歳時点から 90 歳までの蛋白尿と eGFR 値の組み合わせにおける各層での累積死亡率を図 1 に示す。

### 【考察】

CKD 有りで CVD 死亡の生涯リスクは高く、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男女ともあった。男性では、“蛋白尿有り”の層と“eGFR<60 and 尿蛋白無し”の層で生涯リスクが同程度に高かったが、女性では“蛋白尿有り”の層で生涯リスクが最も高く、性別によって 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た 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った。現在は論文執筆中である。

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

	Proteinuria+ -	Proteinuria -	Proteinuria -	Proteinuria -	Proteinuria -	Total
	0≤eGFR< 60	60≤eGFR< 75	75≤eGFR< 90	90≤eGFR		
<b>Men</b>						
<b>N</b>	875	725	3,022	9,210	7,134	20,966
<b>Age (years)</b>	60.8 ± 11.7	70.2 ± 10.1	65.1 ± 10.7	58.2 ± 9.8	52.9 ± 9.7	57.9 ± 11.0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.5 ± 3.4	22.7 ± 3.0	22.8 ± 3.1	22.9 ± 2.8	23.1 ± 2.9	23.0 ± 2.9
<b>SBP (mmHG)</b>	144.1 ± 23.9	144.1 ± 22.7	139.8 ± 21.9	134.1 ± 20.0	129.3 ± 17.5	134.0 ± 20.2
<b>DBP (mmHG)</b>	85.2 ± 13.5	83.0 ± 12.0	82.5 ± 12.3	82.1 ± 12.0	80.0 ± 11.5	81.6 ± 12.0
<b>Serum Cholesterol (mmol/L)</b>	5.3 ± 1.1	5.1 ± 1.0	5.1 ± 0.9	5.1 ± 0.9	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.9
<b>Diabetes Mellitus (n(%))</b>	152 (17.4)	58 (8.0)	230 (5.5)	485 (7.6)	351 (4.9)	1,276
<b>Current Smoking</b>	445 (50.9)	280 (38.6)	1,355 (44.8)	4,784 (51.9)	3,984 (55.8)	10,848

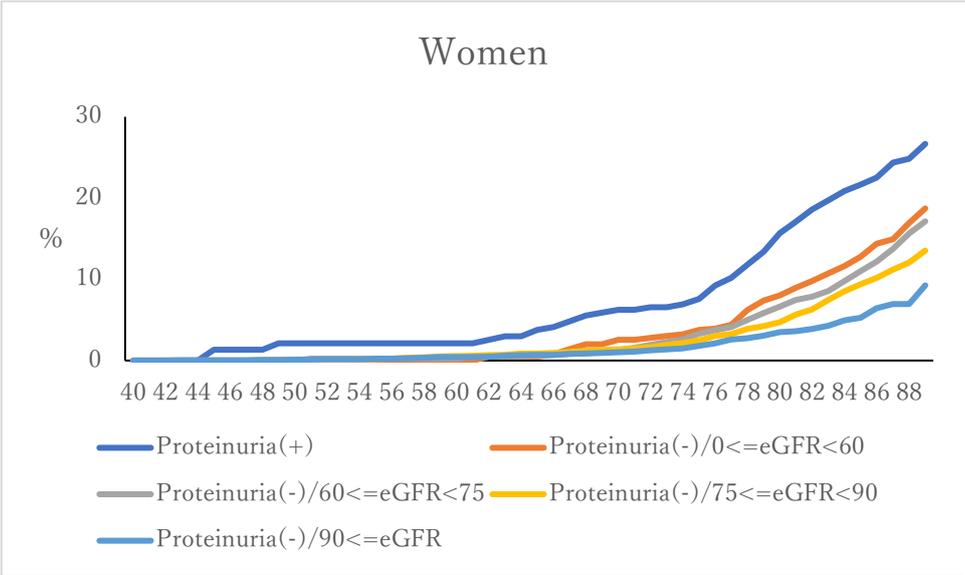
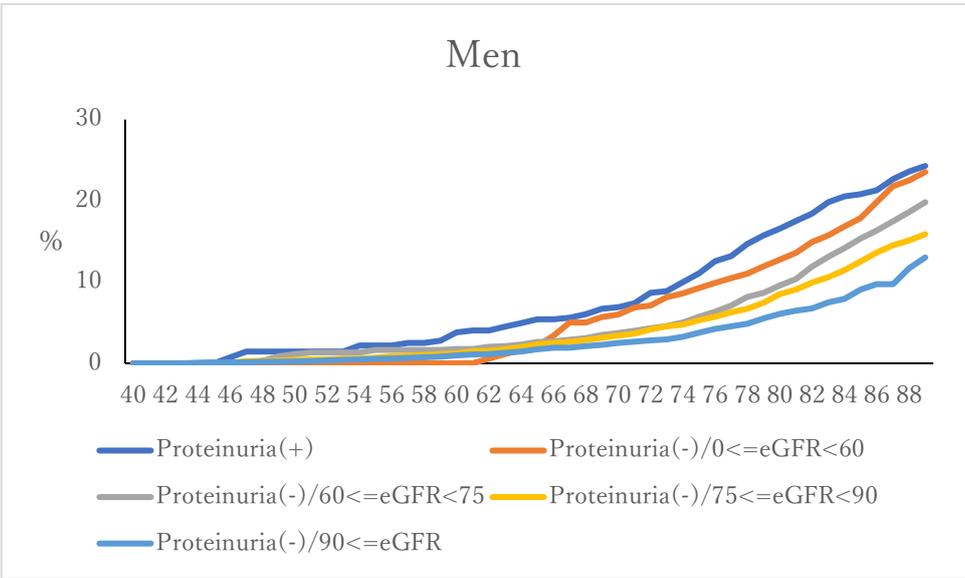
<b>(n(%))</b>						
<b>Women</b>						
<b>N</b>	599	1,004	3,330	11,699	11,640	28,272
<b>Age (years)</b>	62.3 ± 12.5	71.7 ± 10.3	66.6 ± 10.6	60.0 ± 8.7	53.7 ± 9.5	58.6 ± 10.6
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.0 ± 3.9	22.9 ± 3.6	23.1 ± 3.5	23.3 ± 3.3	23.3 ± 3.2	23.3 ± 3.3
<b>SBP (mmHG)</b>	146.4 ± 25.7	143.1 ± 22.9	140.0 ± 22.5	133.8 ± 20.6	126.8 ± 18.4	132.3 ± 20.9
<b>DBP (mmHG)</b>	83.3 ± 13.4	79.4 ± 11.9	80.0 ± 11.9	79.9 ± 11.6	77.4 ± 11.3	78.9 ± 11.6
<b>Serum Cholesterol (mmol/L)</b>	5.7 ± 1.2	5.6 ± 1.1	5.5 ± 1.0	5.5 ± 1.0	5.3 ± 0.9	5.4 ± 1.0
<b>Diabetes Mellitus (n(%))</b>	79 (13.2)	83 (8.3)	223 (6.7)	504 (4.3)	301 (2.6)	1,190
<b>Current Smoking (n(%))</b>	43 (7.2)	83 (8.3)	249 (6.7)	748 (6.4)	784 (6.7)	1,907

表2 男女別の CVD による死亡の生涯リスク

<b>Risk Factor Level</b>	<b>Index Age of Lifetime Risk</b>			
	<b>40 years</b>	<b>50 years</b>	<b>60 years</b>	<b>70 years</b>
<b>Men</b>				
<b>CKD</b>				
<b>Yes</b>	23.8 (19.2–26.9)	23.4 (18.9–26.3)	23.7 (19.3–26.7)	22.2 (17.7–25.1)
<b>No</b>	17.4 (15.3–18.6)	17.3 (15.2–18.5)	17.3 (15.2–18.5)	16.8 (14.6–18.1)
<b>Combination of Proteinuria and eGFR</b>				

<b>level</b>				
<b>Yes</b>	24.3 (16.1 – 28.7)	23.9 (15.7 – 28.2)	24.2 (15.8 – 28.6)	24.0 (15.3 – 28.8)
<b>No : 0&lt;=eGFR&lt;60</b>	23.5 (18.0 – 27.8)	23.5 (18.0 – 27.8)	24.5 (19.0 – 28.7)	20.9 (15.5 – 24.7)
<b>No : 60&lt;=eGFR&lt;75</b>	19.8 (16.6 – 22.2)	20.0 (16.9 – 22.1)	20.0 (16.8 – 22.0)	19.4 (16.3 – 21.5)
<b>No : 75&lt;=eGFR&lt;90</b>	15.9 (12.9 – 17.6)	15.7 (12.8 – 17.5)	15.5 (12.6 – 17.3)	14.7 (11.7 – 16.7)
<b>No : 90&lt;=eGFR</b>	13.0 (5.5 – 17.5)	13.0 (5.4 – 17.5)	12.8 (5.2 – 17.6)	12.3 (4.6 – 17.4)
<b>Women</b>				
<b>CKD</b>				
<b>Yes</b>	22.4 (18.4 – 25.8)	21.7 (18.1 – 24.5)	22.8 (19.2 – 25.6)	21.9 (18.4 – 24.7)
<b>No</b>	14.7 (13.2 – 15.8)	14.7 (13.3 – 15.9)	14.7 (13.2 – 15.8)	14.5 (13.1 – 15.7)
<b>Combination of Proteinuria and eGFR level</b>				
<b>Yes</b>	26.7 (18.3 – 32.4)	25.7 (17.3 – 31.1)	27.1 (18.7 – 32.7)	26.0 (17.4 – 31.9)
<b>No : 0&lt;=eGFR&lt;60</b>	18.7 (14.6 – 22.8)	20.1 (16.0 – 23.4)	21.0 (16.9 – 24.4)	20.7 (16.7 – 23.9)
<b>No : 60&lt;=eGFR&lt;75</b>	17.1 (14.5 – 18.9)	17.2 (14.9 – 19.0)	17.4 (15.1 – 19.2)	17.3 (15.0 – 19.1)
<b>No : 75&lt;=eGFR&lt;90</b>	13.5 (11.4 – 15.2)	13.5 (11.4 – 15.2)	13.3 (11.2 – 15.0)	13.1 (11.0 – 14.8)
<b>No : 90&lt;=eGFR</b>	9.3 (4.5 – 13.0)	9.2 (4.5 – 13.0)	9.1 (4.3 – 13.0)	8.8 (4.0 – 12.8)

図1 男女別の eGFR 値と尿蛋白の組み合わせにおける 40 歳から 90 歳までの CVD による死亡の累積死亡率



令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

5. 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（公表論文要約）

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
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
顧問	齋藤重幸	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

【論文】

Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-Japan) Research Group \*. Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population. J Am Heart Assoc. 2021 Dec 7;10(23):e021753. doi:

### 【学会発表】

Imai Y, Murakami Y, Ninomiya T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Sakata K, Iso H, Nakagawa H, Ohkubo T, Tamakoshi A, Saitoh S, Miura K, Ueshima H, Okamura T, “Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Death According to Composite Risk Factors: A Pooled Analysis of Data From the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Study,” International Symposium of Atherosclerosis, Kyoto, Japan, Oct. 24-27 2021

### 【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、45 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 41,002 名が解析対象となり、そのうち男性は 45.9%であった。平均追跡期間は 13.1 年(537,126 人年)であり、追跡期間中の CVD による死亡は 2,255 名（男性 1,063 名、女性 1,192 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。45 歳時点から 75 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 58.5 歳、女性では 55.4 歳、” $\geq 2$  Major risk factors”では男性で 60.5 歳、女性で 64.0 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 108.3(mmHg)、女性で 107.6(mmHg)であり、” $\geq 2$  Major risk factors”では男性においては 147.8(mmHg)、女性で 149.2(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。

45 歳時点における”All risk factors optimal”の生涯リスクは、男性において 6.8(0.0 - 11.9)%、女性で 6.9(1.2 - 11.5)%、” $\geq 1$  Risk factor not optimal”では男性で 8.1(6.1 - 9.8)%、女性で 7.0(5.7 - 8.2)%、” $\geq 1$  Risk factor elevated”において、男性で 11.8(6.9 - 15.8)%、女性で 7.5(5.0 - 9.7)%、”1 Major risk factor”において男性で 12.2(10.5 - 13.5)%、女性で 11.0(9.6 - 12.2)%、” $\geq 2$  Major risk factors”では男性で 19.4(16.7 - 21.4)%、女性で 15.4(12.6 - 18.1)%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、75 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 15.6(12.8 - 17.8)%、女性において 11.3(9.1 - 13.3)%であった。各 Index age における CVD 死亡の生涯リスクを表 3 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、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。また、本研究はアジア人初の報告となることから民族的要因への差異に対する示唆も与えていると考えられる。

表 1 統合リスク因子の定義

統合リスク因子	定義
全リスク要因が最適 (Optimal)	TC<180 and SBP<120 and DBP<80 and 糖尿病無し and 非喫煙
TC, 血圧のいずれかが最適でない (1 risk not optimal)	(TC 180-199 or (SBP 120-139 or DBP 80 - 89)) and (糖尿病無し and 非喫煙)
TC, 血圧のいずれかが上昇 (1 risk elevated)	(TC 200 - 239 or (SBP 140 - 159 or DBP 90 - 99)) and (糖尿病無し and 非喫煙)
リスク要因の1つが基準に該当 (1 major risk)	以下の条件の1つを満たす：①TC≥240, ②SBP≥160 or DBP≥100 or 治療中, ③糖尿病有り, ④喫煙
リスク要因の2つ以上が基準に該当 (2 major risks)	以下の条件の2つ以上を満たす：①TC≥240, ②SBP≥160 or DBP≥100 or 治療中, ③糖尿病有り, ④喫煙

TC=total cholesterol (総コレステロール), SBP=systolic blood pressure (収縮期血圧), DBP=diastolic blood pressure (拡張期血圧)

#### 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

	Optimal	1 risk not optimal	1 risk elevated	1 major risk	2 major risks	Total
Men						
N (%)	454 (2.4)	4325 (23.0)	1106 (5.9)	9080 (48.3)	3847 (20.4)	18 812
Age, y	58.5±9.2	58.6±9.3	58.4±9.6	59.0±9.3	60.5±9.2	59.2±9.3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.8±2.5	23.2±2.7	23.0±2.8	22.9±2.9	23.4±3.0	23.0±2.9
SBP, mm Hg	108.3±7.4	130.3±11.0	130.3±20.0	133.2±19.0	147.8±22.7	134.7±19.8
DBP, mm Hg	67.6±6.8	80.2±8.1	78.9±12.9	80.7±11.8	87.5±13.2	81.5±11.9
Serum total cholesterol, mmol/L	4.1±0.4	4.9±0.7	5.2±0.7	5.0±0.9	5.4±1.2	5.0±0.9
Smoking, n (%)				5999 (66.1)	3241 (84.2)	9240
Diabetes, n (%)				340 (3.7)	1012 (26.3)	1352
Women						
N(%)	1143 (5.2)	8343 (37.6)	2610 (11.8)	7736 (34.9)	2358 (10.6)	22 190
Age, y	55.4±8.6	58.9±9.1	59.1±9.0	62.3±9.2	64.0±9.0	60.5±9.3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.0±2.9	23.1±3.2	22.9±3.2	23.9±3.5	24.3±3.7	23.4±3.4
SBP, mm Hg	107.6±7.8	129.0±12.4	123.3±20.0	141.0±22.4	149.2±23.2	133.6±21.0
DBP, mm Hg	66.0±6.8	77.6±8.5	73.6±11.7	82.4±12.3	85.3±13.1	79.0±11.8
Serum total cholesterol, mmol/L	4.2±0.4	5.1±0.6	5.5±0.5	5.7±1.0	6.3±1.0	5.4±0.9
Smoking, n (%)				780 (10.1)	585 (24.8)	1365
Diabetes, n (%)				344 (4.4)	795 (33.7)	1139

Continuous variables are presented as the mean±SD and categorical variables are presented as a percentage. "Optimal" was defined as total cholesterol <4.65 mmol/L, systolic blood pressure (BP) <120 mm Hg, diastolic BP <80 mm Hg, nondiabetic, and nonsmoker. "1 Risk Not Optimal" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 4.65 to 5.15 mmol/L, systolic BP of 120 to 139 mm Hg, or diastolic BP of 80 to 89 mm Hg. "1 Risk Elevated" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 5.16 to 6.18 mmol/L, systolic BP of 140 to 159 mm Hg, or diastolic BP of 90 to 99 mm Hg. Major risk factors were defined as having a (1) total cholesterol ≥6.19 mmol/L, (2) systolic BP ≥160 mm Hg or diastolic BP ≥100 mm Hg or treated for hypertension, (3) current smoker, and (4) diabetes. "1 Major Risk" was defined as the existence of one of the defined major risk factors. "2 Major Risks" was defined as the existence of ≥2 of the defined major risk factors. BMI indicates body mass index; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; and TC, total cholesterol.

表 3 統合リスク因子に基づく男女別の CVD 死亡の生涯リスク

Index-age of lifetime risk, y	Lifetime risks, %				
	Optimal	1 risk not optimal	1 risk elevated	1 major risk	2 major risks
Men					
45	6.8 (0–11.9)	8.1 (6.1–9.8)	11.8 (6.9–15.8)	12.2 (10.5–13.5)	19.4 (16.7–21.4)
55	6.9 (0–12.0)	8.0 (6.0–9.7)	11.3 (6.5–15.2)	12.1 (10.4–13.4)	19.2 (16.5–21.2)
65	6.6 (0–11.9)	7.6 (5.5–9.3)	11.1 (6.3–15.0)	11.5 (9.8–12.8)	18.1 (15.4–20.2)
75	7.4 (0.2–13.3)	6.4 (4.4–8.1)	10.3 (5.6–14.4)	10.4 (8.7–11.9)	15.6 (12.8–17.8)
Women					
45	6.9 (1.2–11.5)	7.0 (5.7–8.2)	7.5 (5.0–9.7)	11.0 (9.6–12.2)	15.4 (12.6–18.1)
55	6.7 (1.1–11.3)	7.0 (5.7–8.1)	7.6 (5.0–9.8)	10.6 (9.3–11.8)	14.6 (12.2–16.6)
65	6.5 (0.9–11.2)	6.9 (5.6–8.0)	7.4 (4.9–9.6)	9.9 (8.6–11.1)	13.3 (11.1–15.4)
75	6.2 (0.6–11.1)	6.0 (4.7–7.1)	6.8 (4.3–9.0)	8.7 (7.5–9.9)	11.3 (9.1–13.3)

The lifetime risks are presented as percentages and 95% CIs. The lifetime risks were adjusted for competing risks. "Optimal" was defined as total cholesterol <4.65 mmol/L, systolic blood pressure (BP) <120 mm Hg, diastolic BP <80 mm Hg, nondiabetic, and nonsmoker. "1 Risk Not Optimal" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 4.65 to 5.15 mmol/L, systolic BP of 120 to 139 mm Hg, or diastolic BP of 80 to 89 mm Hg. "1 Risk Elevated" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 5.16 to 6.18 mmol/L, systolic BP of 140 to 159 mm Hg, or diastolic BP of 90 to 99 mm Hg. Major risk factors were defined as having a (1) total cholesterol ≥6.19 mmol/L, (2) systolic BP ≥160 mm Hg, or diastolic BP ≥100 mm Hg or treated for hypertension, (3) current smoker, and (4) diabetes. "1 Major Risk" was defined as the existence of one of the defined major risk factors. "2 Major Risks" was defined as the existence of ≥2 of the defined major risk factors.

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

1. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 森川博司 茨城県保健福祉部 医監兼次長  
研究協力者 入江ふじこ 茨城県土浦保健所 所長  
(兼務) 保健福祉部健康・地域ケア推進課  
研究協力者 山岸良匡 筑波大学医学医療系 教授  
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2本の論文発表を行った。また、全国健康保険協会（協会けんぽ）茨城支部、県内の4つの共済組合（茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部）、2つの国民健康保険組合、および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2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。

対象者の令和元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年度から令和2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2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月末までに令和元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。

令和2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一部については、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29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2(2020)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)。

(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、学会発表や論文発表は無かった。

### 3. 健診コホート

令和元年度までの国保の特定健診情報について、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』を出版した。

## D. 考察

茨城県健康研究は、保健行政に対するフィードバックを特に重要視しており、毎年度『茨城県市町村別健康指標』を刊行するとともに各種ツールを開発し、茨城県立健康プラザのホームページに掲載するとともに、県内市町村に提供してきた。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。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) Nakazawa N, Ishizu T, Sairenchi T, Yamagishi K, Murakoshi N, Nakagawa D, Nakatsukasa T, Kawamatsu N, Sato K, Yamamoto M, Machino-Otsuka T, Xu D, Irie F, Tomizawa T, Nogami A, Aonuma K, Iso H, Ieda M, Kawakami Y, Ota H. Right bundle branch block and risk of cardiovascular mortality: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Heart Vessels*. 2022 Apr;37(4):609-618.
- 2) Yamagishi K, Iso H, Sairenchi T, Irie F, Takizawa N, Koba A, Tomizawa T, Ota H. Diabetes Mellitus Modifies the Association of Serum Triglycerides with Ischemic Cardiovascular Disease Mortality: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Atheroscler Thromb*. 2021 Sep 25. Epub ahead of print.

### 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

《公表論文の要約》

Nakazawa N, Ishizu T, Sairenchi T, Yamagishi K, Murakoshi N, Nakagawa D, Nakatsukasa T, Kawamatsu N, Sato K, Yamamoto M, Machino-Otsuka T, Xu D, Irie F, Tomizawa T, Nogami A, Aonuma K, Iso H, Ieda M, Kawakami Y, Ota H. Right bundle branch block and risk of cardiovascular mortality: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Heart Vessels*. 2022 Apr;37(4):609-618.

右脚ブロックと心血管系死亡リスク（茨城県健康研究）

【概要】

歴史的に、右脚ブロックは無症候性では良性の所見と考えられてきた。しかし、この結論はサンプルサイズの小さいいくつかの古い研究に基づいている。我々は、日本の一般人口における完全右脚ブロック（CRBBB）とその後の心血管死亡率との関連を検討した。

この大規模な地域ベースのコホート研究では、地域ベースの健康診断に参加した 90,022 人（平均年齢 58.5±10.2 歳、女性 66.2%）のデータが評価された。対象者は 1993 年から 2016 年末まで追跡調査された。データ解析には Cox 比例ハザードモデルおよび log-rank 検定を使用した。CRBBB は 1,344 人（1.5%）で観察された。含まれるすべての参加者において、CRBBB は、すべての潜在的交絡因子で調整した後、心血管死亡のリスク増加と関連していた（ハザード比 [HR] 1.21 ; 95%信頼区間 [CI] 1.06-1.38）。心血管死亡リスクの増加は、65 歳未満の女性（HR 2.00、95%CI 1.34-2.98）および 65 歳以上の男性（HR 1.28、95%CI 1.06-1.55）で特に明らかであった。

CRBBB は、65 歳未満の女性および 65 歳以上の男性における心血管死亡のリスク上昇と関連していた。若い女性や高齢の男性に症状がなくても、CRBBB の存在に注意する必要がある。

Yamagishi K, Iso H, Sairenchi T, Irie F, Takizawa N, Koba A, Tomizawa T, Ota H. Diabetes Mellitus Modifies the Association of Serum Triglycerides with Ischemic Cardiovascular Disease Mortality: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). J Atheroscler Thromb. 2021 Sep 25.

Epub ahead of print.

中性脂肪と虚血性循環器疾患死亡の関連は糖尿病の有無により異なる（茨城県健康研究）

#### 【研究の背景】

中性脂肪（トリグリセリド、トリグリセライド）は、特定健康診査で必ず測定される脂質の項目のひとつで、メタボリックシンドロームを構成する要因のひとつです。特定健康診査では、中性脂肪以外の脂質として LDL コレステロールや HDL コレステロールも測定しますが、中性脂肪がその後病気とどのように関連するかは、LDL コレステロールや HDL コレステロールに比べ、特に日本人での科学的エビデンスが不足していました。特に、糖尿病と中性脂肪は、互いに虚血性心疾患・脳梗塞の発症に対して悪影響を及ぼす可能性が考えられますが、そのエビデンスは十分ではありませんでした。

今回、茨城県健康研究において、40 歳から 79 歳の茨城県民約 9 万人を 1993 年から 2016 年まで追跡し、健診での血液検査による中性脂肪値とその後の虚血性脳心疾患死亡リスクとの関連を検討し、その関連が糖尿病既往の有無によって異なるかを検証しました。その研究成果を国際専門誌に発表しました（Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2021 年 WEB 先行公開）。

#### 【研究内容と成果】

1993 年度に茨城県内 38 市町村（当時）の基本健康診査を受診した 40～79 歳までの男女 90,468 名を対象としました。参加者の血清トリグリセリド値（主に非空腹時）を 5 年ごとに測定し、2016 年まで虚血性脳心疾患（脳梗塞と虚血性心疾患）による死亡率を追跡しました。2003 年度まで 5 年間ごとに更新されたトリグリセリド値に応じて 5 群（100 未満、100～149、150～199、200～299、300mg/dl 以上）に分け、循環器疾患の主なリスク要因を統計学的に調整した上で、100mg/dl 未満の群に対する他の各群のハザード比（95%信頼区間）を、全体及び糖尿病既往の有無別に算出しました。その結果、全体としては、血清トリグリセリド値と虚血性脳心疾患死亡との関連は見られませんでした。しかし、糖尿病既往がある人に限って見ると、中性脂肪が 300mg/dl 以上の群では 150mg/dl 未満の群に比べ、虚血性脳心疾患で死亡するリスクが 1.56 (95%信頼区間 1.02-2.39)倍でした。この関連は HDL-コレステロール値をさらに調整すると弱まりました。糖尿病既往がない人に限って見た場合はこのような関連は見られず、糖尿病既往による交互作用は有意でした（ $p=0.003$ ）。

【この研究について】

本研究では、糖尿病既往のある人では、健診で測定されるトリグリセリドの値が300 mg/dl 以上の場合に虚血性脳心疾患で死亡するリスクが高くなることがわかりました。トリグリセリドは、食べ過ぎ、特に甘いものや酒・油もの・糖質のとりすぎが原因で高くなることが知られています。特に糖尿病のある人では、トリグリセリド値が高くなりすぎないように注意することが、脳梗塞や虚血性心疾患の予防につながることを示されました。

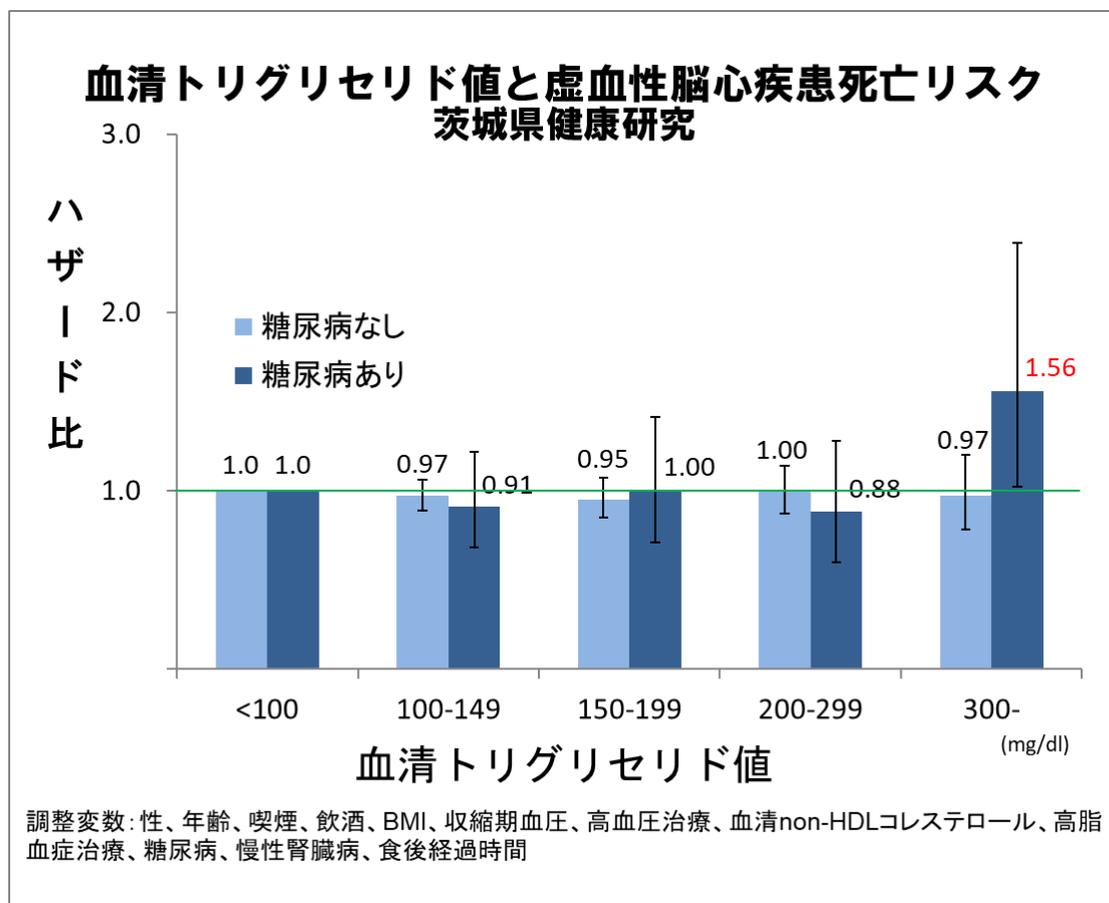


図1 糖尿病の有無別にみた血清中性脂肪と虚血性脳心疾患（脳梗塞・虚血性心疾患）死亡

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

2. 都市部地域住民における循環器疾患（脳卒中発症）リスクスコアの開発

研究分担者 小久保 喜弘 所属 国立循環器病研究センター

脳卒中は、国民の死亡原因の第4位を占めており、要介護が必要となった主な原因は、認知症が第1位、脳血管疾患が第2位である。65歳以上認知症患者の約3割は、脳血管性障害を基盤とする血管性認知症が占め、我が国の高齢化率が世界で最も高く、さらに増加し続けているため脳卒中予防が非常に重要である。近年、複数の脳卒中の予測モデルが出たが、それらの結果は必ずしも一致していない。そこで、今回都市部地域住民を対象とした吹田研究を用いて、脳卒中のリスクスコアを検討した。

吹田研究参加者のうち、ベースライン調査時に循環器病既往歴のない6,641名を対象に、脳卒中の新規発症を追跡し、Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

平均17.1年の追跡期間中に372名に脳卒中が新たに発症した（脳梗塞233名、脳出血70名、くも膜下出血33名、分類不能脳卒中36名）。リスクスコアモデルの構成因子として年齢（45～54歳、55～59歳、60～64歳、65～69歳、70～74歳、75～79歳）、喫煙、収縮期血圧（130～139mmHg、140～149mmHg、 $\geq 150$ mmHg）、高血糖（100～125mg/dL、 $\geq 126$ mg/dL）、慢性腎臓病、心房細動が最終的に残り、それぞれのスコアを提示し、それぞれのスコアの合計と10年間の間に新規発症する脳卒中の予測確率を解析した（最終モデルのAUROC0.76、適合度p値0.213）。

A.. 目的

令和元年国民生活基礎調査（厚生労働省）によると、脳卒中は、国民の死亡原因の第4位を占めており、要介護が必要となった主な原因は、認知症（17.6%）が第1位で、脳血管疾患（16.1%）が第2位である。65歳以上認知症患者の約3割は、脳血管性障害を基盤とする血管性認知症が占め、我が国の高齢化率が世界で最も高く、さらに増加し続けているため、脳卒中患者数のさらなる増加が予想されており、脳卒中予防が非常に重

要である。近年、複数の脳卒中の予測モデルが出てきているが（表1）、それらの結果は必ずしも一致していない。そこで、今回都市部地域住民を対象とした吹田研究を用いて、脳卒中の予測モデル（リスクスコア）を検討した。

B. 研究方法

吹田研究参加者である30～79歳の都市部一般住民のうち、ベースライン調査時に循環器病の既往歴のない6,641名（男性3,065名、

女性 3,576 名) を対象に、脳卒中の新規発症を追跡した。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。開発されたリスクモデルの識別能力を試験するために ROC 曲線が実行され、ROC 曲線下の面積 (AUROC) が決定された。リスクモデルのキャリブレーションは、Hosmer-Lemeshow 統計を使用して予測された脳卒中発症と実際の脳卒中発症を比較することにより実行した。

### C. 研究結果

平均 17.1 年の追跡期間中に 372 名に脳卒中が新たに発症した (脳梗塞 233 名、脳出血 70 名、くも膜下出血 33 名、分類不能脳卒中 36 名)。リスクスコアモデルの構成因子として年齢 (45~54 歳、55~59 歳、60~64 歳、65~69 歳、70~74 歳、75~79 歳)、喫煙、収縮期血圧 (130~139mmHg、140~149mmHg、 $\geq 150$ mmHg)、高血糖 (100~125mg/dL、 $\geq 126$ mg/dL)、慢性腎臓病、心房細動が最終的に残り、それぞれのスコアを提示し (表 2)。それぞれのスコアの合計と 10 年間の間に新規発症する脳卒中の予測確率を解析した (表 3)。最終モデルの AUROC は 0.76、適合度の p 値は 0.213 であった。例えば、66 歳 (9 点) で、吸わない (0 点)、収縮期血圧 136mmHg (1 点)、空腹時血糖 112mg/dL (1 点)、慢性腎臓病 (1 点)、心房細動なし (0 点) であれば、合計点が 12 点となり、10 年以内に脳卒中を発症する予測確率が 9% になる。

### D. 考察

今回の結果は、これまでの日本の脳卒中予測モデルとよく一致していた。たとえば、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病は、これまでの日本の脳卒中リスクモデル全てにも含ま

れており、心房細動は JALS 研究にも含まれていた。腎機能ではクレアチニンや尿蛋白としては項目が出ていたが、慢性腎臓病 (CKD) としては今回が初めてであった。また、今回のリスクモデルでは、性別、過体重以上、降圧剤、HDL コレステロールは未調整による解析では有意でしたが、多変量調整では関連性がなくなった。

今回のモデルで重要なことは、高血圧や糖尿病の診断を受けなくても、その前段階である高値血圧と耐糖能障害が脳卒中発生の重要な危険因子であることを示したことである。吹田研究ではこれまでに高値血圧 (120~139/80~89mmHg) でかつ耐糖能障害 (空腹時血糖 100~125mg/dL) を有する研究対象者が全体の 1 割に相当し、循環器病の危険度が約 2 倍であることを示しました (*Hypertens Res.* 2010; 33:1238-43)。このような結果により、より早い段階で予防的に生活習慣の改善を開始することを奨励する。

吹田研究ではこれまで、冠動脈疾患、心房細動、循環器病の発症予測ツールを開発してきた (注 1)。今回、脳卒中の発症予測ツールを開発することで、主要な循環器病がそろった形になった。

サンプル数が小さいため、脳卒中の病型別分類によるリスク予測モデルを提示することは出来なかった。脳梗塞や脳出血のリスク予測モデルを開発するためには、さらに大規模のコホート対象者を用いて検討する必要がある。また、今回のリスク予測モデルには、生活習慣の中でも食事要因や運動、睡眠などに関する要因を検討していないので、今後さらなる研究が必要である。

### E. 結論

わが国の都市部一般住民集団において、10年以内の脳卒中の発症確率を予測するスコアを開発した。高値血圧と耐糖能障害、慢性腎臓病も脳卒中リスクスコアの因子として寄与していた。今後、生活習慣で脳卒中リスクスコアをさらに寄与可能な要因を検討して、リスクスコアに生活習慣要因を加えて保健指導に使える様にする。

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. Arafá A, Kokubo Y, Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Kohmo KH, Teramoto M, Nakao YM, Koga M. Developing a Stroke Risk Prediction Model Using Cardiovascular Risk Factors: The Suita Study –Stroke Risk in Urban Population. *Cerebrovasc Dis*. 2021. (in press)
2. Arafá A, Kokubo Y, Shimamoto K, Kashima R, Watanabe E, Sakai Y, Li J, Teramoto M, Sheerah H, Kusano K. Sleep duration and atrial fibrillation risk in the context of predictive, preventive, and personalized medicine: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *EPMA Journal*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13167-022-00275-4>.
3. Li J, Kokubo Y, Arafá A, et al. Mild hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular disease: The Suita Study. *J Atheroscler Thromb*. [doi.org/10.5551/jat.63317](https://doi.org/10.5551/jat.63317)

表 1. 脳卒中リスク予測モデルを開発した日本の研究の要約

著者（発行年） 研究名	対象者数 （年齢）	追跡期 間, 年	目的疾患	最終モデルの危険因子
野田 (2006)[1] 茨城コホート	92,277 人 (40-79 歳)	8 年間	脳卒中死亡	年齢, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤, 糖尿病, HDL コレステロール, クレアチニン, 肝機能(AST, ALT), 喫煙
有馬 (2009)[2] 久山町研究	2,634 人 (≥40 歳)	14 年間	循環器病（虚血性心疾患と脳卒中）発症	年齢、性、収縮期血圧、糖尿病, HDL コレステロール, LDL コレステロール, 喫煙
石川 (2009)[3] JMS 研究	12,276 人 (19-93 歳)	10.7 年間	全脳卒中, 脳梗塞, 出血性脳卒中発症	年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 喫煙
八谷 (2013)[4] 多目的コホート	15,672 人 (40-69 歳)	14 年間	全脳卒中発症	年齢, 性, BMI, 血圧, 降圧剤, 糖尿病, 喫煙
八谷 (2016)[5] 多目的コホート	15,672 人 (40-69 歳)	16.4 年間	全脳梗塞発症	年齢, 性, HDL コレステロール, non-HDL コレステロール, 収縮期血圧, 降圧剤, 糖尿病, 喫煙
原田 (2019)[6] JALS 研究	67,969 人 (40-89 歳)	6.9 年間	全脳卒中発症	年齢, 性, 血圧, 糖尿病, 心房細動, 喫煙
本田 (2021)[7] 久山町研究	2,454 人 (40-84 歳)	24 年間	虚血性循環器病（虚血性心疾患と脳梗塞）発症	年齢, 性, 収縮期血圧, 糖尿病, HDL コレステロール, LDL コレステロール, 尿蛋白, 喫煙

[1] Nihon Koshu Eisei Zasshi. 2006;53:265–76; [2] Hypertens Res.2009;32:1119–22; [3] J Epidemiol. 2009;19:101–6; [4] Stroke.2013;44:1295–302; [5] Circ J. 2016;80: 1386–95; [6] Hypertens Res. 2019;42:567–79; [7] J Atheroscler Thromb. 2021 Jan 22. doi: 10.5551/jat.61960.

表 2. 脳卒中発症リスク因子とスコア

因子		スコア
年齢（歳）	45～54	5
	55～59	6
	60～64	7
	65～69	9
	70～74	10
	75～79	12
喫煙	現在喫煙	2
収縮期血圧 (mmHg)	130～139	1
	140～149	2
	≥150	3

空腹血糖(mg/dL)	100～125	1
	≥126	3
慢性腎障害	有	1
心房細動	有	5

**表 3. スコアレベル別による 10 年間の脳卒中発症予測率**

スコアの合計	10年間の脳卒中発症率 (%)
0～5	1.08
6～7	2.11
8～9	5.41
10～11	8.23
12～13	9.03
14～15	13.54
16～26	18.56

**(注 1) 循環器病予測ツール**

**吹田スコア (10 年間による冠動脈疾患発症リスクスコア)**

<https://www.ncvc.go.jp/pr/release/006484/>

健診や外来受診時の検査項目で、10年後の冠動脈心疾患発症の予測が可能である。

日本動脈硬化学会では動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版に吹田研究の成果を採択し、「吹田スコアによる冠動脈疾患発症確率と脂質管理目標値」を簡単に求めることができるようになった。

[https://www.j-athero.org/jp/general/ge\\_tool/](https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool/)

**吹田心房細動スコア (10 年間による心房細動罹患リスクスコア)**

[https://www.ncvc.go.jp/pr/release/20170606\\_press/](https://www.ncvc.go.jp/pr/release/20170606_press/)

健診や外来受診時の検査項目程度で、10年後の心房細動の予測が可能である。

モデル因子：性、年齢、循環器リスク（収縮期高血圧、過体重以上[BMI≥25 kg/m<sup>2</sup>]、心房細動以外の不整脈、虚血性心疾患)、生活習慣・血清脂質(過剰飲酒[≥2 合/日]、喫煙、non-HDLC\*[130-189mg/dL])、心雑音または弁膜症

心房細動罹患予測確率 (10 年間)：0.5%未満～27%

10 年後の心房細動予測確率を示すスコアファイル【xlsx:19KB】

**吹田循環器病スコア (10 年間による循環器病発症リスクスコア)**

[https://www.ncvc.go.jp/pr/release/20200228\\_press/](https://www.ncvc.go.jp/pr/release/20200228_press/)

健診程度の簡単な検査結果と心電図検査で 10 年後の循環器病（冠動脈疾患+脳卒中）発症の予測確率が求められる。

モデル因子：性、年齢、血圧、non-HDLC 値\*、HDL コレステロール値、喫煙、糖尿病、蛋白尿、心電図検査(心房細動、左室高電位)

循環器病発症予測確率 (10 年間)：1%以下～25% (心電図検査なし、心電図検査有で 26%)

\*：Non-HDLC=[総コレステロール値]-[HDL コレステロール値]

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

3. 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 所属 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授

要旨：福岡県久山町において、1988年の久山町循生活習慣病健診を受診した心血管病の既往のない40-84歳の住民男女2,454名を24年間追跡し、Cox比例ハザードモデルを用いてASCVDの予測モデルを作成した。変数選択には後方選択法（選択基準  $p < 0.10$ ）を用いた。予測モデルの識別能の評価にはHarrellのC統計量を算出した。モデルの内的妥当性の検証は、200個のブートストラップ標本において、予測モデルの識別能の指標（C統計量）を算出した。また、較正をGreenwood-Nam-D'Agostinoカイ二乗検定を用いて検証した。追跡期間中に270人がASCVDを発症した。ASCVDの発症リスク予測モデルには、年齢、性別、収縮期血圧、糖尿病、HDLコレステロール、LDLコレステロール、蛋白尿、喫煙習慣、運動習慣が有意な危険因子として選択された。

続いて、1988年の福岡県久山町の生活習慣病健診を受診した認知症を有しない65歳以上の住民男女794名を、24年間追跡し、認知症発症の予測モデルを作成した。解析方法には、ASCVDの発症リスク予測モデルと同様の手法を用いた。追跡期間中に364人が認知症を発症した。認知症発症リスク予測モデルには、加齢、女性、低学歴、高血圧、糖尿病、やせ、脳卒中の既往、喫煙習慣、低活動量が有意な危険因子として選択された。

いずれのリスク予測モデルは十分な識別能を有しており、過剰適合は認められなかった。また、モデルの較正は良好であった。さらに、各変数の傾きの推定値 $\beta$ から、簡便なリスクスコアを作成した。

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。

**研究1：動脈硬化性心血管疾患の生涯発症確率を簡便に予測するためのリスク予測ツールの開発**

動脈硬化性心血管疾患（ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease）は、虚血性心疾患やアテローム血栓性脳梗塞のような粥状動脈硬化により発症する疾患として知られており、その発症には脂質代謝異常、糖尿病など代謝性因子が共通の基盤病態として存在すると考えられる。我が国では、心血管病の一次予防やリスク層別化を

目的として発症リスク予測モデルが開発されているが、これらのモデルにはラクナー梗塞や脳出血など粥状動脈硬化とは異なる病態による疾患も含まれており、ASCVDに注目したリスク予測モデルはこれまでに作成されていない。本研究では、福岡県久山町住民を対象とした前向き追跡調査（久山町研究）の成績を用いて、ASCVD 10年間発症リスク予測モデルを作成することを目的とする。

## 研究 2：認知症発症リスク予測モデルの開発

認知症の発症リスクを早期に推定することで、危険因子に着目した一次予防や、発症後のケアへのスムーズな移行が期待できる。しかしながら、我が国では認知症発症リスクの予測モデルはこれまでに開発されていない。本研究では、久山町研究の 24年間の追跡調査の成績を用いて、健康診断やプライマリーケアの場面で利用可能な臨床情報を用い、認知症発症リスク予測モデルを作成することを目的とする。

### B. 研究方法

**研究 1：**1988 年の久山町循生活習慣病健診を受診した心血管病の既往のない 40-84 歳の住民男女 2,454 名を 24 年間追跡し、Cox 比例ハザードモデルを用いて ASCVD の予測モデルを作成した。変数選択には後方選択法（選択基準  $p < 0.10$ ）を用いた。予測モデルの識別能の評価には Harrell の C 統計量を算出した。さらに内的妥当性の検証として、200 個のブートストラップ標本を用いて Optimism 修正 C 統計量を算出し、過剰適合を評価した。較正は

Calibration plot と Greenwood-Nam-D'Agostino (GND) カイ二乗検定を用いて検証した。

**研究 2：**1988 年の福岡県久山町の生活習慣病健診を受診した認知症を有しない 65 歳以上の住民男女 794 名を、24 年間追跡し、Cox 比例ハザードモデルを用いて認知症発症の予測モデルを作成した。認知症は DSM-III-R に基づいて診断した。解析方法には、研究 1 の ASCVD の発症リスク予測モデルと同様の手法を用いた。

（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

**研究 1：**追跡期間中に 270 人が ASCVD を発症した。ASCVD の発症リスク予測モデルには、年齢、性別、収縮期血圧、糖尿病、HDL コレステロール、LDL コレステロール、蛋白尿、喫煙習慣、運動習慣が有意な危険因子として選択された（表 1）。これらの変数を用いたリスク予測モデルは十分な識別能を有しており（C 統計量 0.786）、過剰適合は認められなかった（optimism 修正 C 統計量 0.776）。また、モデルの較正は良好であった（GND カイ二乗検定  $p = 0.29$ ）。さらに、各変数の傾きの推定値  $\beta$  から、簡便なリスクスコアを作成した（図 1）。

**研究 2：**追跡期間中に 364 人が認知症を発症した。認知症発症リスク予測モデルには、

加齢、女性、低学歴、高血圧、糖尿病、やせ、脳卒中の既往、喫煙習慣、低活動量が有意な危険因子として選択された。予測モデルは十分な識別能を有しており (C 統計量 0.718)、過剰適合は認められなかった (optimism 修正 C 統計量 0.704)。また、モデルの較正は良好であった (GND カイ二乗検定  $p = 0.98$ )。さらに、各変数の傾きの推定値  $\beta$  から、簡便なリスクスコアを作成した (表 2)。スコア値の上昇に 10 年の予測認知症発症リスクは指数関数的に上昇した (図 2)。

#### E. 結論

地域住民を対象とした ASCVD の病型別リスク予測モデルと認知症発症リスク予測モデルを作成した。いずれのリスク予測モデルも内的妥当性およびパフォーマンスは良好であった。

#### F. 健康危機情報

地域住民を対象とした ASCVD の病型別リスク予測モデルと認知症発症リスク予測モデルを作成した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. ○Nakazawa T et al. Multiple-region grey matter atrophy as a predictor for the development of dementia in a community: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:263-271.
2. ○Honda T et al. Development and validation of a risk prediction model for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29:345-361.
3. ○Honda T et al. Changes in body weight and concurrent changes in cardiovascular risk profiles in community residents in Japan: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29:252-267.
4. ○Honda T et al. Development of a dementia prediction model for primary care: the Hisayama Study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021;13:e12221.
5. ○Oishi E et al. Development of a risk prediction model for incident hypertension in Japanese individuals: the Hisayama Study. *Hypertens Res*. 2021;44:1221-1229.
6. ○Sasaki T et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and incident CKD. *Kidney Int Rep*. 2021;6:976-985.
7. ○Yoshinari M et al. Comparison of the contributions of impaired beta cell function and insulin resistance to the development of type 2 diabetes in a Japanese community: the Hisayama Study. *Diabetologia*. 2021;64:1775-1784.
8. ○Sasaki T et al. Serum NT-proBNP levels and histopathological myocardial fibrosis in autopsied cases from a Japanese community: the Hisayama Study. *J Cardiol*. 2021;78:237-243.
9. ○Yamasaki K et al. Urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker for cardiovascular events in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Environ Health Prev Med*. 2021;26:47.
10. ○Nakamura K et al. Midlife and late-life diabetes and sarcopenia in a general older Japanese population: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig*. 2021;12:1899-1907.

11. ○Hata J et al. Risk prediction model for incident atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J.* 2021;85:1373-1382.
  12. ○Yoshikawa T et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels and the development of atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J.* 2021;85:1365-1372.
  13. ○Chen S et al. High serum folate concentrations are associated with decreased risk of mortality among Japanese adults. *J Nutr.* 2021;151:657-665.
  14. ○Shibata M et al. Emotional loneliness is associated with a risk of dementia in a general Japanese older population: the Hisayama Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021;76:1756-1766.
  15. ○Kimura Y et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig.* 2021;12:527-536.
  16. ○Nakamura K et al. Prevalence and mortality of sarcopenia in a community-dwelling older Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol.* 2021;31:320-327.
  17. ○Higashioka M et al. The Association of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease in Subjects at High Cardiovascular Risk. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:79-89.
- 2. 学会発表**
1. 二宮利治. 久山町研究～60年目を迎えて～＜教育講演＞. 第70回日本医学検査学会. Web. 2021
  2. 小原知之ら. 慢性腎臓病と認知症＜シンポジウム＞. 第66回日本透析医学会学術集会・総会. Web. 2021
  3. 秦 淳ら. 久山町研究を基盤とした脳梗塞のゲノム疫学研究＜シンポジウム＞. 第57回日本循環器予防学会学術集会. Web. 2021
  4. 小原知之ら. 糖尿病と認知症の地域疫学研究：久山町研究＜シンポジウム＞. 第63回日本老年医学会学術集会. Web. 2021
  5. 二宮利治. 糖尿病と認知症の疫学：久山町研究＜シンポジウム＞. 第21回日本抗加齢医学会総会. Web. 2021
  6. 中澤太郎ら. 地域高齢住民における大脳白質病変と認知症発症の関係：久山町研究. 第36回日本老年精神医学会. Web. 2021
  7. 小原知之ら. 地域高齢住民における認知症の実態とその危険因子・防御因子：久山町研究＜シンポジウム＞. 第117回日本精神神経学会学術総会. Web. 2021
  8. 二宮利治. 地域住民における脂質代謝異常と動脈硬化性疾患の関係：久山町研究＜シンポジウム＞. 第43回日本高血圧学会総会. Web. 2021
  9. Hata J, et al. Hypercholesterolemia as a risk factor for stroke incidence and recurrence in Japan: finding from the Hisayama Study and the Fukuoka Stroke Registry. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021). Web. 2021
  10. 二宮利治. 糖尿病合併症とグリコアルブミン (GA) について：久山町研究＜

- 共催セミナー>. 第 45 回日本血液事業学会総会. Web. 2021
11. 二宮利治. 認知症発症に関わる生活習慣病について:久山町研究の成績を中心に <シンポジウム>. 第 40 回日本認知症学会学術総会. 東京. 2021
  12. 二宮利治. 健診データを用いた臨床研究の実際 <特別教育講演>. 日本総合健診医学会第 50 回大会. Web. 2022
  13. 二宮利治. 血清グリコアルブミン値と心血管病発症との関係:久山町研究 <シンポジウム>. 第 56 回糖尿病学の進歩. Web. 2022
  14. 二宮利治. 久山町研究から見た動脈硬化のリスク評価と管理 <教育講演>. 第 22 回動脈硬化教育フォーラム. Web. 2022
- 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: 各心血管病危険因子と ASCVD 発症の関係

危険因子	ハザード比 (95%信頼区間)	$\beta$	p 値
年齢 (1 歳上昇毎)	1.08 (1.07-1.10)	0.077	<0.001
男性 (対女性)	2.68 (2.01-3.57)	0.984	<0.001
収縮期血圧 (1 mmHg 上昇毎)	1.01 (1.00-1.02)	0.010	<0.001
糖尿病 あり (対 なし)	1.58 (1.17-2.14)	0.459	0.003
HDL コレステロール (1 mg/dL 低下毎)	0.99 (0.98-1.00)	-0.012	0.03
LDL コレステロール(1 mg/dL 上昇毎)	1.01 (1.00-1.01)	0.005	0.002
蛋白尿 あり (対 なし)	1.88 (1.27-2.79)	0.632	0.002
喫煙習慣 あり (対 なし)	1.40 (1.05-1.87)	0.336	0.02
運動習慣 なし (対 あり)	1.40 (0.94-2.09)	0.339	0.10

Add up points (left panels), then look up the predicted 10-year ASCVD risk (right panel)

<table border="1"> <tr> <td><b>1. Sex</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>Women</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>7</td> </tr> </table>	<b>1. Sex</b>	<b>Point</b>	Women	0	Men	7	<table border="1"> <tr> <td><b>5. Serum LDL cholesterol</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>&lt;120 mg/dL</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>120-139 mg/dL</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>140-159 mg/dL</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>160 mg/dL -</td> <td>3</td> </tr> </table>	<b>5. Serum LDL cholesterol</b>	<b>Point</b>	<120 mg/dL	0	120-139 mg/dL	1	140-159 mg/dL	2	160 mg/dL -	3	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Total score</th> <th>40-49 years</th> <th>50-59 years</th> <th>60-69 years</th> <th>70-79 years</th> <th>80-84 years</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>&lt;1.0%</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.4%</td><td>3.1%</td><td>5.6%</td></tr> <tr><td>1</td><td>&lt;1.0%</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.7%</td><td>3.6%</td><td>6.5%</td></tr> <tr><td>2</td><td>&lt;1.0%</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.9%</td><td>4.1%</td><td>7.6%</td></tr> <tr><td>3</td><td>&lt;1.0%</td><td>&lt;1.0%</td><td>2.2%</td><td>4.8%</td><td>8.8%</td></tr> <tr><td>4</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.0%</td><td>2.6%</td><td>5.6%</td><td>10.2%</td></tr> <tr><td>5</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.2%</td><td>3.1%</td><td>6.5%</td><td>11.7%</td></tr> <tr><td>6</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.4%</td><td>3.6%</td><td>7.6%</td><td>13.6%</td></tr> <tr><td>7</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.7%</td><td>4.1%</td><td>8.8%</td><td>15.7%</td></tr> <tr><td>8</td><td>&lt;1.0%</td><td>1.9%</td><td>4.8%</td><td>10.2%</td><td>18.0%</td></tr> <tr><td>9</td><td>1.0%</td><td>2.2%</td><td>5.6%</td><td>11.7%</td><td>20.7%</td></tr> <tr><td>10</td><td>1.2%</td><td>2.6%</td><td>6.5%</td><td>13.6%</td><td>23.8%</td></tr> <tr><td>11</td><td>1.4%</td><td>3.1%</td><td>7.6%</td><td>15.7%</td><td>27.2%</td></tr> <tr><td>12</td><td>1.7%</td><td>3.6%</td><td>8.8%</td><td>18.0%</td><td>30.9%</td></tr> <tr><td>13</td><td>1.9%</td><td>4.1%</td><td>10.2%</td><td>20.7%</td><td>35.1%</td></tr> <tr><td>14</td><td>2.2%</td><td>4.8%</td><td>11.7%</td><td>23.8%</td><td>39.6%</td></tr> <tr><td>15</td><td>2.6%</td><td>5.6%</td><td>13.6%</td><td>27.2%</td><td>44.5%</td></tr> <tr><td>16</td><td>3.1%</td><td>6.5%</td><td>15.7%</td><td>30.9%</td><td>49.7%</td></tr> <tr><td>17</td><td>3.6%</td><td>7.6%</td><td>18.0%</td><td>35.1%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>18</td><td>4.1%</td><td>8.8%</td><td>20.7%</td><td>39.6%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>19</td><td>4.8%</td><td>10.2%</td><td>23.8%</td><td>44.5%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>20</td><td>5.6%</td><td>11.7%</td><td>27.2%</td><td>49.7%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>21</td><td>6.5%</td><td>13.6%</td><td>30.9%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>22</td><td>7.6%</td><td>15.7%</td><td>35.1%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>23</td><td>8.8%</td><td>18.0%</td><td>39.6%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>24</td><td>10.2%</td><td>20.7%</td><td>44.5%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>25</td><td>11.7%</td><td>23.8%</td><td>49.7%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>26</td><td>13.6%</td><td>27.2%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> <tr><td>27</td><td>15.7%</td><td>30.9%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td><td>&gt;50.0%</td></tr> </tbody> </table>	Total score	40-49 years	50-59 years	60-69 years	70-79 years	80-84 years	0	<1.0%	<1.0%	1.4%	3.1%	5.6%	1	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.6%	6.5%	2	<1.0%	<1.0%	1.9%	4.1%	7.6%	3	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.8%	8.8%	4	<1.0%	1.0%	2.6%	5.6%	10.2%	5	<1.0%	1.2%	3.1%	6.5%	11.7%	6	<1.0%	1.4%	3.6%	7.6%	13.6%	7	<1.0%	1.7%	4.1%	8.8%	15.7%	8	<1.0%	1.9%	4.8%	10.2%	18.0%	9	1.0%	2.2%	5.6%	11.7%	20.7%	10	1.2%	2.6%	6.5%	13.6%	23.8%	11	1.4%	3.1%	7.6%	15.7%	27.2%	12	1.7%	3.6%	8.8%	18.0%	30.9%	13	1.9%	4.1%	10.2%	20.7%	35.1%	14	2.2%	4.8%	11.7%	23.8%	39.6%	15	2.6%	5.6%	13.6%	27.2%	44.5%	16	3.1%	6.5%	15.7%	30.9%	49.7%	17	3.6%	7.6%	18.0%	35.1%	>50.0%	18	4.1%	8.8%	20.7%	39.6%	>50.0%	19	4.8%	10.2%	23.8%	44.5%	>50.0%	20	5.6%	11.7%	27.2%	49.7%	>50.0%	21	6.5%	13.6%	30.9%	>50.0%	>50.0%	22	7.6%	15.7%	35.1%	>50.0%	>50.0%	23	8.8%	18.0%	39.6%	>50.0%	>50.0%	24	10.2%	20.7%	44.5%	>50.0%	>50.0%	25	11.7%	23.8%	49.7%	>50.0%	>50.0%	26	13.6%	27.2%	>50.0%	>50.0%	>50.0%	27	15.7%	30.9%	>50.0%	>50.0%	>50.0%
<b>1. Sex</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
Women	0																																																																																																																																																																																															
Men	7																																																																																																																																																																																															
<b>5. Serum LDL cholesterol</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
<120 mg/dL	0																																																																																																																																																																																															
120-139 mg/dL	1																																																																																																																																																																																															
140-159 mg/dL	2																																																																																																																																																																																															
160 mg/dL -	3																																																																																																																																																																																															
Total score	40-49 years	50-59 years	60-69 years	70-79 years	80-84 years																																																																																																																																																																																											
0	<1.0%	<1.0%	1.4%	3.1%	5.6%																																																																																																																																																																																											
1	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.6%	6.5%																																																																																																																																																																																											
2	<1.0%	<1.0%	1.9%	4.1%	7.6%																																																																																																																																																																																											
3	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.8%	8.8%																																																																																																																																																																																											
4	<1.0%	1.0%	2.6%	5.6%	10.2%																																																																																																																																																																																											
5	<1.0%	1.2%	3.1%	6.5%	11.7%																																																																																																																																																																																											
6	<1.0%	1.4%	3.6%	7.6%	13.6%																																																																																																																																																																																											
7	<1.0%	1.7%	4.1%	8.8%	15.7%																																																																																																																																																																																											
8	<1.0%	1.9%	4.8%	10.2%	18.0%																																																																																																																																																																																											
9	1.0%	2.2%	5.6%	11.7%	20.7%																																																																																																																																																																																											
10	1.2%	2.6%	6.5%	13.6%	23.8%																																																																																																																																																																																											
11	1.4%	3.1%	7.6%	15.7%	27.2%																																																																																																																																																																																											
12	1.7%	3.6%	8.8%	18.0%	30.9%																																																																																																																																																																																											
13	1.9%	4.1%	10.2%	20.7%	35.1%																																																																																																																																																																																											
14	2.2%	4.8%	11.7%	23.8%	39.6%																																																																																																																																																																																											
15	2.6%	5.6%	13.6%	27.2%	44.5%																																																																																																																																																																																											
16	3.1%	6.5%	15.7%	30.9%	49.7%																																																																																																																																																																																											
17	3.6%	7.6%	18.0%	35.1%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
18	4.1%	8.8%	20.7%	39.6%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
19	4.8%	10.2%	23.8%	44.5%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
20	5.6%	11.7%	27.2%	49.7%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
21	6.5%	13.6%	30.9%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
22	7.6%	15.7%	35.1%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
23	8.8%	18.0%	39.6%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
24	10.2%	20.7%	44.5%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
25	11.7%	23.8%	49.7%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
26	13.6%	27.2%	>50.0%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
27	15.7%	30.9%	>50.0%	>50.0%	>50.0%																																																																																																																																																																																											
<table border="1"> <tr> <td><b>2. Systolic blood pressure</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>&lt;120 mmHg</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>120-129 mmHg</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>130-139 mmHg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>140-159 mmHg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>160 mmHg -</td> <td>4</td> </tr> </table>	<b>2. Systolic blood pressure</b>	<b>Point</b>	<120 mmHg	0	120-129 mmHg	1	130-139 mmHg	2	140-159 mmHg	3	160 mmHg -	4	<table border="1"> <tr> <td><b>6. Proteinuria</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>4</td> </tr> </table>	<b>6. Proteinuria</b>	<b>Point</b>	No	0	Yes	4																																																																																																																																																																													
<b>2. Systolic blood pressure</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
<120 mmHg	0																																																																																																																																																																																															
120-129 mmHg	1																																																																																																																																																																																															
130-139 mmHg	2																																																																																																																																																																																															
140-159 mmHg	3																																																																																																																																																																																															
160 mmHg -	4																																																																																																																																																																																															
<b>6. Proteinuria</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
No	0																																																																																																																																																																																															
Yes	4																																																																																																																																																																																															
<table border="1"> <tr> <td><b>3. Diabetes</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>3</td> </tr> </table>	<b>3. Diabetes</b>	<b>Point</b>	No	0	Yes	3	<table border="1"> <tr> <td><b>7. Current smoker</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>2</td> </tr> </table>	<b>7. Current smoker</b>	<b>Point</b>	No	0	Yes	2																																																																																																																																																																																			
<b>3. Diabetes</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
No	0																																																																																																																																																																																															
Yes	3																																																																																																																																																																																															
<b>7. Current smoker</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
No	0																																																																																																																																																																																															
Yes	2																																																																																																																																																																																															
<table border="1"> <tr> <td><b>4. Serum HDL cholesterol</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>60 mg/dL -</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>40-59 mg/dL</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>&lt;40 mg/dL</td> <td>2</td> </tr> </table>	<b>4. Serum HDL cholesterol</b>	<b>Point</b>	60 mg/dL -	0	40-59 mg/dL	1	<40 mg/dL	2	<table border="1"> <tr> <td><b>8. Regular exercise</b></td> <td><b>Point</b></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>0</td> </tr> </table>	<b>8. Regular exercise</b>	<b>Point</b>	No	2	Yes	0																																																																																																																																																																																	
<b>4. Serum HDL cholesterol</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
60 mg/dL -	0																																																																																																																																																																																															
40-59 mg/dL	1																																																																																																																																																																																															
<40 mg/dL	2																																																																																																																																																																																															
<b>8. Regular exercise</b>	<b>Point</b>																																																																																																																																																																																															
No	2																																																																																																																																																																																															
Yes	0																																																																																																																																																																																															
<b>Total score (sum of #1 to #8)</b> _____																																																																																																																																																																																																

図 1: ASCVD 発症リスク予測スコア

表 2: 認知症発症リスク予測スコア

危険因子		スコア
年齢	65-69 歳	0
	70-74 歳	2
	75-79 歳	3
	80-84 歳	5
	85 歳以上	7
性別	男性	0
	女性	1
教育歴	>9 年	0
	≤9 年	1
高血圧	なし	0
	あり	1
糖尿病	なし	0
	あり	2
BMI	≥18.5 kg/m <sup>2</sup>	0
	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	1
脳卒中の既往	なし	0
	あり	2
現在の喫煙習慣	なし	0
	あり	1
日中の低活動 (ほとんど座っている)	なし	0
	あり	2

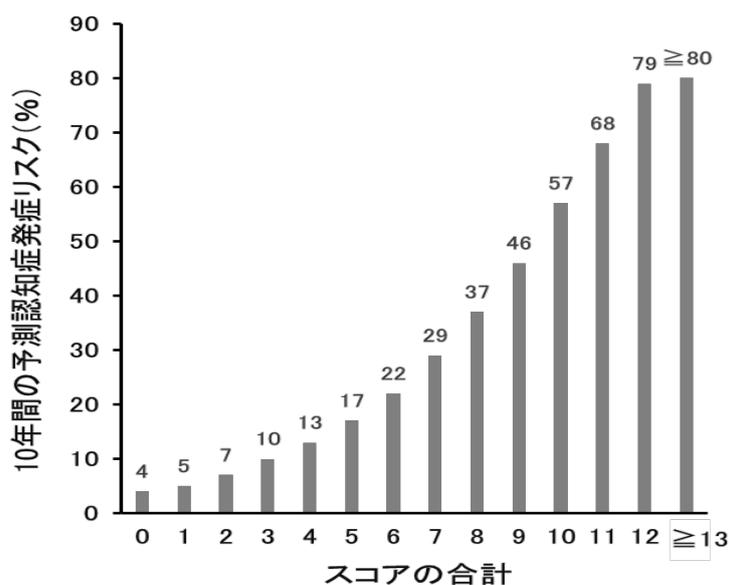


図 2: 認知症発症リスク予測スコア値別にみた 10 年間の予測認知症発症リスク

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

4. 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。2021 年度の対象者の年齢は 75 歳以上で、基礎疾患を有する割合が高い集団である。2 年サイクルの健診は個人毎に健診日を予約して実施される。本年度は 2020 年度に続いて健診における感染防止対策を行い、緊急事態宣言外出自粛期間（5-6 月、9 月）は健診を中止した。2020-2021 年を含む健診サイクルの健診実施数は直前のサイクルの約 70%であった。

肝臓が糖代謝において重要な役割をはたしている事は知られている。成人健康調査における長期追跡では肝臓に関連する指標として、1986 年から広島・長崎の受診者で肝機能検査、腹部超音波検査による脂肪肝の診断、2008 年から広島の受診者で肝線維化（フィブロスキャンで非侵襲的に測定した肝弾性度）の情報が得られている。肝臓に関連する指標と糖尿病発生の関連について検討するため、個別研究の初年度は、2008-2011 年にフィブロスキャンを実施した、慢性肝疾患の既往のない広島の健診参加者約 1,400 名（60 歳以上）を対象に肝弾性度に影響する因子について記述統計学的な分析を行い、肥満、肝機能異常、メタボリックシンドロームリスク因子の集簇や脂肪肝と肝線維化の関連を報告した。

本年度は脂肪肝、肝機能異常の有無が糖尿病発生リスクに及ぼす影響について肥満、非肥満者別に検討した。今回の調査対象者は 1994-96 年（ベースライン時）に糖尿病の既往がなく、2008-2011 年にも健診に参加した広島の受診者約 1,100 名、長崎の受診者約 900 名である。（ベースライン時年齢は 48-79 歳）糖尿病の家族歴、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT 上昇は、ベースライン時耐糖能が正常であっても将来の糖尿病発生と関係していた。肥満に関係なく、脂肪肝、ALT 上昇の場合は将来の糖尿病発生が増加した。調査期間中、脂肪肝の有病率は男女共に約 10%の増加を認め、糖尿病予防の観点からも脂肪肝に対する対策が必要である。

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とその対照からなる集団である。2021 年に年齢 75 歳以上の

集団であり、基礎疾患を有する人の割合が高い。2年サイクルの健診は個人毎に健診日を予約して実施される。

本年度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ウイルス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。緊急事態宣言外出自粛期間（5-6月、9月）は健診を中止した。地域感染状況を考慮して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。2020-2021年を含む健診サイクルの健診実施数は直前のサイクルの約70%であった。

#### A. 研究目的

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（末梢血・生化学検査、腹部超音波検査等）の情報をデータベースに保存している。

本年度は脂肪肝、肝機能異常の有無が糖尿病発生リスクに及ぼす影響について検討した。

#### B. 研究対象と方法

本年度の研究では、広島・長崎の健診に1994-1996年（年齢48-70歳）と2008-2011年参加した2,257名から、ベースライン時に糖尿病の既往のあった201名と、高血糖（空腹時血糖値 $\geq 100$  mg/dL または 随時 $\geq 140$ mg/dL）であった288名を除いた1,768名（男性576名、女性1,192名、平均年齢61.5歳）を対象とした。

##### 脂肪肝と肝機能異常

脂肪肝の診断は腹部超音波検査所見に基づき、放射線科医が診断した。肝機能異常はALT値を男女毎に3分位に分けて指標とした。

##### 糖尿病の診断

空腹時高血糖値 $\geq 126$  mg/dL または 随時血糖値 $\geq 200$ mg/dL または 糖尿病治療中 または 医師による糖尿病の診断（自己申告）を糖尿病

有とした。

##### 調整因子

質問票で得られた情報：糖尿病家族歴、喫煙、飲酒歴

##### 代謝異常の有無

1. 中性脂肪高値：空腹時 $\geq 150$ mg/dL または 随時 $\geq 200$ mg/dL
2. HDL コレステロール低値：男性 $<40$  mg/dL、女性 $<50$  mg/dL
3. 血圧高値：血圧 $\geq 130/85$  mm Hg または 高血圧治療中

その他の調整因子：年齢、性、都市（広島、長崎）放射線量、BMI

調査期間中に167名に新たな糖尿病発生が認められた。新規糖尿病発生の有無で分け、ベースライン時の特徴を比較した。新規糖尿病発生の共変数に対するオッズ比をロジスティック回帰分析により求めた。脂肪肝の有無とALT上昇の有無（T3 vs T1+T2）は単独で扱うと共に、両者の組み合わせに対するリスクも推定した。さらに $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を肥満有として対象者を肥満の有無で分け、同様に糖尿病発生リスクを推定した。1994-1996年と2008-2010年の脂肪肝の頻度を性、肥満の有無別に求めた。

（倫理面での配慮）

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

#### C. 研究結果

①新規糖尿病発生の有無で分け、ベースライン時の特徴を比較した。（表1）

ベースライン時耐糖能が正常であっても、糖尿病の家族歴、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT上昇は将来の糖尿病発生と

関係していた。

②新規糖尿病発生の共変数に対するオッズ比を求めた。(表2)

糖尿病リスクは家族歴あり、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT 上昇で増加した。脂肪肝と ALT 上昇を組み合わせたオッズ比はいずれも無を基準として、ALT 上昇のみ (+)、脂肪肝のみ (+)、両者 (+) の順に 1.95、3.02、3.59 と上昇した。

③肥満の有無で対象を分け、新規糖尿病発生の共変数のオッズ比を求めた。(表3)

肥満の有無によらず②と類似した結果が認められ、肥満では ALT 上昇の影響が非肥満では脂肪肝の影響が顕著であった。

④脂肪肝の頻度

1994-1996 年の脂肪肝の頻度は BMI $\geq$ 25.0 では BMI $<$ 25.0 の約 3 倍であった。2008-2011 年の脂肪肝の頻度は、肥満有無に関わらず、男女共にベースライン時に比べ約 10%の増加が認められた。(図)

#### D.考察

今回の解析はベースライン時の糖尿病既往者と高血糖を示した者を除外して行った。ベースライン時に脂肪肝有の場合、約 14 年後の糖尿病発生のオッズ比は 2.2 であった。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と糖尿病発生の関連についてメタ解析を行った Mantovani らの報告では NAFLD では糖尿病の発生リスクは 2 倍に増加し、両者の関係は追跡期間が 5 年以上と長い場合や日本人/中国人集団で強かった。(1)肝アミノトランスフェラーゼと糖尿病の関連についてメタ解析を行った Kunutsor の報告では ALT の上昇は糖尿病発生を増加したが、AST の影響は認められなかった。(2) しかし、これらの関係が因果関係と解釈できるかは議論が必要とされている。(1,2) 成人健康調査における他の調査においても近年の脂肪肝ならびに糖尿病の増加が報告されており、両者に共通のリスク要因が存在している。

(3,4)肝機能、脂肪肝、肝線維化と糖尿病の関係について、さらに検討したい。

#### E. 結論

糖尿病の家族歴、肥満、HDL コレステロール低値、脂肪肝、ALT 上昇は、ベースライン時耐糖能が正常であっても将来の糖尿病発生と関係していた。

肥満に関係なく、脂肪肝、ALT 上昇の場合は将来の糖尿病発生が増加した。調査期間中、脂肪肝の有病率は男女共に約 10%の増加を認め、糖尿病予防の観点からも脂肪肝に対する対策が必要である。

#### 参考文献

1. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70(5):962-9.
  2. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2013;178(2):159-71.
  3. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res*. 2010;33(6):638-43.
  4. Tatsukawa Y, Cordova K, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, et al. Incidence of Diabetes in the Atomic Bomb Survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021.
- F: 健康危機情報** なし
- G: 研究発表**
- 1.論文発表  
Yoshida K, Misumi M, Kusunoki Y, Yamada M. Longitudinal changes in red blood cell distribution width decades after radiation exposure in atomic-bomb survivors. *Br J Haematol* 2021. 193(2): 406-409.  
Yamada M, Kato N, Kitamura H, Ishihara K, Hida

A. Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings. *Am J Med* 2021; 134(4): e264-e267.

Nakamizo T, Cologne J, Cordova K, Yamada M, Takahashi T, Misumi M, et al. Radiation effects on atherosclerosis in atomic bomb survivors: a cross-sectional study using structural equation modeling. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36(4): 401-414.

Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurttio P. Congenital Malformations and Perinatal Deaths among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal. *Am J Epidemiol.* 2021. 190(11):2323-2333.

Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurttio P. Respond to "Radiation and Reproductive Health" *Am J Epidemiol.* 2021. 190(11):2337-2338.

Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K, Pazzaglia S, Roy L, Thierry-Chef I, Vathaire F, Benotmane MA, Cardis E. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation – Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies. *Environ Int* 2021. 106295.

Tatsukawa Y, Cordova KA, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sposto R, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M. Incidence of diabetes in the atomic bomb survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 dgab902

## 2.学会発表

放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究—郵便調査 藤瀬瞳実、喜多村紘子、今泉美彩、山田美智子、大石和佳、大久保利晃 第31回日本産業衛生学会全国協議会 2021/12 津

H:知的所有権の出願・登録状況 なし

**表1. 1994–96年の健診時データ**

	2008-2011年に新たに糖尿病の診断		P
	なし (1,601名)	あり (167名)	
年齢	61.5 (5.9)	61.3 (5.5)	0.24
男性, %	31.7	40.7	0.02
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.8 (2.9)	24.2 (3.3)	<0.001
広島, %	54.0	57.5	0.39
AST, U/L	22.0 (9.8)	23.3 (8.5)	0.006
ALT, U/L	17.6 (12.3)	22.1 (12.5)	<0.001
γGTP, U/L	30.0 (34.8)	42.5 (48.3)	<0.001
脂肪肝, %	9.5	27.5	<0.001
喫煙, %	19.1	22.8	0.19
現飲酒, %	46.3	50.9	0.20
中性脂肪高値, %	19.3	26.3	0.03
HDLコレステロール低値, %	28.5	40.7	0.001
血圧高値, %	50.6	57.5	0.09

平均 (SD)

**表2. 新規糖尿病発生のリスク(全体)**

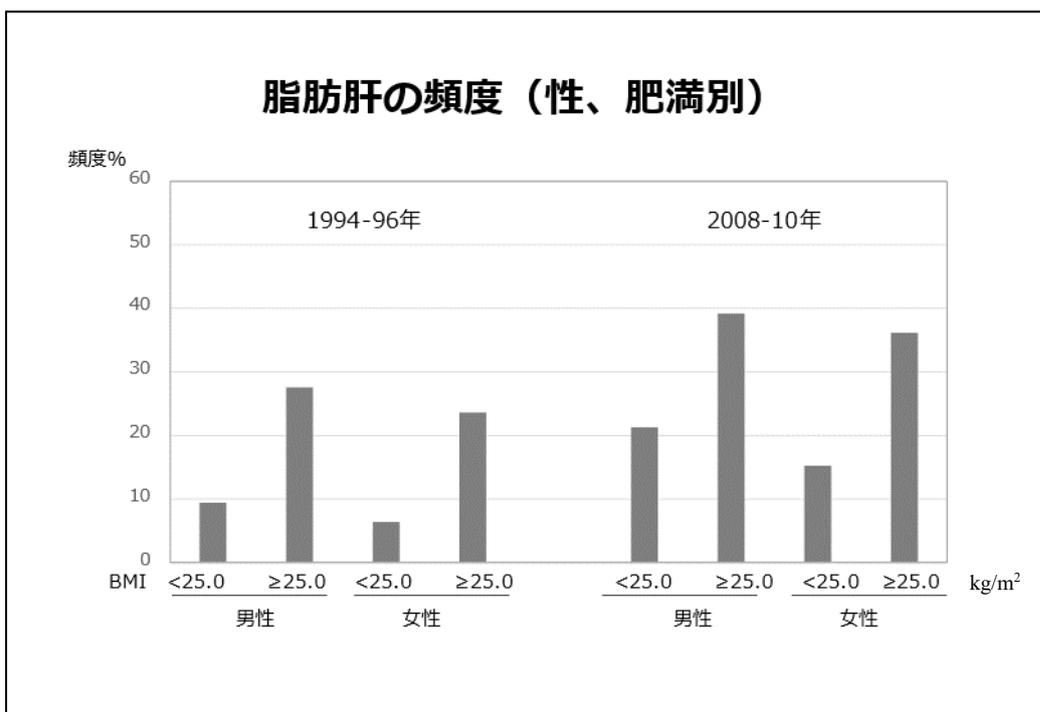
	オッズ比	
男性 (vs 女性)	1.50 (0.97-2.31)	0.07
糖尿病の家族歴あり (vs なし)	<b>2.51 (1.76-3.59)</b>	<b>&lt;0.001</b>
1994–96年時のBMI (1kg/m <sup>2</sup> あたり)	<b>1.10 (1.04-1.17)</b>	<b>0.002</b>
低HDL血症あり (vs なし)	<b>1.53 (1.05-2.22)</b>	<b>0.03</b>
脂肪肝あり (vs なし)	<b>2.20 (1.41-3.42)</b>	<b>&lt;0.001</b>
High ALT (T3) vs (T1+T2)	<b>1.75 (1.23-2.51)</b>	<b>0.002</b>
脂肪肝(-) High ALT (-)	1.00	
脂肪肝(-) High ALT (+)	<b>1.95 (1.31-2.91)</b>	<b>0.001</b>
脂肪肝(+ ) High ALT (-)	<b>3.02 (1.53-5.97)</b>	<b>0.002</b>
脂肪肝(+ ) High ALT (+)	<b>3.59 (2.12-6.10)</b>	<b>&lt;0.001</b>

年齢、性別、都市（広島、長崎）、放射線量、BMI、代謝異常の有無、糖尿病家族歴、脂肪肝、ALTで調整

**表3. 新規糖尿病発生のリスク (肥満の有無別)**

	非肥満 (BMI <25.0 kg/m <sup>2</sup> ) N=1,374		肥満 (BMI ≥25.0 kg/m <sup>2</sup> ) N=394	
	オッズ比	P	オッズ比	P
男性 (vs 女性)	1.62 (0.95-2.77)	0.08	1.47 (0.63-3.43)	0.38
糖尿病の家族歴あり (vs なし)	<b>2.35 (1.51-3.67)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.52 (1.82-6.80)</b>	<b>&lt;0.001</b>
1994-96年時のBMI (1kg/m <sup>2</sup> あたり)	1.07 (0.96-1.21)	0.24	<b>1.20 (1.03-1.40)</b>	<b>0.02</b>
低HDL血症あり (vs なし)	1.33 (0.82-2.16)	0.25	<b>2.07 (1.093-9.6)</b>	<b>0.03</b>
脂肪肝あり (vs なし)	<b>2.83 (1.57-5.10)</b>	<b>0.001</b>	1.60 (0.80-3.19)	0.19
High ALT (T3) vs (T1+T2)	1.56 (0.99-2.46)	0.05	<b>2.27 (1.20-4.28)</b>	<b>0.01</b>
脂肪肝(-) High ALT (-)	1.00		1.00	
脂肪肝(-) High ALT (+)	<b>1.75 (1.07-2.85)</b>	<b>0.03</b>	<b>2.53 (1.195-3.6)</b>	<b>0.02</b>
脂肪肝(+) High ALT (-)	<b>4.14 (1.73-9.92)</b>	<b>0.001</b>	2.05 (0.66-6.37)	0.21
脂肪肝(+) High ALT (+)	<b>3.88 (1.92-7.85)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.54 (1.488-4.9)</b>	<b>0.005</b>

年齢、性別、都市（広島、長崎）、放射線量、BMI、代謝異常の有無、糖尿病家族歴、脂肪肝、ALTで調整



## 原爆被爆者の子供の先天性形成異常と周産期死亡：再評価

Congenital Malformations and Perinatal Deaths among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal. Am J Epi. 2021. DOI: 10.1093/aje/kwab099

RE: "Invited commentary: Ionizing Radiation and Future Reproductive Health; Old Cohorts Still Deserve Attention" Am J Epi. 2021. DOI: 10.1093/aje/kwab157

近年の放射線の利用や核施設の増加により、放射線被曝の遺伝的影響についての関心が高まっている。原爆被爆者の子供の出生時に重い障害（先天性形成異常、死産、新生児死亡）が増加するか否かについて、広島市・長崎市におけるほぼすべての妊娠例についての調査が原爆傷害調査委員会（放射線影響研究所の前身）によって1948-1954年に実施された。この調査に対する過去の複数回の解析では、放射線被ばくとの関連性の有無について、先天性形成異常、死産、新生児死亡それぞれについて、または3つを合わせた出生時障害として解析され、いずれの解析でも有意な関連は特定されなかった。今回の再評価では原爆被爆者の子供（対象者数 71,603 人）において、先天性形成異常と出生後7日以内および14日以内の周産期死亡（死産と新生児死亡）をエンドポイントとしてDS02線量推定システムに基づく親の被ばく（母親の卵巣線量、父親の精巣線量、両親の合計線量）の影響について解析した。解析結果は、母親線量、父親線量、合計線量が増加すると、先天性形成異常と周産期死亡の各々が増加傾向を示したが、両親線量と出生後14日以内の周産期死亡の関係を除いて統計的に有意なレベルに達していなかった。先天性形成異常や周産期死亡は、貧困等の社会的・経済的要因の影響を受けることがよく知られているが、当時の社会的・経済的要因の情報は対象者の全員には得られておらず、調整できなかった。原爆による社会的・経済的影響すなわち放射線以外の要因の影響により、放射線の関与が過大に推定されたかもしれず、今回得られたリスクの推定値をそのまま放射線の直接的影響（遺伝的影響）によるものであると解釈することはできない。一方、リスク推定値が一律に増加傾向を示していることから、原爆被爆者の子供において、放射線の直接的影響の有無をさらに追究することが放射線リスクの評価において必要である。

放射線以外のリスク因子について、先天性形成異常リスクは出産数が多い場合、近親婚の場合に高く、周産期死亡リスクは初産の場合、近親婚の場合に高かった。これらは出生時異常に関する一般集団の結果と矛盾せず、この集団の出生時調査を肯定する。被爆者とその子供の集団は幅広い年齢の被ばくした両親から構成され、個人の生殖腺線量が線量推定システムにより精緻に推定され、線量の幅が大きいので、放射線被曝の遺伝的リスクを推定するコホートとして貴重である。現在までに、人の形質に対する放射線被曝の有意な遺伝的影響は明らかでないが、放射線の遺伝的影響を追及するために全ゲノム配列解析を含む更なる研究の重要性が認識された。

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

5. 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町を対象とした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。今年度の個別研究として、2型糖尿病や過体重/肥満、メタボリックシンドロームを伴う脂肪肝と定義されるmetabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) という病態と、インスリン抵抗性や動脈硬化進展の一因と考えられるfatty acid-binding protein 4 (FABP4)との関連について検討を行ったので報告する。対象は壮瞥町住民健診受診者男性292名、女性335名の計627名(平均年齢65歳)である。脂肪肝の判定は脂肪肝指数 (FLI) で行い、男性ではFLI $\geq$ 35、女性ではFLI $\geq$ 16を脂肪肝の基準とした。FLIは収縮期血圧およびFABP4 ( $r=0.331, P<0.001$ )、線維芽細胞増殖因子21、インスリン抵抗性指数としてのhomeostasis model assessment of insulin resistance、尿酸レベルと正の相関があり、HDLコレステロールおよびアディポネクチンレベルと負の相関があった。FLIを従属変数とした重回帰分析では、年齢、性別、収縮期血圧、尿酸、HDLコレステロール、HOMA-IR、アディポネクチン、線維芽細胞増殖因子21で調整後もFABP4が有意な関連要因であった。MAFLDの有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析では、年齢、性別、糖尿病、高血圧、脂質異常症の有無、尿酸、インスリン抵抗性、アディポネクチン、線維芽細胞増殖因子21の値を調整した後も、FABP4が有意な関連要因となった。FABP4濃度は、中高年者においてFLIと独立に関連し、MAFLDの独立した予測因子であ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り、これまでに循環器疾患、動脈硬化性疾患の病態や危険因子の解明を行ってきた。

個別研究として今年度は、2型糖尿病や過体重/肥満、メタボリックシンドロームを伴う脂肪肝と定義される metabolic dys-

function-associated fatty liver disease (MAFLD) という病態と、インスリン抵抗性や動脈硬化進展との一因と考えられる fatty acid binding protein 4 (FABP4)との関連について検討を行ったので報告する。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、慢性肝疾患の一つであり、肥満や生活習慣病と密接な関係がある。本邦では、健康診断を受診した成人における NAFLD の頻度は9~30%であり、近年増加傾向にあると報

告されている。また最近では、飲酒に関係なく、MAFLD という新しい概念が提唱されている。MAFLD の判定は、過体重/肥満、2 型糖尿病の存在、代謝異常の証拠のうちの 1 つに加え、脂肪肝が存在することとされている。疫学研究における NAFLD/MAFLD の診断には、腹部超音波検査や肝生検以外の方法として、非侵襲的に評価可能な指標が用いられている。その中でも、肥満度 (BMI)、ウエスト周囲径 (WC)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、トリグリセリド値を用いて算出する脂肪肝指数 (FLI) は、MAFLD における脂肪肝検出のバイオマーカーとして推奨されている。

また一方で、アディポカインやヘパトカインを含むいくつかの液性因子が、メタボリックシンドロームやその関連病態と関連していることが明らかにされている。FABP4 は脂肪細胞、マクロファージ、毛細血管および損傷した内皮細胞に発現し、インスリン抵抗性および動脈硬化の進展に関連しており、低分子特異的な FABP4 阻害剤や FABP4 中和抗体は、代謝異常や血管障害の新しい治療戦略となる可能性も報告されている。

しかし、MAFLD とアディポカインやヘパトカインなどの液性因子との関係については十分に検討されていないことから、日本人一般集団において、FLI で判定された MAFLD と、FABP4、adiponectin、ヘパトカインの一つである fibroblast growth factor 21 (FGF21) などのいくつかの代謝系マーカーとの関連を検討した。

## B. 研究方法

対象は、2016 年の壮瞥町健診受診者 627 名 (男性/女性 : 292 名/335 名) である。測定項目としては、特定健診の肝機能、腎機能、グルコースおよび脂質代謝項目等に加えて、FABP4、adiponectin、FGF21 濃度を

測定した。インスリン抵抗性の指標として、HOMA-R (homeostasis model assessment of insulin resistance) を算出した。FLI は BMI, WC, GGT およびトリグリセリドの値を用いて計算した ( $FLI = [e^{(0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times WC - 15.745)}] / [1 + e^{(0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times WC - 15.745)}] \times 100$ )。問診票にて喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病・高血圧・脂質異常症治療薬の使用に関する情報を得た。脂肪肝の判定のカットオフ値は既報の男性  $FLI \geq 35$ 、女性  $FLI \geq 16$  を用いた。

MAFLD は、以下の 3 つの基準のうち 1 つに加え、脂肪肝を認めることを基準とした : 過体重/肥満 (アジア人では BMI 23 以上)、2 型糖尿病の存在、代謝異常の証拠 (WC、血圧、脂質、グルコース、HOMA-R、高感度 CRP レベルを含む少なくとも 2 つの代謝リスク異常の存在)。

統計解析 : 2 変数間の相関については Pearson の相関分析を行った。正規分布しない変数は回帰分析のために対数変換された。FLI を従属変数とした重回帰分析により関連する要因を検討するとともに、MAFLD の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析により、交絡因子で調整後のオッズ比と 95% 信頼区間を算出した。統計解析には JMP15.2.1 for Macintosh (SAS Institute, Cary, NC) 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

図左に示すように、log FLI と log FABP4、log FGF21 との間には有意な正の相関を、ま

た log FLI と log adiponectin との間には有意な負の相関を認めた。

Log FLI を従属変数とした重回帰分析においては、年齢、性別、収縮期血圧、尿酸、HDL-C、HOMA-IR、log adiponectin、log FGF21 で調整後も log FABP4 が有意な関連要因であった。

図右に示すように、MAFLD 群と non-MAFLD 群の 2 群に分けて比較を行うと、MAFLD 群において non-MAFLD 群よりも FABP4、FGF21 濃度が有意に高く、adiponectin 濃度は有意に低い結果であった。

MAFLD の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果では、年齢、性別、糖尿病、高血圧、脂質異常症の有無、尿酸、インスリン抵抗性、アディポネクチン、線維芽細胞増殖因子 21 の値を調整した後も、FABP4 が有意な関連要因となった (表)。

#### D. 考察

本研究では、日本人一般集団において、FABP4 濃度が MAFLD の独立した決定因子であることが初めて示された。

FABP4 は脂肪細胞から非典型的な経路で脂肪分解に関連して分泌される。また肝臓の Kupffer 細胞や肝星細胞は NAFLD の発症に重要な役割を果たすことが報告されている。FABP4 は、Kupffer 細胞、肝星細胞、肝細胞癌の肝細胞にも発現していることが報告されているが、これらの肝細胞からの FABP4 の分泌はまだ証明されていない。これまでの研究で、循環血中 FABP4 はアディポカインとして作用し、*in vitro* および *in vivo* でインスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症を直接発症させることが示されている。また、肥満による代謝異常と肝インスリン抵抗性の関連として、外因性 FABP4 が HepG2 肝細胞の小胞体ストレスを誘導することが報告されており、循環 FABP4 が肝機能障害に直接影響を与え、

MAFLD を発症させることが示唆されている。逆に、慢性肝疾患は交感神経系の活性化を高めることが報告されているので、MAFLD の状態では脂肪組織におけるカテコラミン誘発性脂肪分解の増強を介して循環 FABP4 濃度が上昇する可能性がある。これらの知見は、脂肪細胞やマクロファージなどの脂肪組織だけでなく、一部の肝細胞に由来する循環血中 FABP4 が MAFLD の主要な調節因子の一つであることを示している。

FABP4 の濃度は、2 型糖尿病患者および一般集団の被験者において NAFLD と関連することが報告されている。さらに、FLI は FABP4 濃度と正の相関があることが報告されており、本研究でもそれを支持する結果であった。トランスクリプトーム解析により、肝臓の FABP4 は NAFLD 患者や非アルコール性脂肪肝炎患者で発現が上昇し、FABP4 は NAFLD 患者の予後不良の予測因子であることが示されている。したがって、FABP4 の調節は、ヒトにおける MAFLD およびそれに関連する代謝性および心血管疾患の予後に寄与する可能性がある。今後、未同定受容体の直接阻害、中和、遮断による FABP4 レベルの変化が、本当に MAFLD の病態を反映しているかどうかを前向きに評価する必要がある。

脂肪組織からは、FABP4、アディポネクチン、FGF21 など、アディポカインと呼ばれるホルモンが分泌されている。アディポネクチンは、脂肪細胞に多く発現し、インスリン感受性を直接的に高め、動脈硬化の発症と進行を予防する。FGF21 は、脂肪組織や肝臓などの代謝器官で広く発現・分泌され、アディポカインやヘパトカインのような複合生体分子として、その作用や治療応用の可能性について報告されている。反応性酸化ストレスの増強因子であるキサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) の血漿中活性は

肝機能障害と強く関連し、FABP4、アディポネクチン、FGF21 のレベルと独立して関連していたことが報告されている。XOR の活性化が MAFLD とアディポカインやヘパトカインとの関連に関与している可能性がある。本研究では、FABP4 濃度は、adiponectin や FGF21 のレベルとは独立して、FLI および MAFLD のリスクと関連していた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は横断的研究であるため、FLI および MAFLD と FABP4 を含む関連バイオマーカーとの因果関係については言及できない。今後、縦断的研究および介入研究によって明らかにする必要がある。第二に、本研究は日本人における結果であり、得られた結果は他の人種に適用できない可能性がある。FLI のカットオフ値は既報の基準を用いたが、性差や人種によって最適な値が異なる可能性がある。最後に、糖尿病、脂質異常症、高血圧の治療薬の中には、FABP4 値に影響を与えるものがあることが報告されており、今回の対象者においても、これらの薬剤が FABP4 のレベルや FLI、MAFLD との関連に影響を及ぼしている可能性がある。

## E. 結論

日本人地域一般住民において、FABP4 濃度は、他のアディポカインやヘパトカインとは独立して FLI や MAFLD と関連することが示された。MAFLD 及び関連する病態の新たな治療戦略としての FABP4 の可能性についてはさらなる研究が必要と考えられた。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tanaka M, Takahashi S, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Saitoh S, Shimamoto K, Ohnishi H, Furuhashi M. Circulating level of fatty acid-binding protein 4 is an independent predictor of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in middle-aged and elderly individuals. *J Diabetes Investig* 2021 Dec 9. doi: 10.1111/jdi.13735. Online ahead of print.

2) Furuhashi M, Sakai A, Tanaka M, Higashiura Y, Mori K, Koyama M, Ohnishi H, Saitoh S, Shimamoto K. Distinct Regulation of U-ACE2 and P-ACE2 (Urinary and Plasma Angiotensin-Converting Enzyme 2) in a Japanese General Population. *Hypertension* 2021; 78: 1138-1149. doi: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.121.17674.

3) Furuhashi M, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Tanaka M, Saitoh S, Shimamoto K, Ohnishi H. Plasma Tsukushi Concentration Is Associated with High Levels of Insulin and FGF21 and Low Level of Total Cholesterol in a General Population without Medication. *Metabolites* 2022 Mar 10; 12(3): 237. doi: 10.3390/metabo12030237.

## 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

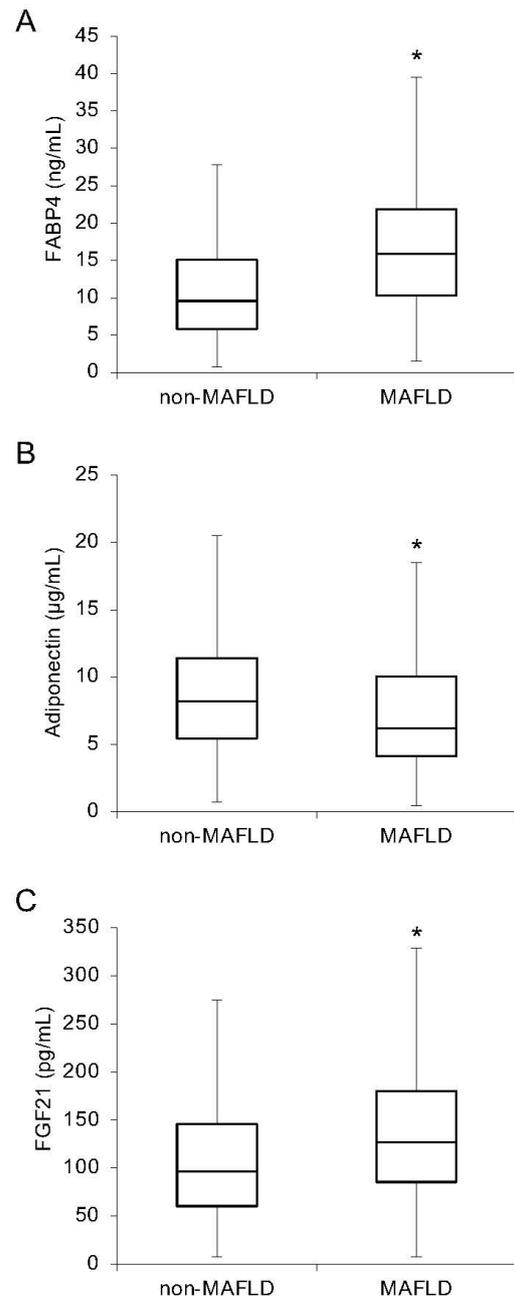
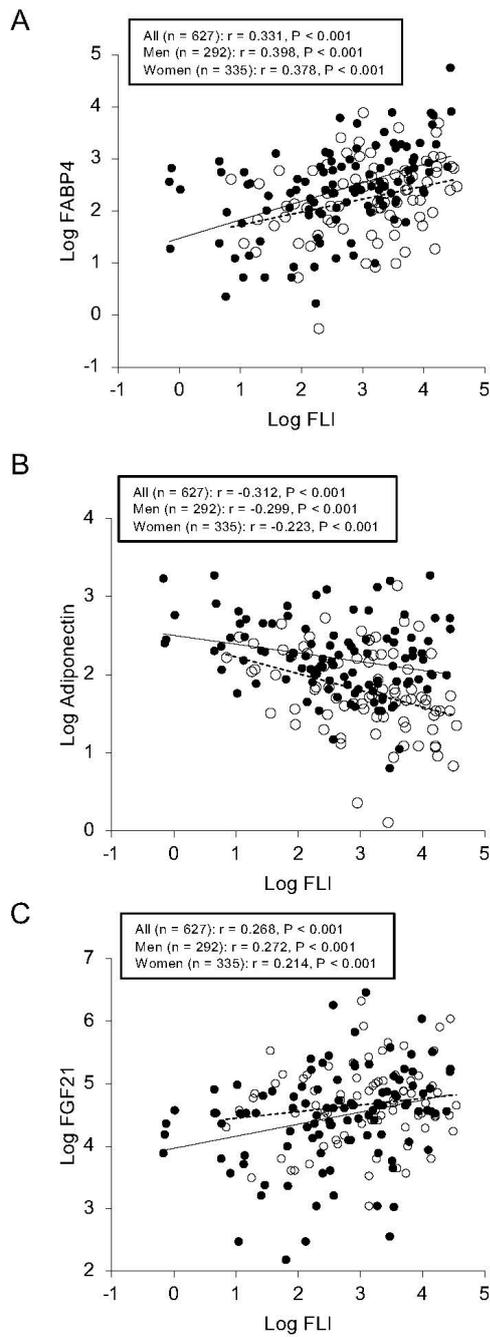


図. FLI、MAFLD と FABP4、Adiponectin、FGF21 との関連

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
FABP4 (per 1 ng/mL)	1.080 (1.057-1.103)	< 0.001	1.076 (1.053-1.100)	<0.001	1.070 (1.047-1.095)	< 0.001	1.061 (1.037-1.086)	< 0.001
Adiponectin (per 1 µg/mL)	0.943 (0.911-0.976)	0.001	0.934 (0.900-0.969)	<0.001	0.943 (0.908-0.980)	0.003	0.948 (0.911-0.987)	0.009
FGF21 (per 1 pg/mL)	1.001 (1.000-1.002)	0.014	1.001 (1.000-1.002)	0.011	1.001 (1.000-1.002)	0.014	1.002 (1.000-1.003)	0.016
Age (per 1 year)	-	-	1.002 (0.990-1.014)	0.722	0.986 (0.972-0.999)	0.046	0.985 (0.971-1.000)	0.050
Sex (Men)	-	-	0.728 (0.085-0.507)	0.085	0.715 (0.491-1.042)	0.081	0.488 (0.312-0.764)	0.002
Hypertension	-	-	-	-	2.278 (1.495-3.473)	< 0.001	2.064 (1.333-3.194)	0.001
Diabetes mellitus	-	-	-	-	1.127 (0.632-2.008)	0.686	1.018 (0.547-1.893)	0.956
Dyslipidemia	-	-	-	-	1.942 (1.356-2.780)	< 0.001	1.862 (1.276-2.716)	0.001
Uric acid (per 1 mg/dL)	-	-	-	-	-	-	1.284 (1.081-1.524)	0.004

HOMA-R (per 1)	-	-	-	-	-	-	1.087 (1.026- 1.153)	0.005
	$R^2 = 0.102$ , AIC: 773		$R^2 = 0.106$ , AIC: 774		$R^2 = 0.142$ , AIC: 749		$R^2 = 0.168$ , AIC: 701	

AIC, Akaike's information criterion; CI, Confidence Interval; FABP4, fatty acid-binding protein 4; FGF21, fibroblast growth factor 21; HOMA-R, homeostasis model assessment of insulin resistance; MAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; OR, odds ratio.

表. MAFLD の有無を従属多重ロジスティック回帰分析の結果

## 個別研究抄録 1

日本人一般集団における尿中 ACE2 と血漿中 ACE2 の制御に関する検討  
Distinct Regulation of U-ACE2 and P-ACE2 (Urinary and Plasma Angiotensin-Converting Enzyme 2) in a Japanese General Population.  
(Hypertension 2021; 78: 1138-1149) 文献 2)

目的： 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における SARS-CoV-2 は、ウイルスのスパイクタンパクに対する宿主細胞受容体としての ACE (アンジオテンシン変換酵素) 2 を介して宿主に侵入する。ACE2 はアンジオテンシン II をアンジオテンシン-1-7 に変換し、切断された ACE2 は尿や血漿中に検出される。ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬などのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAS 系) 阻害薬によって、ACE2 の発現や活性を亢進することが報告されている。しかし、U-ACE2 (尿中 ACE2) と P-ACE2 (血漿中 ACE2) の制御や、RAS 系阻害薬によるレベルの変化については、特に一般住民においては明らかになっていない。今回我々は日本人一般集団における U-ACE2 と P-ACE2 のレベルや、それらの制御に対する RAS 系阻害薬の影響を検討した。

方法： 2017 年に壮瞥町の健診を受診した 605 名 (男性 280 名、女性 325 名、平均年齢：65±15 歳) を対象に、U-ACE2 と P-ACE2 を同時に測定した。男女間、RAS 系阻害薬の有無の 2 群間で U-ACE2、P-ACE2 レベルの比較を行い、U-ACE2 と P-ACE2 をそれぞれ従属変数とした重回帰分析により、両者を規定する独立因子の検討を行った。

結果： 男性は女性に比べて、U-ACE2 が有意に低く (図 1A)、P-ACE2 が高かった (図 2A)。U-ACE2 と P-ACE2 には有意な相関はなかった (図 3)。P-ACE2 は、RAS 系阻害薬を服用している群では服用していない群よりも有意に低かった (図 2B) が、U-ACE2 については両群間で有意な差はなかった (図 1B)。重回帰分析の結果、U-ACE2 に関しては、女性、収縮期血圧、ヘモグロビン A1c、尿中アルブミン/クレアチニン比の高値、尿酸値の低値が統計学的に有意な独立因子であることが示され、P-ACE2 に関しては、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、推定糸球体濾過量 (eGFR)、尿酸の高値が有意な独立因子であった。

結論： 日本人一般集団において、U-ACE2 と P-ACE2 は異なる制御がなされており、RAS 系阻害薬の使用は、これらのレベルの独立した予測因子ではなかった。U-ACE2 は高血圧、高血糖、微量アルブミン尿、低尿酸値と関連し、P-ACE2 は肝機能障害、高糸球体濾過率、高尿酸値と関連していた。U-ACE2 と P-ACE2 の異なる制御機構をさらに理解することで、COVID-19 だけでなく、代謝性疾患や心血管疾患に対する新たな治療戦略の開発につながる可能性が考えられた。

## 個別研究抄録 2

薬物治療を受けていない一般集団における血漿 Tsukushi 濃度はインスリンおよび FGF21 の高値と総コレステロールの低値と関連する

Plasma Tsukushi Concentration Is Associated with High Levels of Insulin and FGF21 and Low Level of Total Cholesterol in a General Population without Medication.

(Metabolites 2022; 12(3): 237) 文献 3)

目的： Tsukushi (TSK) は、低分子ロイシンリッチプロテオグリカンファミリーのメンバーで、発生過程や器官形成を制御していることが知られている。TSK は主に肝臓で発現し、肝細胞から分泌され、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) に対応してエネルギーおよび糖脂質の代謝を調節する新しいヘパトカインであることも同定された。しかし、地域一般集団における血漿 TSK の役割については十分に検討されていない。

方法： 2016 年の壮瞥町住民健診受診者 627 名中、高血圧、糖尿病、脂質異常症等の治療を受けていない 253 名（男性 114 名、女性 139 名）を対象に、血漿 TSK 濃度とヘパトカインの一つである FGF21、アディポネクチンなどの液性因子との関連を検討した。

結果： 血漿中 TSK 濃度に有意な性差はなく、脂肪肝指数 (FLI) ( $r = 0.131, p = 0.038$ )、インスリン値 ( $r = 0.295, p < 0.001$ )、FGF21 値 ( $r = 0.290, p < 0.001$ ) と正の相関、総コレステロール値 ( $r = 0.124, p = 0.049$ ) と負の相関がみられた。TSK 値と body mass index、ウエスト周囲径、adiponectin、高密度リポ蛋白コレステロール、総胆汁酸との間には有意な相関は認められなかった。血漿 TSK 濃度を従属変数とした重回帰分析の結果、年齢、性別、FLI を調整後も、インスリンと FGF21 の高値および総コレステロールの低値が有意な関連要因であった。

結論： 血漿 TSK 濃度とインスリンや、ヘパトカインの一つである FGF21 の高レベルおよび総コレステロールの低値は独立して関連しているが、肥満やアディポネクチンとは関連していないことが示唆された。

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

6. 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	教授
	木原 朋未	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学	助教
	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
	川内 はるな	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循環マイクロ RNA と循環器疾患・がんによる早世との関連、②身体活動と心不全による死亡との関連、③夕食時間と循環器疾患死亡との関連、④食事によるカロテン摂取と循環器疾患死亡との関連、⑤BMI と肥満関連がん・循環器疾患死亡との関連、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 年の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。ただし、①のみ 64 歳以下の男女において、ケースコホート研究として血清中のマイクロ RNA 量を用いて検討した。その他は、自記式質問票の回答をもとに、生存時間分析により検討した。②では、歩行時間、運動時間をカテゴリ化し、心不全死亡との関連を検討した。③は、夕食時間が 20 時以前・後、もしくは不規則かどうかの 3 群に分け、循環器疾患死亡との関連を検討した。④では、カロテン摂取が他の栄養素を調整した上でも循環器疾患死亡との関連を示すかどうか検討した。⑤は、BMI を 6 群に分け、それぞれの循環器疾患死亡におけるハザード比と、集団寄与割合を推定した。これらの結果、①について、循環 miRNA (miR-21、miR-29a) は循環器疾患による早世のリスクと関連した。②では、初めの 10 年以内の心不全死亡を除外しても、女性では歩行時間と心不全死亡の間には負の関連が認められた。③では、夕食時間が 20 時以前であることに比べて、夕食時間が不規則な場合、脳出血死亡の高リスクとの関連が示された。また、④の食事によるカロテン摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連性は、他の栄養素を調整すると、消失した。最後に、⑤では、BMI が 25kg/m<sup>2</sup> 以上であることと 18.5kg/m<sup>2</sup> 未満であることは、男女ともに循環器疾患死亡の高リスクとの関連が認められた。

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循環マイクロ RNA (miR-21、miR-29a、miR-126) と循環器疾患・がんによる早世との関連、②身体活動と心不全による死亡との関連、③夕食時間と循環器疾患死亡との関連、④食事によるカロテン摂取と循環器疾患死亡との関連、⑤BMI と肥満関連がん・循環器疾患死亡との関連の 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 ICD-10 に従って分類した。

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を得た。筑西市および神栖市におけるコホート対象者を追跡し、循環器疾患の死亡数を算出した。

## C. 研究結果

### 研究 1. 循環マイクロ RNA (miR-21、miR-29a、miR-126) と循環器疾患・がんによる早世との関連

**研究目的:** 循環するマイクロ RNA (miRNA) はがんや循環器疾患診断のためのバイオマーカーとして利用できる可能性があると言われていいる。本研究では、循環 miRNA が循環器疾患や

がんによる早世の新たなリスク因子であるかどうか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 40~64 歳男女のうち、ケースコホート研究に使用可能な血清検体があり、がんと循環器疾患に関する情報が得られていた、男女 1,224 人 (早世 (ケース) 群 345 人、対象 (サブコホート) 群 879 人) について検討した。3 種類の循環 miRNA の血清レベルは定量逆転写 PCR (qRT-PCR) により検出された。miRNA の相対発現量は、比較定量法を用いて算出した。対象者は、血清循環 miRNA レベルにより、3 群 (対象群の平均値の 25% 値未満を低値群、25~75% を中程度群、75% より高い場合を高値群とした) に分類された。早世のオッズ比は、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて推定した。さらに、性別、年齢、居住地域、BMI、収縮期血圧、喫煙歴、飲酒習慣、歩行・運動習慣、学歴を調整因子として多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、中群を基準とした早世に関するオッズ比と 95% 信頼区間を推定した。

**研究結果:** 循環 miR-21 レベルが高い群は中程度の群よりも、総死亡、がん死亡、循環器疾患死亡のリスクが有意に高かった (オッズ比 [95% 信頼区間]: 1.98 [1.39-2.83]、1.84 [1.20-2.81]、3.36 [1.39-8.33])。さらに、循環 miR-21 レベルが低い群についても、中程度の群より、総死亡のリスクが有意に高かった (2.44 [1.02-5.94])。また、循環 miR-29a レベルが高い群は、miRNA レベル中程度の群よりも、全死亡、がん死亡、循環器疾患死亡のリスクが有意に高かった (1.99 [1.39-2.84]、1.96 [1.27-3.00]、3.23 [1.42-7.50])。

**結論:** 循環 miRNA はがんおよび循環器疾患による早世のリスクと関連しており、リスクの高い者を早期に発見するためのバイオマーカーとなる可能性が示された。

## 研究2. 身体活動と心不全による死亡との関連

**研究目的：**身体活動が心不全に対し、保護的に働くことは報告されてきたが、アジア人集団での知見は限られる。本研究は、日本人を対象に、歩行と運動が心不全死亡に及ぼす影響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、身体活動についての回答がない者、あるいは不明の者を除く、男性36,223人、女性50,615人を2009年末まで追跡した。歩行時間については0.5時間未満、0.5時間、0.6～0.9時間、1時間以上に、運動時間については、1時間未満、1～2時間、3～4時間、5時間以上のそれぞれ4つの区分に対象者を分類し、2番目に短い時間の区分の対象者を基準として解析を行った。ハザード比の推定にはCox比例ハザードモデルを用いた。年齢、性別、Body mass index、喫煙状況、飲酒、職種、魚の摂取を調整因子とした。性別による層別分析と、感度分析として、できるだけ因果の逆転による影響を考慮するため、ベースライン時点から初めの5年、10年、15年以内の心不全死亡を除外した場合の解析も行った。解析は、SAS統計ソフトを用いた。

**研究結果：**追跡期間の中央値19.1年において、994人が心不全（うち458人が男性、536人が女性）により死亡した。歩行時間が最も長い集団において、男性ではハザード比[95%信頼区間]0.76[0.59-0.99]、女性では0.78[0.61-0.99]と心不全による死亡との間に負の関連を認めた。運動時間については、男性では0.62[0.41-0.93]と心不全による死亡との間に負の関連を認めたが、女性では関連は認められなかった(1.09[0.73-1.65])。また、初めの5年、10年、15年以内の心不全死亡を除外した場合、男性では歩行時間について関連が認められず、運動時間については5年以内の死亡を除外した場合で関連が認められた。女性では、歩行時間

においては、10年以内の心不全死亡を除外した場合も同様に負の関連が認められた。

**結論：**日本の地域住民においても、身体活動と心不全死亡の低リスクとの間には関連が認められた。特に、初めの10年以内の心不全死亡を除外した場合も、女性では歩行時間と心不全死亡との間には負の関連がみられたことから、女性において、歩行習慣が心不全による死亡への効果的な予防因子として期待されることが示唆された。

## 研究3. 夕食時間と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**夕食の時間と循環器疾患死亡との関連については知見が限られている。本研究では夕食時間と脳卒中、冠動脈疾患、全循環器疾患による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、自記式質問紙に夕食時間の記載がなかった者、がん、脳卒中、冠動脈疾患の既往がある者、就業形態が夜勤の者を除く71,838人を2009年末まで追跡した。夕食時間は、早い(20時以前)群、不規則な群、遅い(20時より遅い)群の3つに分類し、解析を行った。Cox比例ハザードモデルを用いて、早い時間群を基準とした脳卒中、脳出血、脳梗塞、冠動脈疾患、総循環器疾患による死亡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、歩行時間、運動時間、睡眠時間、知覚的ストレス、教育歴、婚姻状況、勤務形態とし、これらに加えて、食事・栄養状況として、朝食欠食の有無、魚の摂取頻度、総摂取エネルギー量、野菜、果物、ナトリウム、飽和脂肪酸の摂取量についても調整し検討した。解析には、SAS統計ソフトを用いた。

**研究結果：**追跡期間中央値19.2年において、総循環器疾患による死亡は4,706人（うち男性

2,337人、女性2,369人)であった。夕食時間が早い群に比べて、夕食時間が不規則な群において総循環器死亡の性年齢調整ハザード比[95%信頼区間]が1.54 [1.13-2.09]、1.20 [1.02-1.41]と関連が認められた。この関連は、脳出血死亡については、多変量調整後も維持された(1.44 [1.05-1.97])が、総循環器死亡については、関連は消失した(1.12 [0.95-1.32])。脳卒中、脳梗塞、冠動脈疾患による死亡では、このような関連は認められなかった。

**結論：**夕食時間が20時以前であることに比べて、夕食時間が不規則な場合、脳出血死亡の高リスクとの関連があることが示された。

#### 研究4. 食事によるカロテン摂取と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**プロビタミンAであるカロテンは、その抗酸化作用から循環器疾患の予防に効果的であると言われているが、食事によるカロテンの摂取と循環器疾患死亡との関連は明らかでない。そこで、本研究では、食事性の $\alpha$ -および $\beta$ -カロテンと相関する循環器疾患に保護的な作用を示すとされている他の栄養素を考慮した上でも、カロテンの摂取と循環器疾患死亡との関連が認められるかどうか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、自記式質問紙の食事に関する記載が不完全であった者、がん、脳卒中、冠動脈疾患の既往を持つ者を除く、58,646人(うち男性23,099人、女性35,547人)を2009年末まで追跡した。栄養素の摂取量については、質問紙

(FFQ)により得られた食事摂取量から、日本の食品標準成分表により推定した。 $\alpha$ -および $\beta$ -カロテンの摂取量については、残差法により総エネルギー摂取量で調整した5分位でカテゴリ化し、解析を行った。Cox比例ハザードモデルを用いて、最も摂取量の少ない群を基準とした

ハザード比を推定した。調整因子は、性別、年齢、糖尿病既往、高血圧既往、喫煙状況、飲酒、教育歴、歩行・運動時間、知覚的ストレスとした。解析には、SAS統計ソフトを用いた。

**研究結果：**追跡期間中央値19.3年間のうち、3,388人が循環器疾患による死亡(うち冠動脈疾患702人、脳卒中1,514人、その他の循環器疾患1,172人)であった。多変量調整後、 $\alpha$ -カロテンの食事摂取量は冠動脈心疾患による死亡リスクの低減と有意に関連していた。摂取量の最も多い群に比べて最も少ない群では調整ハザード比[95%信頼区間]は0.75 [0.58-0.96; P-trend = 0.02]だった。 $\beta$ -カロテンの食事摂取量は、循環器疾患、冠動脈疾患、およびその他の循環器疾患による死亡リスクの低減と有意に関連していた(それぞれ0.88 [0.79-0.98; P-trend = 0.04]、0.78 [0.61-0.99; P-trend = 0.01]、0.81 [0.67-0.98; P-trend = 0.04])。しかし、カリウム、カルシウム、ビタミンC、E、Kの食事摂取量をさらに調整すると、これらの関連は消失した。

**結論：**食事による $\alpha$ -および $\beta$ -カロテン摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連性は、循環器疾患に保護的な作用を示すとされている他の栄養素の食事からの摂取量を考慮すると消失した。

#### 研究5. Body Mass Indexと肥満関連がん・循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**欧米では、Body Mass Index (BMI) が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であることと、循環器疾患、肥満関連がんによる死亡リスク上昇との関連性が示されている。一方、東アジアでの知見では、循環器疾患死亡との関連は示されているものの、肥満関連がん死亡との関連については、明らかでない。本研究では、アジア人集団における、BMIと循環器疾患、肥満関連がんによる死亡との関連性、さらにこれらの集団寄与割合の推定を目的とした。

**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循環器疾患、がんの既往を持つ者を除く、男性42,966人、女性59,569人を対象とした。BMIについては、自己申告の身長(m)、体重(kg)をもとに算出した。対象者を6つの群(低体重：18.5kg/m<sup>2</sup>未満、標準低値：18.5-20.9kg/m<sup>2</sup>、標準：21.0-22.9kg/m<sup>2</sup>(基準)、標準高値：23.0-24.9kg/m<sup>2</sup>、肥満軽度：25.0-27.4kg/m<sup>2</sup>、肥満中等度以上：27.5kg/m<sup>2</sup>以上)に分けて解析を行った。循環器疾患としては、冠動脈疾患、脳卒中をエンドポイントとして、原因別ハザード比を推定した。調整因子は、年齢、教育歴、居住地域、喫煙状況、飲酒状況、さらに、歩行時間、運動時間、肝疾患既往、輸血歴、女性については、閉経、ホルモン代替療法、初潮年齢、初産年齢についても調整した。また、高血圧、糖尿病の既往歴についても中間因子として用いた。解析は、SPSS統計ソフトを用いた。

**研究結果：**追跡期間中央値19.2年において、循環器疾患による死亡は4,532人であった。循環器死亡における多変量調整原因別ハザード比は、BMIが標準と比べ、男性では肥満軽度で1.27 [1.10-1.46]、肥満中等度以上で1.59 [1.30-1.95]であり、女性ではそれぞれ1.10 [0.95-1.28]、1.44 [1.21-1.72]であった。一方、低体重であることについても、男性では1.28 [1.08-1.52]、女性では1.46 [1.24-1.73]であった。循環器疾患死亡における肥満の集団寄与割合は男性で5.0%、女性で4.5%であった。

**結論：**日本人集団において、BMIが25kg/m<sup>2</sup>以上であることと18.5kg/m<sup>2</sup>未満であることは、男女ともに循環器疾患死亡高リスクとの関連が認められた。

## 研究6. 大豆摂取と2型糖尿病罹患との関連

**研究目的：**大豆は高たんぱく質で植物性油脂に富んだ食品であり、大豆摂取によりインスリン感受性が改善するなど、糖尿病を予防する効果が期待される。しかし、大豆摂取と2型糖尿病

罹患の関連について、一貫した結果が得られていない。本研究では、男女別に大豆食品別に2型糖尿病罹患との関連を検討した。

**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を除く、男性8,413人、女性13,512人を対象とした。大豆食品は豆腐、煮豆、みそ汁を対象とした。豆腐、煮豆は「ほとんど食べない」「月に1～2回」「週に1～2回」「週に3～4回」「ほとんど毎日」の5選択肢から回答を得た。みそ汁は「あまりのまない」「月に数回」「ほぼ隔日」「毎日のむ」の4選択肢から回答を得て、「毎日のむ」と回答した人には1日当たりの平均杯数も確認した。2型糖尿病罹患は、ベースライン時に糖尿病既往歴を申告しなかった者が5年後調査にて糖尿病既往歴を申告した場合と定義した。ロジスティック回帰分析により大豆食品摂取頻度と2型糖尿病罹患のオッズ比を算出した。調整因子は、年齢、居住地域、BMI、高血圧既往歴、糖尿病家族歴、運動時間、歩行時間、飲酒状況、教育歴、睡眠時間、喫煙状況、自覚的ストレス、就労状況、コーヒー摂取、緑茶摂取、米飯摂取とした。さらに、大豆食品摂取も相互に調整した。解析は、SAS統計ソフトを用いた。

**研究結果：**5年後調査で男性302人、女性291人が2型糖尿病罹患を把握された。男性では大豆食品の摂取頻度と2型糖尿病罹患との関連は認められなかった。女性では、2型糖尿病罹患の多変量調整オッズ比が、週3回未満の豆腐摂取と比べて、「週に3～4回」で0.92 [0.69-1.21]、「ほとんど毎日」で0.67 [0.49-0.94]と有意に低かった。豆腐摂取との関連は、肥満女性、閉経女性においてより明瞭であった。煮豆摂取、みそ汁摂取と2型糖尿病罹患との関連は男女ともに認めなかった。

**結論：**女性において、豆腐摂取頻度と2型糖尿病罹患リスクに負の関連を認めた。

## 研究7. マンガン摂取と循環器疾患死亡との関連

**研究目的：**マンガンは食事から摂取される重要な微量元素であり、ミトコンドリアにおける活性酸素分解酵素の活性中心として働く。このことから、マンガン摂取が多いと、循環器疾患予防効果が期待される。しかし、これまで疫学的に検討されていないため、本研究では、マンガン摂取と循環器疾患死亡との関連を検討した。

**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循環器疾患、がんの既往を持つ者を除く、男性23,165人、女性35,617人を対象とした。マンガン摂取量は40品目の食事摂取頻度調査により評価された（食事記録法とのスピアマンの相関係数0.41）。全循環器疾患、冠動脈疾患、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）をエンドポイントとして、原因別ハザード比を推定した。調整因子は、年齢、居住地域、BMI、喫煙状況、運動習慣、飲酒状況、歩行時間、教育歴、高血圧既往歴、糖尿病既往歴、総エネルギー摂取量、ナトリウム摂取量、飽和脂肪酸摂取量、ビタミンE摂取量とした。解析は、SAS統計ソフトを用いた。

**研究結果：**追跡期間平均16.5年において、循環器疾患による死亡は3,408人であった。マンガン摂取量が25%値未満の者と比べた75%値以上の者の多変量調整原因別ハザード比は、脳卒中死亡で0.76 [0.64-0.90]、脳梗塞死亡で0.77 [0.61-0.97]、虚血性心疾患死亡で0.76 [0.58-0.98]、前循環器疾患死亡で0.86 [0.76-0.96]と有意に低かった。脳出血については女性においてのみリスクが低かった（0.60 [0.37-0.96]）。

**結論：**マンガン摂取量と循環器疾患死亡との負の関連が初めて示された。

## 研究8. コホートデータベースの作成と集計

**研究目的：**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。

**研究方法：**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を得た。筑西市における2006～2019年の健診受診者28445人および神栖市における2014～2019年の健診受診者16762人を追跡し、循環器疾患の死亡数を算出した。

**研究結果：**筑西市の健診受診者における期間内の循環器疾患死亡者数は57人（脳卒中21人、虚血性心疾患18人、その他の循環器疾患18人）であった。神栖市の健診受診者における期間内の循環器疾患死亡者が7人であった。今後追跡期間を延ばして解析を行う予定である。

## 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。

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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*. 2021 Mar 5;11(1):5298.
2. Kushima T, Yamagishi K, Kihara T, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group. Physical activity and risk of mortality from heart failure among Japanese population. *J Online ahead of print. Atheroscler Thromb*. 2021.
3. Tang J, Dong JY, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Liu K, Sakaniwa R, Tamakoshi A, Iso H, On Behalf of The JACC Study Group. Supper timing and cardiovascular mortality: The Japan Collaborative Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3389.
4. Gao Q, Eshak ES, Muraki I, Shirai K, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H. The apparent inverse association between dietary carotene intake and risk of cardiovascular mortality disappeared after adjustment for other cardioprotective dietary intakes: The Japan collaborative cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 28;31(11):3064-3075.
5. Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Impact of body mass index on obesity-related cancer and cardiovascular disease mortality; The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2021. Online ahead of print.
6. Yan F, Eshak ES, Shirai K, Dong JY, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H. Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes Among Japanese Men and Women: JACC Study. *Front Nutr*. 2022;8:813742.
7. Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, Cui R, Shirai K, Iso H, Tamakoshi A. Association between Dietary Manganese Intake and Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese Population: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022. online ahead of print.
8. Eshak ES, Noda H, Tamakoshi A, Iso H. Walking time, sports activity, job type, and body posture during work in relation to incident colorectal cancer: the JACC prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2022;33(3):473-481.
9. Teramoto M, Iso H, Wakai K, Tamakoshi A. Secondhand Smoke Exposure during Childhood and Cancer Mortality in Adulthood among Never Smokers: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *Am J Epidemiol*. 2021. online ahead of print.
10. Arafa A, Eshak ES, Dong JY, Shirai K, Muraki I, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group. Dairy intake and the risk of pancreatic cancer: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study) and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2021. online ahead of print.
11. Mikami K, Ozasa K, Miki T, Watanabe Y, Mori M, Kubo T, Suzuki K, Wakai K, Nakao

M, Tamakoshi A; JACC Study Group. Dairy products and the risk of developing prostate cancer: A large-scale cohort study (JACC Study) in Japan. *Cancer Med* 2021;10(20):7298-7307.

12. Adachi Y, Nojima M, Mori M, Himori R, Kubo T, Akutsu N, Lin Y, Kurozawa Y, Wakai K, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study. Insulin-Like Growth Factor 2 and Incidence of Liver Cancer in a Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(11):2130-2135.

## 2. 学会発表

1. 太田 可奈子、山岸 良匡、岸田 里恵、木原 朋未、崔 仁哲、磯 博康、玉腰 暁子. 初経年齢と循環器疾患死亡との関連：the JACC Study. 第 57 回日本循環器病予防学会学術集会（愛知）2021
2. Sun Wanlu, 山岸 良匡、木原 朋未、岸田 里恵、玉腰 暁子、磯 博康. 循環器疾患既往者における脂肪酸摂取量と死亡との関連：JACC Study. 第 32 回日本疫学会学術総会（千葉）. 2021.
3. 鶴田 浩惇、江口 依里、吉田 知克、見目 能基、白井 ころろ、玉腰 暁子、磯 博康、大平 哲也. 人に頼られている感覚および生活習慣の組み合わせと循環器疾患死亡との関連：JACC スタディ. 第 32 回日本疫学会学術総会（千葉）. 2021.
4. 見目 能基、江口 依里、吉田 知克、鶴田 浩惇、白井 ころろ、玉腰 暁子、磯 博康、大平 哲也. 生きがいおよび生活習慣の組み合わせと循環器疾患死亡との関連：JACC スタディ. 第 32 回日本疫学会学術総会（千葉）. 2021.
5. 増田 奈保子、石田 菜津美、KIM HWANGBEUM、坂庭 嶺人、白井 ころろ、今野 弘規、石原 真穂、Ehab E. Shak、董 加毅、玉腰 暁子、磯 博康. 小児期の居住地域特性と将来の循環器疾患死亡との関連：JACC Study. 第 32 回日本疫学会学術総会（千葉）. 2021.
6. 乾 智貴、橘田 真理、中村 友哉、坂庭 嶺人、白井 ころろ、今野 弘規、石原 真穂、

Ehab E. Shak、董 加毅、玉腰 暁子、磯 博康. 高血圧有病者における夕食時間と循環器疾患死亡との関連：JACC study. 第 32 回日本疫学会学術総会（千葉）. 2021.

## G. 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

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

7. 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、大崎コホート2006調査のデータを用いて、睡眠時間が7時間の高齢者で健康寿命が最も長かったことと乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連がなかったことが示された。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

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睡眠時間と健康寿命との関連(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、睡眠時間についての回答がなかった者などを除いた14,439名を解析対象とした。本研究における健康寿命の定義は、日常生活動作が自立(介護保険非該当または要介護2未満)している期間の平均とした。健康寿命の算出は、要介護認定および死亡の情報を使用し(追跡期間11年)、要介護認定情報と死亡情報を組み合わせた多相生命表法を用いて実施した。対象者を「6時間以下」「7時間」「8時間」「9時間以上」の4群に分類し、男女別で健康寿命を算出した。その結果、男女ともに睡眠時間が7時間の高齢者

で健康寿命が最も長かったことが示された。

## ② 乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連 (公表論文要約2)

大崎市民健康調査では、調査開始時点で65歳以上であった住民31,694名を対象にアンケート調査を実施し、23,091名から有効回答を得ている。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、乳製品摂取頻度の未回答者などを除いた11,911名を解析対象とした。要介護発生の定義は、介護保険により要介護認定を受けた者(要支援1以上)とした。追跡期間11年の間に、計4,874名の要介護発生がみられた。総乳製品摂取量は、食物摂取頻度質問票の回答から牛乳、ヨーグルト、チーズの摂取量を合計して男女別に五分位で分類した。解析は、総乳製品摂取量が最も少ない者を基準群とした各群の要介護発生リスクを推定した。また、牛乳、ヨーグルト、チーズの摂取頻度それぞれを5群に分け、摂取頻度が最も低い者を基準群とした要介護発生リスクも推定した。その結果、乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連がなかったことが示唆された。

## 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2019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

本年度は、大崎コホート2006調査のデータを用いて、睡眠時間が7時間の高齢者で健康寿命が最も長かったことと乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連がなかったことが示された。以上のように、日本人における生活習慣と健康寿命または要介護発生リスクに関するエビデンスを発信することができた。今後も乳製品の摂取と他のアウトカムとの関連や心理的要因と健康寿命との関連なども検討していきたい。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji

I. Dairy intake and incident functional disability among older Japanese adults: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *European Journal of Nutrition*, 2022 Mar 4. doi: 10.1007/s00394-022-02843-w. Online ahead of print.

2) Matsuyama S, Lu Y, Aida J, Tanji F, Tsuji I. Association between number of remaining teeth and healthy aging in Japanese older people: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Geriatric & Gerontology International*, 2022 Jan;22(1):68-74. doi: 10.1111/ggi.14320. Epub 2021 Dec 1.

3) Lu Y, Matsuyama S, Murakami Y, Sugawara Y, Tsuji I. Sleep Duration and Disability-Free Life Expectancy Among Japanese Older Adults: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2021 Dec 24:S1525-8610(21)01019-7. doi: 10.1016/j.jamda.2021.11.032.

- 4) Lu Y, Sugawara Y, Matsuyama S, Fukao A, Tsuji I. Association of dairy intake with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: a 25-year population-based cohort. *European Journal of Nutrition*, 2022 Apr;61(3):1285-1297. doi: 10.1007/s00394-021-02734-6. Epub 2021 Nov 8.
- 5) Matsuyama S, Murakami Y, Lu Y, Sone T, Sugawara Y, Tsuji I. Association between social participation and disability-free life expectancy in Japanese older people: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Journal of Epidemiology*, 2021 Mar 27. doi: 10.2188/jea.JE20200574.
- 6) Otsuka T, Tomata Y, Sugawara Y, Tsuji I. Association between weight loss since the age of 20 years and the risk of suicide death: A population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 2021;292:746-750.

## 2. 学会発表

- 1) 陸 兪凱、菅原由美、松山紗奈江、辻 一郎. 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:大崎2006 コホート研究. 第75回日本栄養・食糧学会大会、東京 (オンライン)、2021年7月.
- 2) 松山紗奈江、村上義孝、陸 兪凱、曾根稔雅、菅原由美、辻 一郎. 社会参加と健康寿命との関連:大崎コホート2006研究. 第80回日本公衆衛生学会総会、東京 (オンライン)、2021年12月.
- 3) Lu Yukai、Matsuyama Sanae、Murakami Yoshitaka、Sugawara Yumi、Tsuji Ichiro. Sleep Duration and Disability-free Life Expectancy: the Ohsaki Cohort 2006 Study. 第80回日本公衆衛生学会総会、東京 (オンライン)、2021年12

月.

- 4) 陸 兪凱、菅原由美、谷爲茉里奈、松山紗奈江、辻 一郎. 日本人における乳製品の摂取と死亡リスクとの関連:宮城県コホート研究. 第32回日本疫学会学術総会、千葉 (オンライン)、2022年1月.
- 5) 松山紗奈江、村上義孝、陸 兪凱、菅原由美、辻 一郎. 歩行時間の変化と健康寿命との関連:大崎コホート2006研究. 第32回日本疫学会学術総会、千葉 (オンライン)、2022年1月.

H. 知的所有権の取得状況  
なし

## 公表論文要約 1

### **Sleep Duration and Disability-Free Life Expectancy Among Japanese Older Adults: The Ohsaki Cohort 2006 Study.**

Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Murakami Y, Tsuji I.

*J Am Med Dir Assoc.* 2021 Dec 24;S1525-8610(21)01019-7. doi: 10.1016/j.jamda.2021.11.032. Online ahead of print.

背景：睡眠時間が長すぎても短くても、高血圧、糖尿病、循環器疾患、認知症など複数の疾患のリスク増加と関連あることが示唆されている。したがって、適切な睡眠時間（例えば、7～8時間）が健康寿命を延ばすことが考えられる。しかし、睡眠時間が健康寿命へどのような影響を与えるかについて検討した先行研究は1件しかない。そのため、本研究では、65歳以上の日本人高齢者を対象とし、睡眠時間と健康寿命との関連を縦断研究により検証した。

方法：本研究は、2006年12月に実施した大崎市民健康調査のデータを用いた。大崎市民健康調査は、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た。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、ベースライン調査時に要介護認定を受けていた者、睡眠時間についての回答がなかった者などを除いた14,439名について解析を行った。本研究における健康寿命の定義は、日常生活動作が自立（介護保険非該当または要介護2未満）している期間の平均とした。健康寿命の算出は、要介護認定および死亡の情報を使用し（追跡期間11年）、要介護認定情報と死亡情報を組み合わせた多相生命表法を用い、IMaCh 0.98r7を使用し実施した。本研究では、「一日平均何時間くらい眠りましたか（うたた寝を含む）」という質問を用いて、対象者を「6時間以下」「7時間」「8時間」「9時間以上」の4群に分類し、男女別で各カテゴリの健康寿命（95%信頼区間）を算出した。

結果：睡眠時間による健康寿命は、男性は「6時間以下」で20.5(20.1-21.0)年、「7時間」で21.0(20.6-21.4)年、「8時間」で20.1(19.7-20.4)年、「9時間以上」で19.2(18.8-19.6)年であった。女性は、「6時間以下」で23.6(23.2-24.1)年、「7時間」で24.1(23.8-24.5)年、「8時間」で23.2(22.8-23.5)年、「9時間以上」で22.1(21.7-22.5)年であった。

結論：男女ともに、睡眠時間が7時間の群では健康寿命が最も長かったことが示唆された。

## 公表論文要約 2

### **Dairy intake and incident functional disability among older Japanese adults: the Ohsaki Cohort 2006 Study.**

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

*Eur J Nutr.* 2022 Mar 4. doi: 10.1007/s00394-022-02843-w. Online ahead of print.

背景：乳製品には、様々な栄養素が含まれ、一部の先行研究では脳卒中や認知症などの要介護発生の原因疾患のリスク減少と関連があることが報告されている。しかし、乳製品の摂取は要介護発生リスクを軽減できるかどうかを検討した先行研究はほとんどない。本研究では、日本人高齢者における乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連を縦断研究により検証することを目的とした

方法：本研究は、2006年12月に実施した大崎市民健康調査のデータを用いて解析を行った。大崎市民健康調査は調査開始時点で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た。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、ベースライン調査時に要介護認定を受けていた者、乳製品摂取頻度の未回答者などを除いた11,911名について分析を行った。主要アウトカムは要介護発生であり、介護保険により要介護認定を受けた者（要支援1以上）と定義した。追跡期間は平均8.2年間で4,874名の要介護発生が観察された。総乳製品摂取量は、アンケートの回答から牛乳、ヨーグルト、チーズの摂取量を合計して男女別に五分位（Q1~Q5）に分類した。総乳製品摂取量が最も少ない者を基準群として、要介護発生リスクのハザード比（HRs）と95%信頼区間（95%CI）を算出した。また、牛乳、ヨーグルト、チーズの摂取頻度それぞれを5群に分け、摂取頻度が最も低い者を基準群とした要介護発生リスクのHRsと95%CIも算出した。

結果：97,234人年の追跡で、要介護発生は4,874例（40.9%）であった。総乳製品摂取量と要介護発生リスクとの関連は見られなかった。総乳製品摂取量Q1群を基準とした要介護発生の多変量調整HRs(95%CI)は、Q2で0.96(0.88-1.05)、Q3で0.93(0.85-1.02)、Q4で0.93(0.85-1.02)、Q5で1.01(0.92-1.10)であった。また、牛乳、ヨーグルト、チーズそれぞれの摂取頻度も要介護発生リスクとの関連がなかった。

結論：乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連は見られなかった。

「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)」2021年度分担研究報告書

8. 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	佐藤倫広	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・助教
	村上任尚	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・助教
	大井 孝	石巻赤十字病院歯科・部長
	中山晋吾	東北医科薬科大学腎臓内分泌内科・助教
	西川智文	京都光華女子大学健康科学部・教授

**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、特発性正常圧水頭症の特徴である「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症」の一般集団における有病率および認知機能低下との関連、口腔関連QOL低下と抑うつとの関連、慢性腎臓病にわたる脳卒中発症の生涯リスク、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限定的であったものの、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。

学会(ISH)ガイドラインから2014年米国予防医

**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

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、二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、1986-1987年のパイロット調査を経て、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-2021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年度は研究者がWEBシステムを用いて遠隔で説明を行う等の対策を行い、家庭血圧測定および頭部MRI撮影を再開した。2022年度は、他の事業も含めた再開に向けて、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816名が、家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のため

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

#### (2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名、第4期524名、第5期471名、第6期495名、第7期440名(2020年度は中止、2021年度は頭部MRI・脈波伝播速度・心電図のみ実施)が頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、心電図、腹囲、認知機能検査(ミニメンタルテスト・反応時間)、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター(クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度CRP)、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(2020年度・2021年度は中止)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、東北医科薬科大学等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. 特発性正常圧水頭症の特徴である Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症; DESH)の一般集団における有病率は0.65%であった。DESHの存在は認知機能低下と正に関連していた。DESHの新規出現は観察開始時の脳室拡大の有無とは関連していなかった(公表論文1)。
2. ベースライン調査時の口腔関連 QOL 低下と抑うつとの関連(横断的検討)、および4年後の抑うつ発生との関連(縦断的検討)について検討した。口腔関連 QOL の低下がベースライン調査時の抑うつ状態と関連するのみでなく、4年後の抑うつ発生とも有意な関連を認めたことから、口腔関連 QOL の低下が抑うつの危険因子あるいは予測因子である可能性が示された(公表論文2)。
3. 慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)がもたらす脳卒中発症の生涯リスク(lifetime risk: LTR)を算出した。基準年齢を45歳とした男・女の脳卒中発症 LTR は CKD 非有病の高血圧者で 37.9%・27.3%、CKD 有病の非高血圧者で 34.1%・29.8%であり、CKD は高血圧と同等に脳卒中発症 LTR に寄与していた(公表論文3)。

### D. E. 考察および結論

大迫研究では、24時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきたが、高齢者の諸問題や広範囲の脳心血管疾患危険因子に対応するための疫学研究としてその幅を拡大しつつある。高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。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、2021年度も完全再開には至らなかった。今後の完全再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策について検討し、経過も次年度以降に報告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) Tomofumi Nishikawa, Ichiro Akiguchi, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Mikio Hirano, Aya Hosokawa, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Naomi Miyamatsu, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

The association of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus with cognitive deficit in a general population: the Ohasama study. Scientific Reports. 2021 Aug 23;11(1):17061. doi: 10.1038/s41598-021-95961-0.

2) Takashi Ohi, Takahisa Murakami, Takamasa Komiyama, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Takako Hiratsuka, Michihiro Satoh, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Makoto Watanabe, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori.

Oral health-related quality of life is associated with

the prevalence and development of depressive symptoms in older Japanese individuals: The Ohasama Study.

Gerodontology. 2021 May 19. doi: 10.1111/ger.12557.

3) Shingo Nakayama, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Kei Asayama, Azusa Hara, Takuo Hirose, Atsuhiko Kanno, Ryusuke Inoue, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Takefumi Mori, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai,

Takayoshi Ohkubo.

Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study.

Hypertension Research. 2021 Jul;44(7):866-873. doi: 10.1038/s41440-021-00635-z.

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要訳 1.

Nishikawa T, Akiguchi I, Satoh M, Hara A, Hirano M, Hosokawa A, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Miyamatsu N, Imai Y, Ohkubo T.

The association of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus with cognitive deficit in a general population: the Ohasama study.

Sci Rep. 2021 Aug 23;11(1):17061. doi: 10.1038/s41598-021-95961-0.

**【背景】** Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 ; DESH)は特発性正常圧水頭症の特徴である。本研究では、一般集団における有病率を調べ、DESH の存在や伸展と認知機能低下との関係を調べた。

**【方法】** 大迫研究にて磁気共鳴画像診断 (MRI) を受けられた 1,590 名の参加者の内、本研究の対象となった 1,384 名のデータを利用した。Mini-Mental State Examination (ミニメンタルステート検査; MMSE)が 25 以下の方を軽度認知障害(MCI)と仮定し、DESH の有無は MRI から評価した。DESH の有無、Evans Index(EI)と認知機能低下の関連性について多変量解析を行った。更に、DESH の出現と認知機能低下及び DESH の進展と認知機能低下についても評価した。

**【結果】** 9 名(0.65%)の方に DESH が見られ、その内 7 人に認知機能低下が見られた。関係する要因を調整してロジスティック回帰分析を行ったところ、DESH の存在は認知機能低下と関係していた(odds ratio; 8.50 [95% confidence interval: 1.61- 44.88])。更に、追跡の MRI を受けられた 669 名を調べたところ、4 名において新たに DESH が認められたが EI>0.3 であったかどうかと DESH の出現の関係は認めなかった。また、既存の DESH が認められた方 9 名の内 2 名の追跡が出来たが MMSE や EI の悪化は認められなかった。

**【結論】** 本研究では、DESH の存在と認知機能低下に正の関連が認められた。DESH は EI>0.3 とは独立して出現しており、脳室拡大と DESH の組み合わせさせた伸展が認知機能低下に影響すると推測された。

## 公表論文要訳 2.

Ohi T, Murakami T, Komiyama T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Satoh M, Asayama K, Inoue R, Kikuya M, Metoki H, Hozawa A, Imai Y, Watanabe M, Ohkubo T, Hattori Y.

Oral health-related quality of life is associated with the prevalence and development of depressive symptoms in older Japanese individuals: The Ohasama Study.

Gerodontology. 2021 May 19. doi: 10.1111/ger.12557.

【目的】本研究では、地域在住中高齢者を対象とした4年間の前向きコホートを用い、ベースライン調査時の口腔関連QOL低下と抑うつとの関連（横断的検討）、および4年後の抑うつ発生の関連（縦断的検討）について検討した。

【方法】岩手県花巻市大迫町在住の55歳以上の住民に対し、ベースライン調査として口腔関連QOL (Oral impacts on daily performances: OIDP)と抑うつ傾向 (Zung Self-rating depression scale: SDS)を調査し、さらにその4年後に同様の追跡調査を実施した。口腔関連QOLは10項目の質問からなるOIDPにおいて、1項目でも日常生活に支障がある場合をQOLの低下ありとした。抑うつはSDSが40点以上(80点満点)を抑うつありとした。解析には多重ロジスティック回帰分析を用い、口腔関連QOLを独立変数とし、年齢、性、BMI、既往歴(脳血管疾患、心疾患、糖尿病)、喫煙、飲酒、学歴、認知機能、ベースライン時のSDS得点、現在歯数、過去1年の歯科受診歴を交絡因子とした。

【結果】横断的検討の対象者669人中、74人に抑うつが認められた。多重ロジスティック回帰分析の結果、口腔関連QOLの低下は抑うつ状態と有意に関連しており、オッズ比(95%信頼区間)は5.17(2.99-8.95)であった。縦断的検討はベースライン調査時に抑うつが無く、4年後の追跡調査を受診した296人を対象とした。追跡調査の結果、対象者のうち12人に抑うつの発生を認めた。抑うつ発生を認めた者は認めなかった者に比べ有意にベースライン時のSDSが高値で、口腔関連QOL低下の割合が高かった。口腔関連QOLの低下はSpeaking、Relaxing、Smiling、Emotional stabilityの項目に強く見られた。ベースライン時の口腔関連QOLの低下と4年後の抑うつ発生は、交絡因子での補正後も有意な関連を示し、オッズ比(95%信頼区間)は6.00(1.38-26.09)であった。

【結論】口腔関連QOLの低下がベースライン調査時の抑うつ状態と関連するのみでなく、4年後の抑うつ発生とも有意な関連を認めたことから、口腔関連QOLの低下が抑うつの危険因子あるいは予測因子である可能性が示された。また、これまで既に、主観的健康感の不良が抑うつの発生に関わることがメタ解析により示されているが、口腔の不健康感もまた、充実した食生活を損ねるだけでなくコミュニケーションや審美の問題を介して高齢者の精神的な不活発に影響する可能性が示唆された。

公表論文要訳 3.

Nakayama S, Satoh M, Metoki H, Murakami T, Asayama K, Hara A, Hirose T, Kanno A, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Kikuya M, Mori T, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T.

Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study.

Hypertens Res. 2021 Jul;44(7):866-873. doi: 10.1038/s41440-021-00635-z.

【目的】生涯リスク(lifetime risk: LTR)は、ある時点の年齢から死亡するまでに疾患を発症する確率を示した指標であり、一般市民が理解しやすい指標として注目されている。しかし、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)がもたらす脳卒中発症 LTR を算出した報告はない。本研究では、CKD の脳卒中発症 LTR を高血圧の有無別に算出した。

【方法】岩手県花巻市大迫町住民 1,525 名 (平均 63.1 歳、女性 66.0%) を対象に LTR を算出した。その際、死亡による脱落を競合リスクとして調整した。CKD は推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満、かつ/または尿蛋白陽性と定義し、高血圧は収縮期/拡張期血圧≥140/≥90 mmHg、かつ/または降圧薬内服と定義した。

【結果】平均 16.5 年の追跡中、238 例の脳卒中発症を認めた。基準年齢を 45 歳とした 10 年リスクは 0.0%であったが、男・女の LTR は CKD 非有病かつ非高血圧者で 20.9%・14.5%、CKD 非有病の高血圧者で 37.9%・27.3%、CKD 有病の非高血圧者で 34.1%・29.8%、CKD と高血圧ともに有病者で 38.4%・36.4%であった(図)。これらの LTR は基準年齢が高齢ほど低値を示した(図)。

【結論】CKD は高血圧と同等に脳卒中発症 LTR に寄与し、より若年からの CKD と高血圧の予防が脳卒中抑制に重要と考えられた。

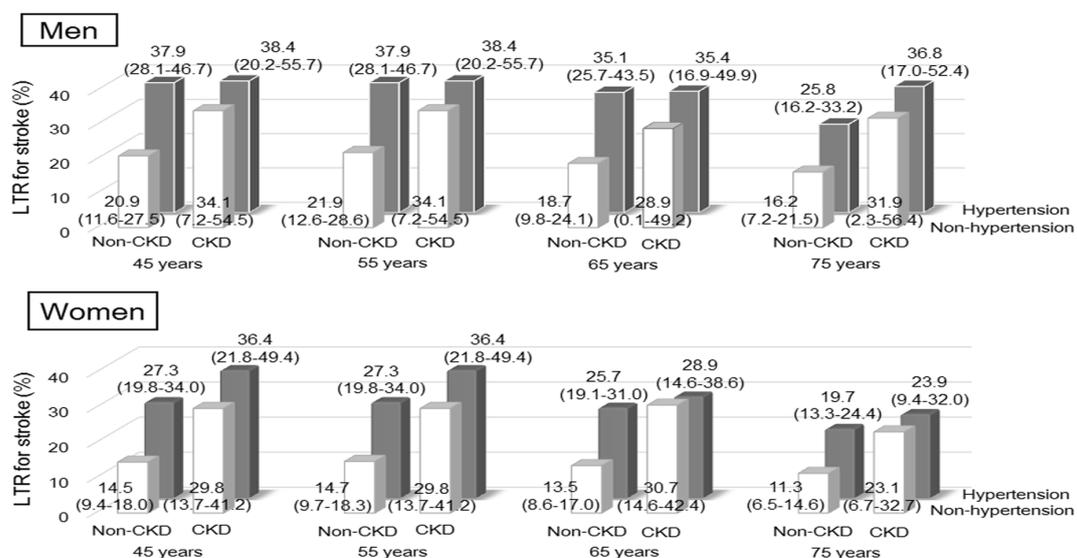


図 基準年齢を 45、55、65、および 75 歳とした男女での各グループの脳卒中発症 LTR

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

9. 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
	米田 一香	金沢医科大学医学部	衛生学	大学院生

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。

2021年度は、歯周病と糖尿病発症の関連について検討した。2004年に実施した歯科検診の結果をベースラインとし、12年間の健康診断の追跡から糖尿病の発症を確認した。歯周病の有病率は男性で41.9%、女性で29.5%であり、男性において、歯周病有病者では糖尿病発症リスクが有意に高かった。男性においては、非肥満者、非喫煙者などともとも糖尿病発症リスクの高くない者で有意に高かった。また、交代勤務者で、歯周病は有意な糖尿病発症リスクと関連しており、歯周病のコントロールと同時に、歯みがき習慣などを通じた規則正しい生活習慣の見直しが、交代勤務者の糖尿病発症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、富山県にある金属製品製造業事業所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生活習慣病・循環器疾患のリスク評価や、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北陸地区の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、途中退職も比較的小ないため長期の追跡が可能である。

1980年以降、定期健康診断に追加して、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、独自の調査を追加して実施しており、各種要因とその後の糖尿病等循

環器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では対象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。2021年の調査では、2017年1月以降の退職者599名に対して507名の調査票を回収した(回収率84.6%)。このうち、13名について心血管疾患の発症(脳卒中3名、心臓病10名)が自己申告された。これらの対象者に対して、医療機関での診療録の閲覧の同意を得た上で医療機関での診療録調査を実施しているが、昨年度から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ておらず、今後、流行状況を見て実施する予定である。

### C. 研究結果

歯周病と糖尿病発症との関連  
(Periodontitis and risk of incident diabetes in Japanese men and women: a cohort study.)

【背景】歯周病は全身の慢性炎症、インスリン抵抗性を介して糖尿病に影響を与えることが知られている。同様に、糖尿病は、高血糖状態による唾液分泌低下に伴う口腔内乾燥や免疫力の低下、歯槽骨吸収の促進などを介して歯周病の進展に影響を与えることが知られている。このように、糖尿病と歯周病の関連において、今回は非糖尿病患者の追跡コホート研究から、歯周病が糖尿病発症に及ぼす影響や、それに関連する要因を検討した。

【方法】対象者は、富山県の金属製品製造業事業所の従業員で、2004年に実施した歯周病検診を受診し、耐糖能異常がない35歳から55歳までの2,276名(男1,365名、女911名)である。歯周病の評価は、WHO Oral Health Surveys, Basic Methods, 4th editionに基づき、専用の探針(プローブ)を用いて各歯のCommunity Periodontal Index (CPI)を測定し、CPIの最大値から歯周病状態を判定した。CPIは0(健全歯肉)、1(出血)、2(歯石)、3(浅いポケット)、4(深いポケット)の5段階で評価し、CPI0、1を歯周病なし、CPI2-4を歯周病ありと判定した。2016年までの定期健康診断の結果から、糖尿病の発症(空腹時血糖値126 mg/dL以上、HbA1c 6.5%以上、または薬物治療の開始)を確認した。比例ハザードモデルを用いて、歯周病有病者の糖尿病発症ハザード比を算出した。多変量調整には、年齢、肥満の有無、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧・脂質異常症の有無、摂取エネルギー量、食物繊維摂取量を用いた。また、男性においては肥満の有無、喫煙状態、交代勤務の有無で層化解析を行った。

【結果】歯周病の有病率は、男性41.9%、女性29.5%であった。歯周病を有する者は、年齢が高く、ベースラインの空腹時血糖値、HbA1c値は有意に高値であった。

12年間の糖尿病発症率(対千人年)は、男性の歯周病なし12.0、歯周病あり17.8、女性の歯周病なし8.1、歯周病あり17.1であった。歯周病を有する者では、歯周病がない者と比較して、糖尿病発症ハザード比(95%信頼区間)は男性で1.37(1.01-1.85)と有意に上昇していた。女性では1.37(0.72-2.57)とハザード比の値は男性と同程度であったが有意な上昇は認めなかった。男性の歯周病による糖尿病発症リスクは、非肥満者、非喫煙者、および交代勤務者で有意な上昇を認めた(図)。

【考察】歯周病と糖尿病はお互いの発症・進展において交互に影響していることが知られている。歯周病は慢性炎症やインスリン抵抗性を介して糖尿病を悪化させ、また歯周病の改善は糖尿病患者の血糖コントロールを改善することも知られている。一方で、糖尿病状態では、高血糖により唾液分泌が低下し、口腔内乾燥をきたしやすいこと、高血糖状態による免疫力低下により歯周病をはじめとした易感染性状態にあること、さらに、糖尿病では歯槽骨吸収が促進され、歯周病を悪化させること、などが知られている。厚生労働省の平成 28 年歯科実態調査によると、歯周ポケット（4mm 以上）の保有者の割合は年齢とともに増加し、45 歳以上では過半数を占めている。このように中年以降に比較的有病率の高い歯周病は、中年以降発症する生活習慣病にも大きく影響している可能性があるが、この関連を検討するには非糖尿病患者の前向き観察が必要となる。そこで今回、我々の実施する職域コホート研究から、歯周病と糖尿病発症の関連を前向きに検討した。

本研究の結果、男性において歯周病の有病が有意に糖尿病発症リスクを高めることが確認された。女性においては男性と同等のハザード比にも関わらず統計学的に有意な関連が認められなかったのは、女性においては歯周病の有病者および糖尿病の発症者が男性と比較して少ないことも影響している可能性が考えられた。

歯周病と糖尿病発症との有意な関連を認めた男性においては、特に非肥満者、非喫煙者、交代勤務者で有意な関連を認めた。非肥満者、非喫煙者で有意な関連を認めた原因としては、肥満や喫煙自体が糖尿病発症リスクであり、これらの強力なリスク因子を有する者では、相対的に歯周病の糖尿病発症への寄与が小さい可能性があり、非肥満者、非喫煙者といった糖尿病発症リスクの

高くない者において、より歯周病の有病が糖尿病発症に寄与している可能性が考えられた。

交代勤務者で歯周病が糖尿病発症リスクを高めている、という結果については、交代勤務者では歯周病そのものが糖尿病発症リスクを高めているだけでなく、歯周病の存在が歯みがき習慣を中心とした生活習慣の乱れの指標となっている可能性も考えられた。一般的には、交代勤務者では、食事や睡眠をはじめとした生活習慣が不規則なため、生活習慣が乱れやすいことが知られている。一方で、食後や就寝前の歯みがきの徹底など、歯みがき習慣を通じて、食事時間などの生活習慣を幅広く見直すことができる可能性があり、本研究の結果は、歯周病を有する交代勤務者をターゲットとした糖尿病発症予防のための保健指導の有用性および必要性を示唆するものであった。

【結語】歯周病は糖尿病発症のリスク要因であることが明らかとなった。非肥満者、非喫煙者など糖尿病発症リスクが高くない人の方が、糖尿病発症への歯周病の影響が顕著であった。また、交代勤務者では、歯周病のコントロールと同時に、歯みがき習慣などを通じた規則正しい生活習慣の見直しも、糖尿病発症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, 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* 12 (5):763-770, 2021.

2. 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* 60 (13):2007-2015, 2021.

## 2. 学会発表

1. 森河裕子, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 城戸照彦, 中川秀昭, 寺西敬子, 成瀬優知, 岡元千明, 中島有紀. 男性労働者のヘルスリテラシーと生活習慣の関連に関する年齢階級別検討. 第94回日本産業衛生学会, 松本, 2021年

2. 中島有紀, 岡元千明, 櫻井 勝, 森河裕

子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭. 40歳未満の肥満を合併した健診有所見者への1ヵ月間の減量プログラムの効果. 第94回日本産業衛生学会, 松本, 2021年.

3. 森河裕子, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 寺西敬子, 城戸照彦, 永山栄美, 成瀬優知, 中川秀昭. 職域集団のヘルスリテラシーと地域および職場のソーシャルキャピタルの関連. 第57回日本循環器病予防学会, 名古屋, 2021年.

4. 櫻井 勝, 米田一香, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島有紀, 岡元千明, 中川秀昭, 石崎昌夫. 金属製品製造業事業所の従業員の尿中ナトカリ比の現状と対策. 2021年度日本産業衛生学会産業疫学研究会第2回集会, 千葉, 2022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

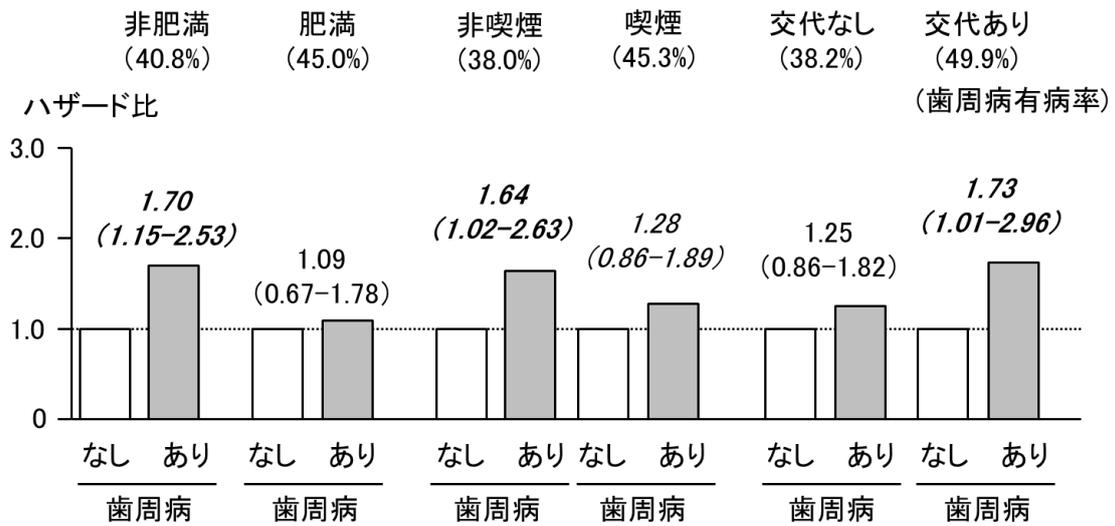


図. 肥満、喫煙、交代勤務の有無別に見た歯周病と糖尿病発症リスクとの関連

糖尿病発症リスクはコックス比例ハザードモデルを用いて算出した。多変量調整には、年齢、肥満の有無、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧・脂質異常症の有無、摂取エネルギー量、食物繊維摂取量を用いた。

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「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)」2021年度分担研究報告書

10. 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、地域在住高齢者の心不全発症後の要介護認定のリスク要因を検討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、心不全発症と要介護認定の両方の追跡（平均追跡期間10.5年）が行われた65歳以上の4,644人を対象とした。心不全発症は岩手県北・沿岸心疾患発症登録協議会の規程に則り、データ照合によって確認した。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。ケースは追跡期間中に心不全発症後要介護認定が発生した44例とした。コントロールは追跡期間中イベントフリーの中から性年齢をマッチして抽出した（ケース：コントロール=1：3）。関連を検討する因子は現在喫煙、常用飲酒、教育歴（6年以下/7年以上）、婚姻状態（既婚/独身）、雇用状態（雇用/非雇用）、高血圧、糖尿病、脂質異常とした。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、各因子の心不全発症後要介護認定オッズ比（95%信頼区間）を計算した。

【結果】心不全後要介護認定と有意に関連した因子は教育歴であった：6年未満 vs. 7年以上：3.72 (1.63-8.48)。常用飲酒、婚姻状態は有意傾向であった。

【結論】日本人の地域在住高齢者の主観的健康感は要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、地域在住高齢者の心不全発症後の要介護認定のリスク要因を検討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（2002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（2014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、性別、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. 心不全発症後の要介護認定リスク因子の検討

### 1) 解析対象者

本コホート参加者26,469人のうち、心不全発症調査が行われていない宮古地域の参加者（10,542人）、65歳未満の参加者（9,189人）、循環器疾患の既往者（410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（33人）、心不全発症前に要介護認定を受けた者（49人）、要介護認定のみを受けた者（2,305人）、追跡情報が不十分であった者（11人）を除外した4,644人を解析対象とした。

## 2) ケースとコントロールの抽出

心不全の発症は、岩手県北・沿岸心患発症登録協議会の規程に則り、コホートデータと発症登録データを照合して同定した。追跡期間中（2002-2014年、平均10.9年）に心不全発症後要支援以上の認定を受けた44人をケースとして抽出した。コントロールは追跡期間中イベントフリーの者から性年齢をマッチして抽出した（ケース：コントロール=1:3）。

## 3) 測定項目（因子）

自己記入式質問紙票によって、現在喫煙、常用飲酒（週5日以上飲酒）、婚姻状態（既婚、独身）、雇用状態（雇用、非雇用）、教育歴（6年以下、7年以上）を定義した。高血圧は収縮期血圧140mmHg以上 or 拡張期血圧90mmHg以上 or 治療中、糖尿病は非空腹時血糖値200mg/dl以上 or 空腹時血糖値126mg/dl以上 or HbA1c 6.5%以上 or 治療中、脂質異常は総コレステロール値220mg/dL以上 or HDLコレステロール値40mg/dL未満 or 治療中として定義した。

## 4) 統計解析

解析は条件付きロジスティック回帰分析（Conditional logistic regression analysis）を用いて、各因子の心不全発症後要介護認定オッズ比（OR）と95%信頼区間（95% CI）を計算した。有意水準は両側検定で5%とした。統計解析にはIBM SPSS version 24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た（承認番号：H13-33。最終承認日：2020年1月9日）

## C. 研究結果

図2に各因子の心不全発症後要介護認定オッズ比（95%信頼区間）を示す。心不全発症後要介護認定に有意に関連する要因は教育歴であった：6年以下 vs. 7年以上 3.72 (1.63-8.48)。婚姻状態、常用飲酒は有意傾向であった：独身 vs. 既婚 2.54 (0.91-7.15)、常用飲酒あり vs. なし 2.69 (0.95-7.66)。

## D. 考察

本研究では日本人の地域在住高齢者の低い教育歴は心不全発症後要介護認定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、低教育歴の者では不良な感情状態と関連し、日常生活動作や認知機能の低下に影響しているかもしれない。第二に、低教育歴の者では医療機関の利用が不良であることが要介護認定リスク上昇に影響しているかもしれない。第三に、低教育歴の者は治療やリハビリテーションのコンプライアンスが低いかもしれない。

本研究の限界としては、残余交絡の可能性があること、心不全の外来患者については調べられていないこと、世帯所得などの社会経済的要因が測定されていないこと等が挙げられる。

## E. 結論

低い教育歴は心不全発症後要介護認定リスク上昇と有意に関連した。心不全発症後の管理には患者の社会的要因を考慮する必要性が示唆された。

## 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.

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, Onoda T, Sakata K, Koshiyama M, Itai K, Okayama A. Low educational level increases functional disability risk subsequent to heart failure in Japan: On behalf of the Iwate KENCO study group. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253017. doi: 10.1371/journal.pone.0253017.

2: Kikuchi Y, Tanaka F, Nakamura M, Tanno K,

Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-Kenco Study Group. Utility of urinary albumin excretion as an index for stratifying the residual cardiovascular risk in patients undergoing antihypertensive agents treatment. *J Hypertens*. 2021;39(12):2431-2438. doi: 10.1097/HJH.0000000000002947.

○ 3: Tanno K, Yonekura Y, Okuda N, Kuribayashi T, Yabe E, Tsubota-Utsugi M, Omama S, Onoda T, Ohsawa M, Ogasawara K, Tanaka F, Asahi K, Itabashi R, Ito S, Ishigaki Y, Takahashi F, Koshiyama M, Sasaki R, Fujimaki D, Takanashi N, Takusari E, Sakata K, Okayama A. Association between milk intake and incident stroke among Japanese community dwellers: The Iwate-KENCO Study. *Nutrients*. 2021;13(11):3781. doi: 10.3390/nu13113781.

2. 学会発表

1: 大澤正樹、小笠原邦昭、丹野高三、小野田敏行、栗林徹、米倉佑貴、旭浩一、石垣泰、伊藤薫樹、高橋史朗、大間々真一、板橋亮、森野禎浩、伊藤智範、田中文隆、坪田恵、坂田清美、腰山誠、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—女性の解析結果. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月. 東京 (Web 開催)

2: 大澤正樹、丹野高三、小笠原邦昭、米倉佑貴、坪田恵、栗林徹、腰山誠、大間々真一、小野田敏行、坂田清美、岡山明. 人口動態統計死因と研究者による死亡小票死因をもとに判断した死因の検討—第 2 報. 第 32 回日本疫学会学術集会. 2022 年 2 月. 東京 (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

なし

2. 実用新案登録

3. その他

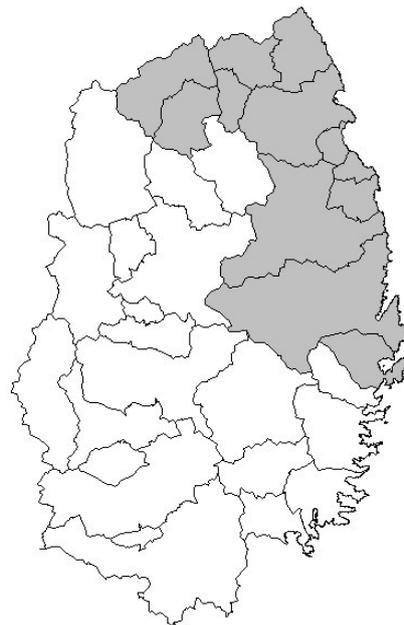


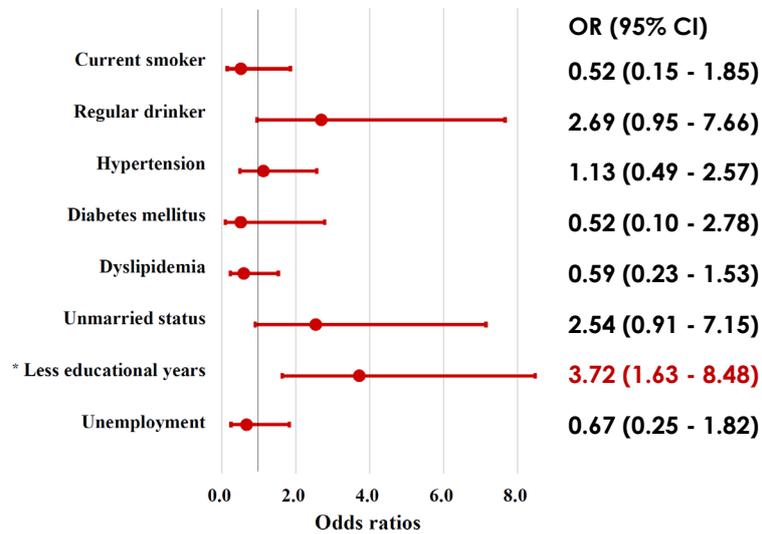
図1 研究対象地域（灰  
岩手県北・沿岸地域の12

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）

色部）

市町村（二戸地域：二戸

## OR (95% CI) for each risk factors in the long-term care insurance after heart failure group



Shashi S, et al. PLOS ONE 2021;16(6):e0253017

8

図2 各因子の心不全発症後要介護認定オッズ比 (95%信頼区間)

○1: Takahashi S, Tanno K, Yonekura Y, Ohsawa M, Kuribayashi T, Ishibashi Y, Omama S, Tanaka F, Onoda T, Sakata K, Koshiyama M, Itai K, Okayama A. Low educational level increases functional disability risk subsequent to heart failure in Japan: On behalf of the Iwate KENCO study group. PLoS One. 2021;16(6):e0253017. doi: 10.1371/journal.pone.0253017.

心不全後要介護認定の危険因子を明らかにする目的で、ベースライン時に要介護認定かつCVD既往がない65歳以上の4,644人の11年間(2002 - 2014年)の追跡データを用いて、*nested case-control study*を行った。ベースライン調査では健診項目、血液検査の他、自記式質問票によって社会経済的項目等を評価した。追跡期間中の心不全発症はフラミンガム診断基準に基づいて同定された。新規の要介護認定(要支援1以上)は市町村及び広域連合の介護認定情報によって確認された。ケースは、心不全発症後に要介護認定無し(*no LTCI after HF*) ( $n = 52$ )、及び、心不全発症後に要介護認定あり(*LTCI after HF*) ( $n = 44$ )の2群を抽出した。コントロールは、追跡期間中イベントなしの者から性年齢をマッチして抽出した(ケース:コントロール=1:3)。解析には *conditional logistic regression analysis* を用いた。

有意に関連する危険因子は、*LTCI after HF* では低い教育歴(教育年数  $\leq 6$ 年)(オッズ比(OR) [95%の信頼区間(CI)]: 3.72 [1.63-8.48])、*no LTCI after HF* では高血圧症(2.20 [1.10-4.43])であった。また *LTCI after HF* では、定期的なアルコール摂取と未婚で有意傾向が見られた。2.69 [0.95-7.66];  $P = 0.063$ ; 未婚者 = 2.54 [0.91-7.15];  $P = 0.076$ )。

社会的に不利な要因を持つ高齢者を障害から守るためには、多職種連携による予防策を講じる必要があることが示唆された。

○2: Kikuchi Y, Tanaka F, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-Kenco Study Group. Utility of urinary albumin excretion as an index for stratifying the residual cardiovascular risk in patients undergoing antihypertensive agents treatment. J Hypertens. 2021;39(12):2431-2438. doi: 10.1097/HJH.0000000000002947.

降圧薬による治療を受けている患者は、血圧(BP)が十分にコントロールされている患者であっても、最適ナリスクレベルの非高血圧者と比較して、動脈硬化性心疾患(ASCVD)の発症リスクが高いとされている。我々は、この残存リスクを尿中アルブミン排泄量(UAE)に基づいて層別化できると仮定した。収縮期血圧/拡張期血圧が160/100mmHg未満、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)が300mg/g未満で、動脈硬化性疾患(ASCVD)イベントのない中高年者13,082人を追跡調査し、ASCVDの発生率を検討した。ベースライン血圧は、2019年日本高血圧学会ガイドラインに基づき、正常血圧(BP1)、正常高値血圧(BP2)、高値血圧(BP3)、高血圧(BP4)の4区分

に分類された。平均 10.6±2.6 年の追跡の結果、ASCVD (n=994) 発症の多変量調整ハザード比は、BP1 の未治療者と比較して、薬物治療中の高血圧患者で上昇していた。UACR の中央値 (男性, 15.4 mg/g ; 女性, 19.0 mg/g) によって層化した結果、UACR 高値群で血圧がコントロールされていても ASCVD リスクが増加していた。高血圧が十分にコントロールされている薬物療法患者において、UACR は至適リスクレベルの非高血圧者と比較して、ASCVD 発症の残存リスクを層別化するのに有用である。

○3: Tanno K, Yonekura Y, Okuda N, Kuribayashi T, Yabe E, Tsubota-Utsugi M, Omama S, Onoda T, Ohsawa M, Ogasawara K, Tanaka F, Asahi K, Itabashi R, Ito S, Ishigaki Y, Takahashi F, Koshiyama M, Sasaki R, Fujimaki D, Takanashi N, Takusari E, Sakata K, Okayama A. Association between milk intake and incident stroke among Japanese community dwellers: The Iwate-KENCO Study. *Nutrients*. 2021;13(11):3781. doi: 10.3390/nu13113781.

本研究では、欧米に比べて牛乳摂取量が少ない日本人集団において、牛乳摂取量と脳卒中発症との関連を評価することを目的とした。40-69 歳で心血管疾患 (CVD) のない 14,121 人 (男性 4253 人、女性 9868 人) を対象に、10.7 年間前向きに追跡調査を実施した。参加者は、簡易型自記式食事質問票から得られた牛乳摂取頻度によって 4 群に分類された。Cox 比例ハザードモデルを用いて、牛乳摂取頻度別に脳卒中全体、虚血性脳卒中、出血性脳卒中の多変量調整ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。追跡期間中、478 例の脳卒中が検出された (男性 208 例、女性 270 例)。牛乳摂取量が 2 杯/週未満の女性に比べ、7~12 杯/週の摂取者は、CVD 危険因子を調整したモデルで虚血性脳卒中のリスクが有意に低かった : HR (95%CI) 0.53 (0.32-0.88)。男性では有意な関連はみられなかった。本研究は、日本人女性において牛乳の摂取量が 7~12 杯/週であれば虚血性脳卒中のリスクを低下させることを示唆した。牛乳摂取量の少ない集団における虚血性脳卒中の一次予防には、1~2 杯/日程度の牛乳摂取が有効である可能性が示唆された。

「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)」2021年度分担研究報告書

11. 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 手塚一秀 大阪がん循環器病予防センター特別研究員

研究要旨

これまで我々は、秋田と大阪の地域住民における怒り表出と脳卒中発症リスクとの関連について報告してきた。本研究では、怒り表出と関連した脳卒中発症リスクが社会的サポート（家族や友人からのサポート）によって修飾されるかを検討した。

大阪府 Y 市 M 地区において、1997 年に循環器健診を受診し、脳卒中既往のない 40～74 歳の男女 1,806 人（低サポート群 1,006 人、高サポート群 800 人）を対象とした。腹が立ったりストレスを感じた時に、それを解消するために家族や友人と話したり相談したりする、と回答した者を高社会的サポート群とした。怒り表出スコア（Anger-in 及び Anger-out）には Spielberger Anger Expression Scale 日本語版を使用し、合計スコア 1 標準偏差上昇あたりの脳卒中発症のハザード比を社会的サポート別に算出した（調整変数：性別、年齢、喫煙、飲酒、体格指数、高血圧、糖尿病、高脂血症）。

追跡期間中央値は 18.8 年であり、同期間中 51 人（低サポート群 29 人、高サポート群 22 人）に脳卒中発症がみられた。低サポート群において、怒り表出は脳卒中発症と正に関連した：多変量調整ハザード比（95%信頼区間）= 1.43（1.13, 1.82）。一方高サポート群では、両者の関連は認められなかった：0.83（0.49, 1.40）。怒りと脳卒中発症との関連について、社会的サポートによる有意な交互作用がみられた（ $p = 0.037$ ）。

本研究により、怒り表出と脳卒中発症の関連は、社会的サポートによって修飾されることが示された。即ち、家族や友人など身近な人への相談による怒り解消が怒り表出の脳卒中発症リスクへの関与を低下させる可能性が示唆された。

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、2022 年で 60 年を迎える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、秋田、大阪それぞれで 10 月、1 月に調査を実施した。新型コロナウイルス感染症流行の影響で、今年も健診の延期や日程短縮があり、受診者数は秋田・大阪それぞれ、1012 名、863 名と例年の 6～7 割の規模での実施となったものの、調査関係者ならびに健診受診者の皆様に感染者を出すことなく、調査を完了した。次年度も同様の調査を予定し、準備を進めている。

これまで我々は、大阪地区において怒り表出と脳卒中の発症リスクとが関連すること、また秋田地区では同関連はみられないことを報告してきた<sup>1</sup>。社会的サポート（家族や友人からのサポート）は

心理的ストレスを解消させると考えられているが、怒りと関連した脳卒中リスクを修飾し、その影響を低下させる可能性についてはこれまで検討されていない。今年度は、怒り表出と関連した脳卒中発症リスクが社会的サポートによって修飾され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

秋田・大阪コホート研究の都市部対象地域（大阪府 Y 市 M 地区）において、1997 年に循環器健診を受診した 40～74 歳の男女 1,840 人を対象とした。このうち健診データに欠損のある者 17 人と脳卒中既往のある者 17 人を除外した 1,806 人（低サポート群 1,006 人、高サポート群 800 人）を解析対象者とした。

### 2. ベースライン調査

怒り表出の評価には Spielberger Anger Expression Scale を使用した<sup>2</sup>。同スケールを用いて、腹を立てたり怒ったりしたときに怒りを表現することを抑制する頻度（Anger-in：[例] 自分の気持ちを胸の内にとどめる）と怒りを他人や周囲のものに対して向ける頻度（Anger-out：[例] 言葉や態度で怒りを表に出す）について各 8 項目 4 件法で評価した。Anger-in と Anger-out の合計スコアを怒り表出スコアとした。我々は先行研究で、同スケールが日本人地域集団において一定の妥当性と信頼性を有することを報告している<sup>3</sup>。

社会的サポートの評価には我々の先行研究で使用した質問票を用いた<sup>4</sup>。

「腹が立ったりストレスを感じたとき、それを解消するためにどのようなことをしていますか」という質問に対し「家族や友人と話したり相談したりする」の回答を選択した者を高社会的サポート群（高サポート群）とし、選択しなかった者を低社会的サポート群（低サポート群）と定義した。

喫煙状況、飲酒状況、既往歴、血圧値、血糖値、総コレステロール値は循環器検診に沿って記録した。糖尿病については、空腹時血糖値 126mg/dL 以上、非空腹時血糖値 200 mg/dL 以上、もしくは糖尿病治療中と定義した。また高脂血症については、総コレステロ

ール値 220mg/dL 以上もしくは高脂血症治療中と定義した。

### 3. 脳卒中発症調査

本研究での脳卒中の発症登録は秋田・大阪コホート研究における調査方法に準拠した。すなわち死亡票、国保レセプト、健診、保健師の聞き込みなどの情報源から、脳卒中発症が疑われるもの全例に対して、本人または家族へ聞き取り調査及び受療した医療機関への訪問調査を実施した。脳卒中の判定は、2名以上の医師の協議により決定した<sup>5</sup>。

### 4. 統計解析

追跡調査は 2015 年まで実施した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、怒り表出スコアに対する脳卒中発症ハザード比 (Hazard Ratio: HR) 及び 95 %信頼区間 (Confidence Interval: CI) を社会的サポート別に算出した。

モデル 1 では年齢と性別を調整した。モデル 2 では加えて喫煙状況、飲酒状況、体格指数、収縮期血圧、降圧薬使用、糖尿病、高脂血症を調整した。さらに、社会的サポートによる交互作用効果を検討した。脳卒中の下位病型である①脳梗塞と②脳出血及びクモ膜下出血についても、それぞれ同様に算出した。

統計解析ソフトは Windows 版 SAS バージョン 9.4 を使用した。

### 5. 倫理面への配慮

秋田・大阪コホート研究を含む 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倫理委員会の承認を得て実施している。

## C. 研究結果

社会的サポートごとの対象者の基本属性を表 1 に示す。高サポート群は低サポート群に比べ、年齢が低く女性が多く、非喫煙、非飲酒者で、怒り表出スコアや高脂血症の割合が高く、体格指数や収縮期及び拡張期血圧、糖尿病の割合が低かった。

社会的サポート及び怒り表出ごとの対象者の基本属性を表 2 に示す。低サポート群と高サポート群どちらにおいても、怒り表出スコア高位 (T3) の者は、怒り

表出スコア低位 (T1) の者に比べ、年齢が低く男性の現在飲酒者が多かった。低サポート群において、T3 の者は現在喫煙者で収縮期血圧や降圧薬使用率は低かった。

追跡期間中央値は 18.8 年であり、同期間中 51 人 (低サポート群 29 人、高サポート群 22 人) に脳卒中発症がみられた。社会的サポートごとの怒り表出に対する脳卒中発症ハザード比及び 95 %信頼区間を表 3 に示す。低サポート群においては、T1 を基準としたとき、モデル 1 での脳卒中発症ハザード比は中位群 (T2) で 2.27(95 %信頼区間 : 0.92–5.62)、T3 で 3.20(1.26–8.08) と上昇した。モデル 2 でのハザード比は T2 で 2.54(1.04–6.23)、T3 で 3.42(1.39–8.40) と同様に上昇した。一方で高サポート群においては、T1 を基準としたとき、モデル 1 での脳卒中発症ハザード比は T2 で 0.87(0.33–2.29)、T3 で 0.62(0.18–2.19) と上昇はみられなかった。モデル 2 でのハザード比は T2 で 0.87(0.35–2.15)、T3 で 0.70(0.20–2.46) と同様に上昇はみられなかった。交互作用の P 値はモデル 1 で 0.030、モデル 2 で 0.037 であった。

脳梗塞、脳出血及びクモ膜下出血においても解析を行った。発症数が少ないために一部算出できない値が認められたが、おおむね脳卒中全体と同様の結果が得られた。

#### D. 考察

本研究では、低サポート群において怒り表出は脳卒中発症と関連したが、高サポート群では関連は認めなかった。社会的サポートによる有意な交互作用がみられたため、怒り表出と脳卒中発症との関連は社会的サポートで修飾される可能性が示された。

本解析において、年齢と性別を調整するモデル 1 に加え、交絡因子となりえる脳卒中リスク因子を調整するモデル 2 を設定した。両モデルでの結果に大きな差異は認められなかった。そのため低サポート群で認めた有意な関連は、脳卒中リスク因子では説明されないと考えられた。

怒り表出と脳梗塞発症との関連においても、同様の結果が認められた。すなわち低サポート群において怒り表出は脳梗

塞発症と関連したが、高サポート群では関連は認めず、怒り表出と脳梗塞発症との関連は社会的サポートで修飾されるとみられた。

家族や友人など身近な人への相談をはじめとする社会的サポートは、心理的ストレスを緩和し怒りを解消させる可能性がある。過去の米国やドイツでの研究においても、社会的サポートが敵意と収縮期血圧との関連や怒りと冠動脈硬化との関連を修飾することが示唆されている<sup>6,7</sup>。本研究は、社会的サポートが怒り表出と脳卒中発症との関連を修飾する可能性を初めて示した。

本研究では、特に脳出血及びクモ膜下出血の発症数が少ないため、脳卒中病型別での解析を十分に行えなかった。ベースライン調査時の怒り表出スコア及び社会的サポートを評価しており、追跡期間中に生じた変化については考慮できていない。今後、よりサンプル数を大きくして、追跡期間中の各変数の変化を考慮した検討が求められる。

#### E. 結論

本研究により、怒り表出に関連した脳卒中発症予防において、社会的サポートが重要であることが示唆された。社会的サポートが怒りを低減させ、脳卒中を予防する可能性がある。今後の研究で、社会的サポートを増進させる介入が脳卒中を予防するか検討されることが望まれる。

なお、本研究内容は *J Epidemiol.* 2021. doi:10.2188/jea.JE20200607 に原著論文として掲載されている。

#### 参考文献

1. Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, et al. Anger expression and the risk of cardiovascular disease among urban and rural Japanese residents: the Circulatory Risk in Communities Study. *Psychosom Med.* 2020;82: 215–223.
2. Spielberger CD, Johnson EH, Russell SF, Crane RH, Worden TJ. The experience and expression of anger: Construction and validation of an anger expression scale. In: Chesney MA, Rosenman RH, editors. *Anger and hostility in cardiovascular and behavioral*

disorders. New York: Hemisphere/McGraw Hill; 1985:5–30. 3. Ohira T, Iso H, Tanigawa T, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the selected anger expression scale and age, sex, occupation and regional differences in anger expression among Japanese. *J Epidemiol.* 2000;10:118–123. 4. Ohira T, Tanigawa T, Iso H, Sankai T, Imano H, Shimamoto T. Impact of anger expression on blood pressure levels in white-color workers with low-coping behavior. *Environ Health Prev Med.* 2000; 5:37–42. 5. Yamagishi K, Muraki I, Kubota Y, et al. The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS): A long-term epidemiological study for lifestyle-related disease among Japanese men and women living in communities. *J Epidemiol.* 2019;29:83–91. 6. Brownley KA, Light KC, Anderson NB. Social support and hostility interact to influence clinic, work, and home blood pressure in black and white men and women. *Psychophysiology.* 1996;33:434–445. 7. Angerer P, Siebert U, Kothny W, Mühlbauer D, Mudra H, von Schacky C. Impact of social support, cynical hostility and anger expression on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1781–1788.

#### F.健康危険情報

なし

#### G.論文発表

1. Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, et al. Dietary intake of tocopherols and risk of incident disabling dementia. *Sci Rep.* 2021;11(1):16429. Published 2021 Aug 12. doi:10.1038/s41598-021-95671-7  
2. Li Y, Cui R, Liu K, et al. Relationship between Endothelial Dysfunction and Prevalence of Chronic Kidney Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb.*

2021;28(6):622-629. doi:10.5551/jat.56424

3. Jinnouchi H, Matsudaira K, Kitamura A, et al. Effects of brief self-exercise education on the management of chronic low back pain: A community-based, randomized, parallel-group pragmatic trial. *Mod Rheumatol.* 2021;31(4):890-898. doi:10.1080/14397595.2020.1823603  
4. Kakihana H, Jinnouchi H, Kitamura A, et al. Overweight and Hypertension in Relation to Chronic Musculoskeletal Pain Among Community-Dwelling Adults: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Epidemiol.* 2021;31(11):566-572. doi:10.2188/jea.JE20200135  
5. Chichibu H, Yamagishi K, Kishida R, et al. Seaweed Intake and Risk of Cardiovascular Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(12):1298-1306. doi:10.5551/jat.61390  
6. Iso H, Cui R, Takamoto I, et al. Risk Classification for Metabolic Syndrome and the Incidence of Cardiovascular Disease in Japan With Low Prevalence of Obesity: A Pooled Analysis of 10 Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e020760. doi:10.1161/JAHA.121.020760  
7. Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, et al. Impact of Perceived Social Support on the Association Between Anger Expression and the Risk of Stroke: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) [published online ahead of print, 2021 Jun 26]. *J Epidemiol.* 2021;10.2188/jea.JE20200607. doi:10.2188/jea.JE20200607  
8. Kudo A, Kitamura A, Imano H, et al. Salt taste perception and blood pressure levels in population-based samples: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Br J Nutr.* 2021;125(9):1080. doi:10.1017/S0007114521000052

#### H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 社会的サポートごとの対象者の基本属性

	低サポート群	高サポート群	<i>p</i> 値
人数	1006	800	
平均年齢 (標準偏差)	59.4 (8.6)	55.1 (8.4)	< 0.001
男性 (%)	452 (44.9)	81 (10.1)	< 0.001
平均怒り表出スコア (標準偏差)	24.4 (6.3)	25.2 (5.1)	< 0.001
体格指数 (標準偏差) kg/m <sup>2</sup>	23.2 (2.9)	22.8 (3.0)	0.001
現在喫煙者 (%)	262 (26.0)	74 (9.3)	< 0.001
現在飲酒者 (%)	431 (42.8)	206 (25.8)	< 0.001
平均収縮期血圧 (標準偏差) mmHg	135.9 (20.3)	133.1 (20.1)	0.001
平均拡張期血圧 (標準偏差) mmHg	82.7 (11.2)	80.8 (11.0)	< 0.001
降圧薬使用 (%)	138 (13.7)	102 (12.8)	0.55
糖尿病 (%)	53 (5.3)	22 (2.8)	0.008
高脂血症 (%)	443 (44.0)	390 (48.8)	0.046

表 2. 社会的サポート及び怒り表出ごとの対象者の基本属性

	低サポート群				高サポート群			
	怒り低位 (T1)	怒り中位 (T2)	怒り高位 (T3)	傾向性 <i>p</i> 値	怒り低位 (T1)	怒り中位 (T2)	怒り高位 (T3)	傾向性 <i>p</i> 値
人数	378	337	291		198	368	234	
平均年齢 (標準偏差)	62.2 (8.2)	58.4 (8.6)	56.7 (7.9)	< 0.001	58.6 (8.3)	54.4 (8.0)	53.4 (8.2)	< 0.001
男性 (%)	147 (38.9)	165 (49.0)	140 (48.1)	0.012	16 (8.1)	29 (7.9)	36 (15.4)	0.009
体格指数 (標準偏差) kg/m <sup>2</sup>	23.1 (3.0)	23.3 (2.8)	23.1 (2.9)	0.91	22.8 (3.2)	22.7 (2.9)	22.8 (2.9)	0.86
現在喫煙者 (%)	81 (21.4)	87 (25.8)	94 (32.3)	0.002	17 (8.6)	25 (6.8)	32 (13.7)	0.052
現在飲酒者 (%)	144 (38.1)	146 (43.3)	141 (48.5)	0.007	41 (20.7)	89 (24.2)	76 (32.5)	0.005
平均収縮期血圧 (標準偏差) mmHg	137.7 (21.0)	136.0 (20.8)	133.4 (18.4)	0.007	136.5 (20.1)	131.3 (19.6)	132.8 (20.6)	0.076
平均拡張期血圧 (標準偏差) mmHg	82.4 (10.8)	82.9 (11.7)	83.0 (11.0)	0.47	80.7 (11.1)	80.1 (11.0)	82.0 (10.9)	0.18
降圧薬使用 (%)	65 (17.2)	45 (13.4)	28 (9.6)	0.005	27 (13.6)	40 (10.9)	35 (15.0)	0.62
糖尿病 (%)	20 (5.3)	16 (4.8)	17 (5.8)	0.78	7 (3.5)	7 (1.9)	8 (3.4)	0.99
高脂血症 (%)	182 (48.2)	135 (40.1)	126 (43.3)	0.17	100 (50.5)	179 (48.6)	111 (47.4)	0.53

表3. 社会的サポートごとの怒り表出に対する脳卒中発症ハザード比及び95%信頼区間

	低サポート群					高サポート群					交互作用 p値	
	怒り低位 (T1)	怒り中位 (T2)	怒り高位 (T3)	傾向性 p値	1標準偏 差あたり	怒り低位 (T1)	怒り中位 (T2)	怒り高位 (T3)	傾向性 p値	1標準偏 差あたり		
追跡人年	5931	5413	4826		16170	3317	6339	3919		13574		
<b>脳卒中</b>												
発症数	8	11	10		29	9	9	4		22		
モデル1	1(基準)	2.27 (0.92-5.62)	3.20 (1.26-8.08)	0.009	1.41 (1.11-1.80)	1(基準)	0.87 (0.33-2.29)	0.62 (0.18-2.19)	0.46	0.79 (0.48-1.30)	0.030	
モデル2	1(基準)	2.54 (1.04-6.23)	3.42 (1.39-8.40)	0.004	1.43 (1.13-1.82)	1(基準)	0.87 (0.35-2.15)	0.70 (0.20-2.46)	0.58	0.83 (0.49-1.40)	0.037	
<b>脳梗塞</b>												
発症数	5	9	9		23	3	5	1		9		
モデル1	1(基準)	2.86 (1.00-8.23)	4.52 (1.55-13.20)	0.003	1.52 (1.18-1.96)	1(基準)	1.53 (0.37-6.38)	n/a	0.58	0.72 (0.36-1.43)	0.037	
モデル2	1(基準)	3.31 (1.17-9.33)	5.04 (1.77-14.37)	0.001	1.54 (1.19-2.01)	1(基準)	1.31 (0.39-4.44)	n/a	0.59	0.73 (0.35-1.55)	0.040	
<b>脳出血及びクモ膜下出血</b>												
発症数	3	1	1		5	6	4	2		12		
モデル1	1(基準)	n/a	n/a	0.75	0.84 (0.41-1.70)	1(基準)	0.53 (0.13-2.16)	0.46 (0.09-2.51)	0.34	0.69 (0.34-1.42)	0.67	
モデル2	1(基準)	n/a	n/a	0.82	0.87 (0.43-1.75)	1(基準)	0.57 (0.16-2.00)	0.58 (0.10-3.39)	0.47	0.76 (0.35-1.63)	0.76	

n/a : 該当なし. モデル1 : 年齢と性別を調整. モデル2 : モデル1 + 喫煙状況、飲酒状況、体格指数、収縮期血圧、降圧薬使用、糖尿病、高脂血症を調整.

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「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)」2021年度分担研究報告書

12. コホートデータを用いた予防のパラドックスの検証：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 古城隆雄 東海大学健康学部健康マネジメント学科

研究要旨

これまで脳卒中の発症と単一の危険因子との間には予防のパラドックスがあるとの報告がある。今回我々は、複数の危険因子でも予防のパラドックスが確認されかどうかを検証した。Cox比例ハザードモデルを用いて最も強い危険因子を特定した。対象者を以下の方法分類した。1つめは、性別や年齢に関わらず単一の危険因子が高リスクとなっているかどうかでの分類、2つめは、高血圧、高血糖、高脂血症のうち1~3つのリスクで高リスクとなっているかどうかでの分類である。それぞれの群で脳卒中発症における予防のパラドックスが存在するかを各群の発症数の割合で比較した。高血圧が脳卒中発症において最も強い危険因子であった。単一の危険因子における脳卒中発症割合は46-63%で、1-3つの危険因子における割合は71-83%であった。この結果は、複数の脳卒中危険因子が関係している場合には、予防のパラドックスは存在しなかった。このことは、脳卒中発症予防において複数の危険因子を抱えている対象者においてはハイリスクストラテジーがより効果的であることを示唆している。

A. 研究目的

脳卒中の発症や死亡は増加している。高血圧、高血糖、脂質異常、喫煙は脳卒中の危険因子であり、公衆衛生的なストラテジーにとって重要である<sup>1-3</sup>。ローズは、集団で見た場合の脳卒中予防においては、ポピュレーションストラテジーの方が、ハイリスクストラテジーより全体の脳卒中の発症数を減少できると報告した<sup>4</sup>。このことは、少数のハイリスク群に比べて、リスクが低い多くの対象者からの方が脳卒中発症が多くなるとして、予防のパラドックスと呼ばれている。予防のパラドックスについては、妊娠糖尿病、アルコール、ギャンブル関連疾患などの循環器疾患以外でも見られる<sup>5-9</sup>。よってこの概念は公衆衛生分野における様々な疾病予防の概念として政策立案者に広く受け入れられている。

ローズの研究を始めとして多くの研究で脳卒中と単一の危険因子との関連を検討し

ている<sup>10,11</sup>。しかしながら、健診や日常診療においては、同時に複数の危険因子を検討し、対応することが一般的である<sup>1</sup>。我々の知る範囲で、複数の危険因子を用いた予防のパラドックスについて検討した研究はなかった。今回、我々は、複数の危険因子があった場合には、予防のパラドックスにはならないのではないかと考え、脳卒中発症の相加的な影響を検討することとした<sup>3, 12, 13</sup>。この仮説を検証するために、住民対象のコホート研究を用いて、複数の危険因子が存在する際にもポピュレーションストラテジーがハイリスクストラテジーより有効かどうかを検証した。

B. 研究方法

対象者

Jichi Medical School (JMS) コホート研究は、1992年より開始された全国12地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関

する大規模コホート研究である<sup>14, 15</sup>。研究の参加者は12,490人(男性4,911,女性7,579人)であり、ベースラインデータの収集は1992年から1995年にかけて行われ、平均追跡期間は10.7年、全体で132,843人年であった。対象者のうち、40歳未満、90歳以上、脳卒中の既往、脳卒中発症に関する情報がない、検討する危険因子の情報がない、ものを除隊した。

#### アウトカム

主要なアウトカムについては、放射線科、神経内科、循環器内科の医師からなる独立したJMSコホート研究症例検討委員会にて決定した。脳卒中発症は、National Institute of Neurological Disorders and Strokeの診断基準に則って、非てんかん性の神経学的欠損が24時間以上持続するものとした<sup>16</sup>。

#### 脳卒中危険因子

脳卒中危険因子は以下の6つとした。1) 高血圧、2) 高血糖、3) 脂質異常、4) 肥満(BMI $\geq$ 25)、5) 喫煙、6) 飲酒の6つである。これらの危険因子は過去の脳卒中発症に関するエビデンスに基づいて選択した(1-3)。血圧は座位5分安静後に自動血圧計(BP203RV-II, 日本コーリン)を右腕に装着して測定した。血圧の分類は、正常血圧(130 / 85 mmHg未満)、前高血圧(130-139 / 85-89 mmHg)、I度高血圧(140-159 / 90-99 mmHg)、II度高血圧(160-179 / 100-109 mmHg)、III度高血圧(180 / 110 mmHg以上)とした<sup>17</sup>。血圧 $\geq$ 140 / 90 mmHgを高血圧、血糖 $\geq$ 126 mg/dLを高血糖、LDLコレステロール(Friedewald法) $\geq$ 140 mg/dLまたはHDLコレステロール $<$ 40 mg/dLまたは中性脂肪 $\geq$ 150 mg/dLを脂質異常とした<sup>18</sup>。Body mass index(BMI)は体重を身長(m)の二乗で割ったものと定義し、BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>をBMI高値とした。飲酒は男性で1日40g以上、女性で20g以上飲んでいる場合を飲酒ありとした。喫煙は現在喫煙者を喫煙者とした。

#### 統計解析

カテゴリ変数は人数と割合で、数量変数

は平均値とSDで表した。両側検定で $p < 0.05$ で有意とした。年齢は40-59歳、60歳以上の2群に分類し、男女別に解析した。全ての統計解析はIBM SPSS version 26 for windowsを使用した。いずれの検定も両側検定で統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。

予防のパラドックスを検討するために、Figure 2のように理論上のモデルを作成した。リスクあり群から50%未満しか脳卒中発症が起こっていない場合を予防のパラドックス陽性、リスクあり群から50%以上脳卒中が発症している場合を予防のパラドックス陰性、95%信頼区間が50%をまたぐ場合をどちらの傾向もなし、とした(Figure 2)。予防のパラドックスを検討するのに、1) 単一の危険因子の場合と、2) 高血圧、高血糖、脂質異常の複数の危険因子の場合、とで検討した。

過去の研究<sup>2, 3, 18-20</sup>から高血圧を主要な単一の危険因子として、脳卒中発症との関連をCox比例ハザードモデルを用いて検討した。その際、調整因子は高血圧、高血糖、脂質異常、BMI高値、喫煙、飲酒で調整し、ハザード比と95%信頼区間を計算した<sup>21</sup>。血圧の5つの分類で脳卒中の発症率を計算し、予防のパラドックスが存在するかどうかを検討した。

次に、高血圧、高血糖、脂質異常の3つの危険因子のうち、0、1、2、3個の危険因子がある4つの群で脳卒中の発症率を計算し、さらに1つでも危険因子がある場合の予防のパラドックスについて検討した。

#### (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行っている(自治医科大学06-11, 2006)。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

JMSコホート研究の全対象者12,490人のうち、9,051人を対象とした。追跡期間中の脳卒中発症は370例(4.1%)で、男性191例(52%)、女性179例(48%)であった。9,051にのうち男性は3,525人(38.9%)で、

平均年齢は57.5±9.4歳であった。

脳卒中危険因子はTable 1に示しているが、男性では、脂質異常（50%）、喫煙（49%）、飲酒（41%）、高血圧（35%）で、女性では、脂質異常（47%）、高血圧（30%）、BMI $\geq$ 25（25%）、高血糖（10%）であった。

Table 2に脳卒中発症の調整ハザード比を性、年齢で分けて示している。男女とも高年齢（ $\geq$ 60歳）では、脳卒中発症のリスクは高かった（男性HR：6.08；CI：2.73-13.55、女性：2.77；1.26-6.10）。女性の若年齢群（40-59歳）では、脳卒中に対して高血圧が最も有意なリスクの上昇を認めた（HR：7.41；CI：1.80-30.51）。高血圧は高年齢群で男女とも脳卒中に対して有意なリスクの上昇を認めた（男性HR：2.99；CI：1.56-5.71、女性：3.25；1.49-7.08）。

男女で高血圧分類別に脳卒中の発症率を計算した（Figure 3A）ところ、男女とも高血圧分類が重症となるに従い脳卒中発症率は高くなっていった。中でも男性で高年齢群では脳卒中発症率が他の群に比べて高かった。若年齢群では、脳卒中発症例のうち男性で46%（95%CI:29-62%）、女性で49%（33-64%）が高血圧であった（Figure 3B）。一方、高年齢群では、63%が高血圧であった。脳卒中発症では、高年齢群の男性を除いては、高血圧ありが50%以上とはなっていないかった。

同様の解析を危険因子数で行った（Figure 4）ところ、男女で異なった傾向となっていた。高年齢群の男性では、危険因子数が増加すると脳卒中発症率が増加していた。高年齢群の女性では、危険因子数の増加に伴い脳卒中発症が増加していたが、若年齢群の女性では危険因子数が増加してもあまり脳卒中発症率は軽度であった。脳卒中発症例のうち、両年齢群で男女とも、危険因子が1-3個ある場合が50%を超えていた（高齢者群男性83%（77-89%）、高齢者群女性74%（67%-82%）、若年齢群男性71%（56%-86%）、若年齢群女性79%（67%-92%））（Figure 4B）。

#### D. 考察

今回の研究では、これまでの研究で言われていたように高血圧が脳卒中に対する最も主要な危険因子であることがわかった<sup>2, 3, 18-20</sup>。高年齢男性を除いて、脳卒中発症例の約50%に高血圧があった。単一の危険因子として高血圧は脳卒中発症の46-63%に関連していた。しかしながら、脳卒中の危険因子数1-3個で見た場合では、年齢や性別にかかわらず脳卒中の50%以上に関連していた。このことは、脳卒中の危険因子を持っている場合には、ポピュレーションストラテジーよりハイリスクストラテジーの法が有用であることを意味している。

脳卒中ガイドラインにもあるように高血圧は単独で最も強い危険因子である<sup>2, 3, 17</sup>。過去の研究と比較して、本研究では喫煙や飲酒、脂質異常、高血糖が脳卒中発症の有意なリスクとはなっていないかった。過去の結果との乖離については脳卒中の病型と危険因子の重症度との関係についてのより詳細な検討が必要である。例えば、過去の研究では男性で1日21本以上の喫煙と脳卒中を検討していた研究がある<sup>22, 23</sup>が、本研究では、喫煙は現在喫煙者のみを対象とした。同様に1日3合以上の飲酒と脳出血との関連を検討していた研究がある<sup>24, 25</sup>が、本研究では、飲酒量はそれよりは少なかった。HDL低値が脳卒中リスクを増加するとした研究<sup>26</sup>や、アジアにおけるコホート研究で総コレステロールが脳梗塞のリスクを増加するとして研究<sup>27</sup>もある。

脳卒中例のうち46-63%が高血圧があった。一方、複数の脳卒中危険因子のうち1つでも危険因子を持つものをハイリスクグループとすると、脳卒中例のうち71-83%で50%を超えていた。EPOCH-JAPANでは、10のコホートのメタアナリシス（対象者70,000人以上）を解析した結果、脳卒中死亡のうち52%が血圧上昇（ $\geq$ 120/80 mmHg）によるものであった<sup>28</sup>。血圧上昇が本研究より低い基準であり、死亡を対象としていることを考慮すると、脳卒中発症においては何らかの危険因子を持っていると脳卒中発症が増加すると思われ、50%を超えるものと考えられる。

今回の研究のみで、複数の危険因子のいず

れかを持つ群をハイリスク群とするストラテジーが有効であるとまではいえず、今後さらに同様の研究が必要である。ハイリスクストラテジーを採用する場合でも、どのような人をハイリスクとするかについては、慎重に対象者を見分ける必要がある。日本では4,300万人が高血圧で、そのうち33%は未治療もしくは高血圧を認識していない<sup>29</sup>。一方、ポピュレーションストラテジーでは、対象者全体のリスクをどのように評価し、どのように費用対効果を計算するかは難しい問題である。ポピュレーションストラテジーについての過去の研究では、収縮期血圧を全体で5 mmHg低下させるなどの方法が提案されているが、これらのストラテジーを実施する具体的な方法については議論の余地がある。ハイリスクストラテジーでは、限られたリスクの高い集団に高額の治療をするよりは、集団全体のリスクを減少させる方が有効であるとされる。しかしながら、今日では、身体所見を含む集団健診は広く普及しておりスタチンや降圧薬などが比較的 low cost で手に入るようになってきている<sup>30</sup>。

本研究の特徴としては、今回、全国12地域における実際のコホート集団を用いて、単一の危険因子もしくは複数の危険因子がハイリスクストラテジーもしくはポピュレーションストラテジーのいずれが脳卒中予防に効果的かを検討することができた。しかしながら、本研究にもいくつかの弱点がある。一つ目は危険因子の評価がコホート設定時のみであるため、脳卒中発症者の中には、追跡期間中に危険因子が出現した可能性もあるかもしれない。二つ目は今回のデータは追跡が2005年までで終了していたことでやや古いものとなっていること。三つ目は対象者は田舎で高齢者が多い集団であったことで、結果に影響があった可能性がある。四つ目は脳卒中は病型別（脳梗塞や脳出血など）に検討していない。五つ目は今回検討した危険因子以外、例えば心房細動の有無や内服薬について解析対象としていないこと。最後に今回の検討は理論上のモデルに基づいて予防のパラドックスを検証したことが挙げられる。これらを検証す

るためには今後さらなる研究が必要となると考える。

## E. 結論

脳卒中発症における単一の危険因子の影響は46-63%であったが、危険因子1-3個がある場合は71-83%となっていた。この結果は、脳卒中予防には、複数の脳卒中危険因子がある場合には、予防のパラドックスは当てはまらず、複数ある危険因子に焦点をあてるようなハイリスクストラテジーが有効であることを示唆している。

## 参考文献

1. Ishihara, H., Suzuki, M., 2016. Japanese guidelines for the management of stroke 2015: overview of the chapter on subarachnoid hemorrhage. *Nihon Rinsho* 74, 677-680.
2. Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B.M., et al., 2018. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49, e46-e110.
3. Virani, S.S., Alonso, A., Aparicio, H.J., Benjamin, E.J., Bittencourt, M.S., Callaway, C.W., Carson, A.P., Chamberlain, A.M., Cheng, S., et al., 2021. Heart disease and stroke STATISTICS-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 143, e254-e743.
4. Rose, G., 1981. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 282, 1847-1851 (Clinical Research Edition).
5. Caetano, R., Mills, B.A., 2011. The Hispanic Americans Baseline Alcohol Survey (HABLAS): is the "prevention par

- adox” applicable to alcohol problems a cross Hispanic national groups? *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35, 1256-1264.
6. Caetano, R., Mills, B., Pinsky, I., Zaleski, M., Laranjeira, R., 2012. The distribution of alcohol consumption and the prevention paradox in Brazil. *Addiction* 107, 60-68.
7. Canale, N., Vieno, A., Griffiths, M. D., 2016. The extent and distribution of gambling-related harms and the prevention paradox in a British population survey. *J. Behav. Addict.* 5, 204-212.
8. Danielsson, A.-K., Wennberg, P., Hillb, B., Romelsjö, A., 2012. Alcohol use, heavy episodic drinking and subsequent problems among adolescents in 23 European countries: does the prevention paradox apply? *Addiction* 107, 71-80.
9. Delfabbro, P., King, D., 2017. Prevention paradox logic and problem gambling: does low-risk gambling impose a greater burden of harm than high-risk gambling? *J. Behav. Addict.* 6, 163-167.
10. Rose, G., 1985. Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* 14, 32-38.
11. Sniderman, A.D., Thanassoulis, G., Williams, K., Pencina, M., 2016. Risk of premature cardiovascular disease vs the number of premature cardiovascular events. *JAMA Cardiol.* 1, 492-494.
12. Du, X., McNamee, R., Cruickshank, K., 2000. Stroke risk from multiple risk factors combined with hypertension: a primary care based case-control study in a defined population of northwest England. *Ann. Epidemiol.* 10, 380-388.
13. Grundy, S.M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith Jr., S., Fuster, V., 1999. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100, 1481-1492.
14. Ishikawa, S., Gotoh, T., Nago, N., Kayaba, K., 2002. The Jichi medical school (JMS) cohort study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J. Epidemiol.* 12, 408-417.
15. Ishikawa, S., Kayaba, K., Gotoh, T., Nago, N., Nakamura, Y., Tsutsumi, A., Kajii, E., 2008. Incidence of total stroke, stroke subtypes, and myocardial infarction in the Japanese population: the JMS cohort study. *J. Epidemiol.* 18, 144-150.
16. Adams Jr., H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh 3rd, E.E., 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35-41.
17. Doi, K., Nishida, O., Shigematsu, T., Sadahiro, T., Itami, N., Iseki, K., Yuzawa, Y., Okada, H., Koya, D., et al., 2018. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin. Exp. Nephrol.* 22, 985-1045.
18. Kinoshita, M., Yokote, K., Arai, H., Iida, M., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., Umemoto, S., Egusa, G., Ohmura, H., et al., 2018. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J. Atheroscler. Thromb.* 25, 846-984.
19. Kannel, W.B., Wolf, P.A., McGee, D.L., Dawber, T.R., McNamara, P., Castelli, W.P., 1981. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 245, 1225-1229.
20. Tanaka, H., Ueda, Y., Hayashi, M., Date, C., Baba, T., Yamashita, H., Shoji, H., Tanaka, Y., Owada, K., et al., 1982. Risk factors for cerebral hemorrhage

hage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13, 62-73.

21. Kuitunen, I., Ponkilainen, V.T., Uimonen, M.M., Eskelinen, A., Reito, A., 2021. Testing the proportional hazards assumption in cox regression and dealing with possible non-proportionality in total joint arthroplasty research: methodological perspectives and review. *BMC Musculoskelet. Disord.* 22, 489.

22. Mannami, T., Iso, H., Baba, S., Sasaki, S., Okada, K., Konishi, M., Tsugane, S., Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group, 2004. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35, 1248-1253.

23. Nakayama, T., Date, C., Yokoyama, T., Yoshiike, N., Yamaguchi, M., Tanaka, H., 1997. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 28, 45-52.

24. Di Castelnuovo, A., Rotondo, S., Iacoviello, L., Donati, M.B., De Gaetano, G., 2002. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 105, 2836-2844.

25. Iso, H., Baba, S., Mannami, T., Sasaki, S., Okada, K., Konishi, M., Tsugane, S., JPHC Study Group, 2004. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35, 1124-1129.

28. Fujiyoshi, A., Ohkubo, T., Miura, K., Murakami, Y., Nagasawa, S.Y., Okamura, T., Ueshima, H., 2012 Sep. Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 35 (9), 947-9

53. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.87>.

29. Satoh, A., Arima, H., Ohkubo, T., Nishi, N., Okuda, N., Ae, R., Inoue, M., Kurita, S., Murakami, K., et al., 2017. Associations of socioeconomic status with prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *J. Hypertens.* 35, 401-408.

26. Soyama, Y., Miura, K., Morikawa, Y., Nishijo, M., Nakanishi, Y., Naruse, Y., Kagamimori, S., Nakagawa, H., Oyabe Study, 2003. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 34, 863-868.

27. Zhang, X., Patel, A., Horibe, H., Wu, Z., Barzi, F., Rodgers, A., MacMahon, S., Woodward, M., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, 2003. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int. J. Epidemiol.* 32, 563-572.

30. Sniderman, A.D., Thanassoulis, G., Wilkins, J.T., Furberg, C.D., Pencina, M., 2018. Sick individuals and sick populations by Geoffrey Rose: cardiovascular prevention updated. *J. Am. Heart Assoc.* 7, e010049.

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kojo T, Ae R, Kosami K, Ishikawa S, Inami I. Prevention paradox between stroke and multiple potential risk factors using data from a population-based cohort study. *Preventive Medicine.* 2021 Oct 20;153:106857. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106857.

2. 学会発表

なし

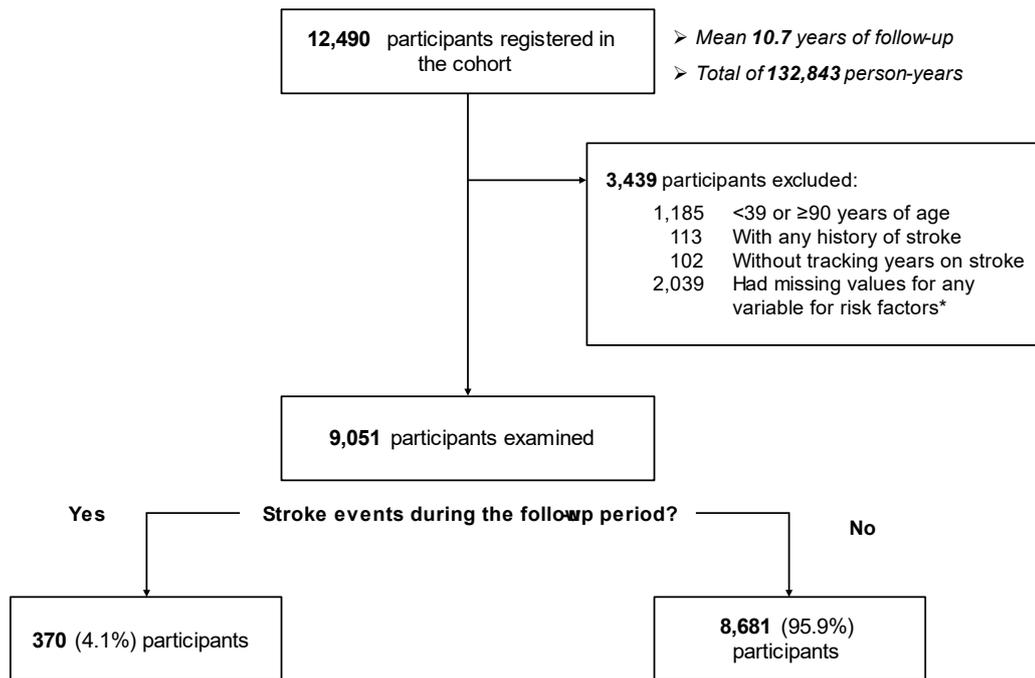
2. 実用新案登録

なし

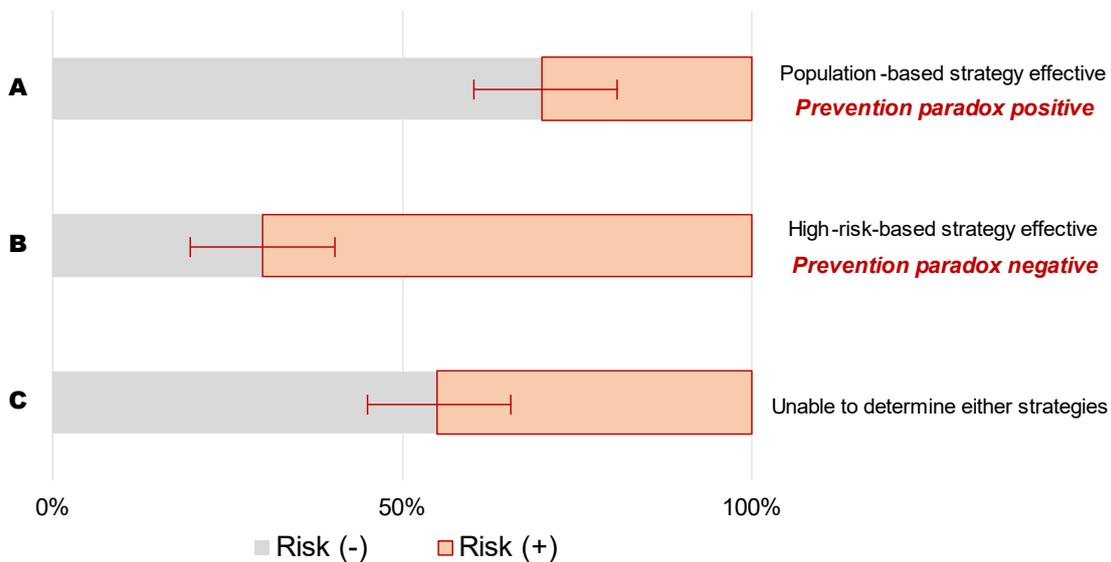
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

3. その他

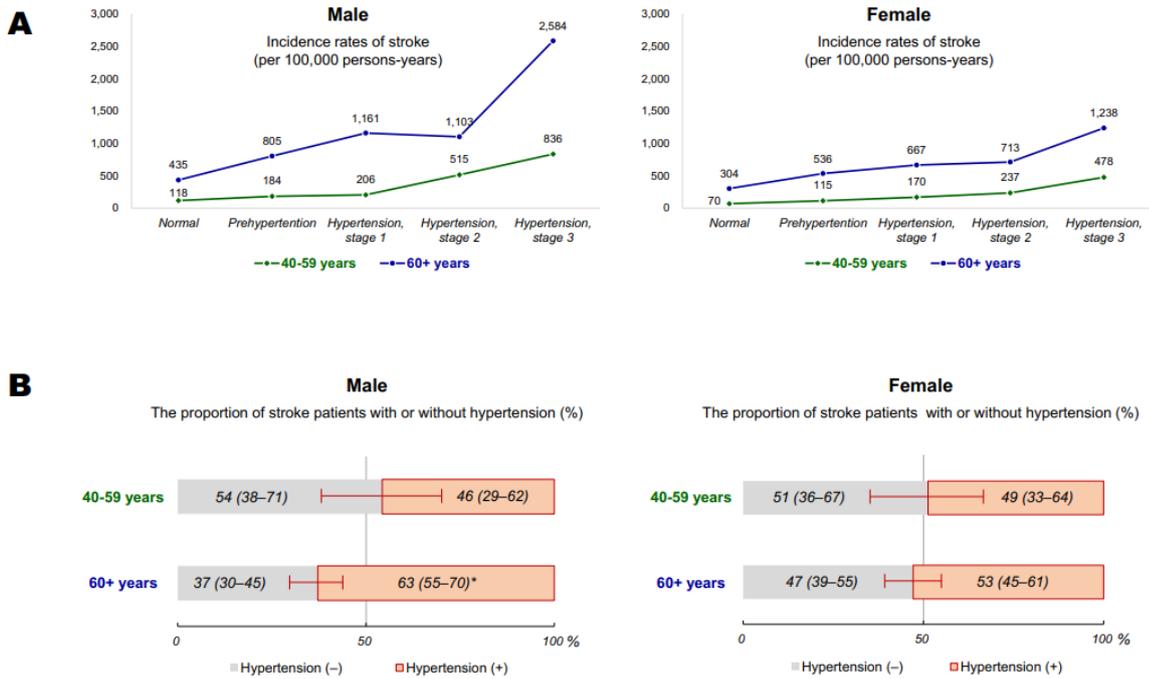
1. 特許取得



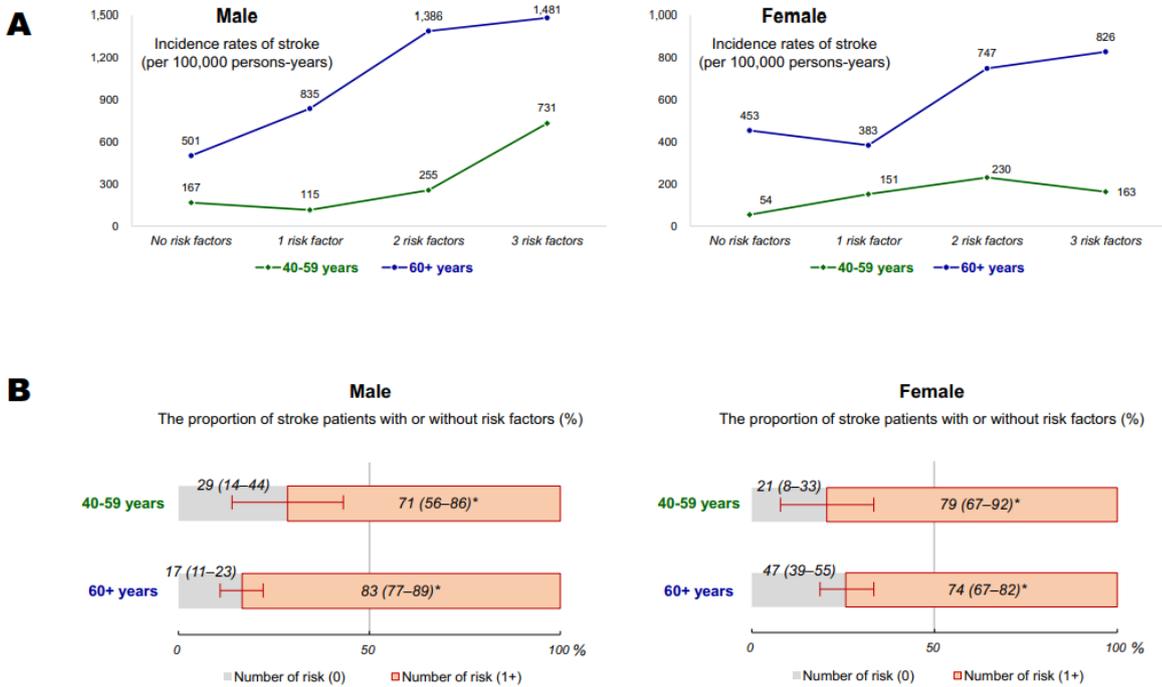
**Figure 1. Flowchart of participant selection for analysis**



**Figure 2. Theoretical model to determine the strategy for stroke prevention**



**Fig. 3.** Incidence rates of stroke and proportion of stroke patients with hypertension. Ranges in the parentheses represent 95% confidence intervals. Fig. B shows percentages of patients who have had hypertension among all patients developing stroke events.  
\*Significantly more than 50%.



**Fig. 4.** Incidence rates of stroke and proportion of stroke patients with more risk factors. Ranges in the parentheses represent 95% confidence intervals. Fig. B shows percentages of patients who have had one or more risk factors (hypertension, hyperglycemia, and/or dyslipidemia) among all patients developing stroke events.  
\*Significantly more than 50%.

**Table 1**  
Potential risk factors for stroke according to sex.

	Male		Female		Total	
	(n = 3525)		(n = 5526)		(N = 9051)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age, years						
40–59	1767	(50)	2944	(53)	4711	(52)
60–89	1758	(50)	2582	(47)	4340	(48)
Potential risk factors for stroke						
(1) Hypertension						
–	2288	(65)	3878	(70)	6166	(68)
+	1237	(35)	1648	(30)	2885	(32)
(2) Hyperglycemia						
–	3010	(85)	4953	(90)	7963	(88)
+	515	(15)	573	(10)	1088	(12)
(3) Dyslipidemia						
–	1771	(50)	2931	(53)	4702	(52)
+	1754	(50)	2595	(47)	4349	(48)
(4) Body mass index $\geq 25$						
–	2772	(79)	4152	(75)	6924	(76)
+	753	(21)	1374	(25)	2127	(24)
(5) Current smoking						
–	1811	(51)	5254	(95)	7065	(78)
+	1714	(49)	272	(5)	1986	(22)
(6) Alcohol drinking						
–	2079	(59)	5076	(92)	7155	(79)
+	1446	(41)	450	(8)	1896	(21)

Note: Sample size of the items varies with missing data.

**Table 2**  
Adjusted hazard ratio for stroke according to sex and age groups.

Potential risk factors	Total		Age groups			
			40–59 years		$\geq 60$ years	
	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>	p-values	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>	p-values	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>	p-values
<b>Male</b>						
Age $\geq 60$ years	6.08 (2.73–13.55)	<0.01	NA		NA	
Hypertension	3.16 (1.72–5.80)	<0.01	4.16 (0.71–24.57)	0.115	2.99 (1.56–5.71)	<0.01
Hyperglycemia	2.64 (1.38–5.05)	<0.01	6.55 (0.99–43.23)	0.051	2.32 (1.16–4.66)	0.017
Dyslipidemia	0.92 (0.51–1.66)	0.784	1.90 (0.30–11.91)	0.495	0.83 (0.44–1.55)	0.555
Body mass index $\geq 25$	0.85 (0.40–1.82)	0.683	1.97 (0.28–13.75)	0.493	0.70 (0.30–1.62)	0.403
Current smoking	1.00 (0.56–1.79)	0.999	2.49 (0.41–15.22)	0.322	0.86 (0.46–1.60)	0.633
Alcohol drinking	1.11 (0.61–2.02)	0.725	1.29 (0.24–6.93)	0.764	1.10 (0.58–2.09)	0.766
<b>Female</b>						
Age $\geq 60$ years	2.77 (1.26–6.10)	0.011	NA		NA	
Hypertension	4.00 (2.01–7.95)	<0.01	7.41 (1.80–30.51)	<0.01	3.25 (1.49–7.08)	<0.01
Hyperglycemia	0.92 (0.35–2.40)	0.861	0.46 (0.03–7.05)	0.574	1.04 (0.37–2.92)	0.942
Dyslipidemia	1.57 (0.80–3.09)	0.194	4.89 (1.09–21.84)	0.038	1.15 (0.53–2.47)	0.724
Body mass index $\geq 25$	0.64 (0.29–1.37)	0.249	0.15 (0.03–0.87)	0.035	0.94 (0.39–2.26)	0.895
Current smoking	2.76 (0.80–9.53)	0.107	5.01 (0.03–69.45)	0.230	2.77 (0.67–11.50)	0.161
Alcohol drinking	0.69 (0.17–2.84)	0.612	3.01 (0.55–16.29)	0.202	0.08 (0.00–1.84)	0.114

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval, NA, not applicable.

<sup>a</sup> Adjusted for all potential risk factors listed in the table; the time-dependent variables were not shown.

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

13. 愛知職域コホート

研究分担者 八谷 寛 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  
松永眞章 藤田医科大学医学部公衆衛生学 講師  
太田充彦 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授  
江 啓発 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 講師  
平川仁尚 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 准教授  
玉腰浩司 名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 教授

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。2021年度は、2020年度末頃に実施した標的疾患発症の有無を調べるための病歴自己申告調査の結果の詳細に関する採録調査（詳細に関する主治医へ調査）を実施した（2021年11月末現在実施中）。病歴自己申告調査に導入したオンライン調査の形式を主治医への調査にも導入した。さらに、2020年度に引き続き、標的疾患発症の有無を調べるための病歴自己申告調査を対象職域を退職した者に対して実施する。

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3年度には、そのデータベースを用いた統計解析を実施し、長期的なアルコール摂取と不眠症状の関連について Fujita Med J に公表した（in press、個別研究結果参照）。

また、令和2年度に対象職域を通して実施した病歴に関する自己申告調査のデータベースを作成し、その結果に基づき、病歴新規申告者の発症の詳細に関する主治医に対する調査も実施した（令和3年11月末現在実施中）。さらに、退職者に対する病歴自己申告調査をそれに引き続きいて実施した（令和3年11月末現在実施準備中）。主治

医および退職者に対する調査のいずれも利便性、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。

2018年度末までの追跡結果を用いて、

LDL コレステロールと冠血管疾患、脳梗塞、脳内出血との関連性を検討した。その結果、LDL コレステロール高値は冠血管疾患とは統計学的に有意な正の関連を認めたが、脳梗塞、脳出血とは有意な関連は認めなかった。ただし、160mg/dl 以上の高 LDL コレステロール血症は脳梗塞と統計学的には有意ではなかったが、正の関連を示した。

#### D. 考察

愛知職域コホート研究では、都市部の勤労者集団を対象とし、心血管疾患の発症要因の特徴を明らかにし、予防対策に資する知見を創出することを目的としている。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。LDL コレステロールは冠血管疾患と有意な正の関連を示すことがプレリミナリーな解析により明らかになった。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

○Terabe M, Kitajima T, Ota A, Yatsuya H, Iwata N. Association between long-term alcohol consumption and insomnia symptoms in civil servants: Aichi Workers' Cohort Study. *Fujita Med J* (in press)  
doi: 10.20407/fmj.2021-015

○Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, et al. Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study [published online ahead of print, 2021 May 22]. *J Epidemiol.* 2021;10.2188/jea.JE20210128. doi:10.2188/jea.JE20210128

○Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, et al. 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.* 2021;28(8):816-825. doi:10.5551/jat.58958

○Eshak ES, Baba S, Yatsuya H, et al. Work and Family Conflicts, Depression, and "Ikigai": A Mediation Analysis in a Cross-Cultural Study Between Japanese and Egyptian Civil Workers. *J Epidemiol.* (Epub ahead of print)  
doi: 10.2188/jea.JE20210338.

##### 2. 学会発表

Al-shoaibi AAA, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Song Z, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Matsunaga M, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Yatsuya H. Association of low-density lipoprotein cholesterol with risk of coronary heart disease and stroke among middle-aged Japanese workers: An analysis using inverse probability weighting. *AHA EPI:LIFESTYLE 2022 Scientific Sessions, Chicago, March 1-4, 2022 in Chicago, Illinois.*

中島啓裕、江啓発、平川仁尚、HE Yupeng、霜田真子、玉腰浩司、八谷寛. 職業性ストレスと退職後の認知機能低下に関する縦断的研究:愛知職域コホート研究. 第29回日本産業ストレス学会. 2022年3月25日. 名古屋.

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】

### 中年期の空腹時血糖と高齢期の認知機能との関連

研究分担者：八谷 寛 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教授  
研究協力者：霜田真子 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学大学院生

Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, et al. Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study [published online ahead of print, 2021 May 22]. *J Epidemiol.* doi:10.2188/jea.JE20210128

**背景と目的：**人口高齢化に伴う認知症患者の増加は社会的にも負担が大きく、効果的な予防対策の立案が求められている。認知症予防対策として、その前段階の状態とされる軽度認知障害に対する介入に関心が高まっている。軽度認知障害（MCI）は、正常な認知機能と認知症の中間的な段階と考えられている。

糖尿病（DM）は、アルツハイマー型認知症や血管性認知症の危険因子として知られている。45～75歳を対象とした5～10年間の追跡調査のデータを用いたメタ解析では、空腹時血糖値が高い場合は、低い場合に比べて全認知症のリスクが1.2倍高くなることが示された。一方、60歳以上の日本人を対象とした15年間の追跡調査では、空腹時血糖値と認知症発症リスクとの関連は認められなかった。過去のコホート研究では、9つの研究が高齢者のDMとMCIの関連を報告しているが、中年期のDM患者と追跡期間後のMCIとの関連については十分解明されていない。

さらに、MCIスクリーニングに有用な検査であると報告されている日本語版 Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）を用いた長期的な疫学研究はまだ少ない。

そこで、日本の長期コホート研究において、非認知症高齢者において、中年期に測定した空腹時血糖値と15年以上の追跡後の認知機能との関連を解析した。

**方法：**某職域において実施された2002年のベースライン調査に参加し、かつ2018年の退職者調査にも参加した、60-79歳の元自治体職員276名のうち、解析に用いる変数に欠損値のない253名（うち男性206名、平均年齢53.3歳）を対象とした。2002年の空腹時血糖値に基づき、血糖正常群（ $\leq 99$  mg/dL, 180名）、空腹時血糖異常（IFG）群（100-125 mg/dL, 50名）、糖尿病（DM）群（ $\geq 126$  mg/dL または糖尿病既往歴の申告のあった者, 23名）に層別化し、MoCA-J総得点との関連を共分散分析により解析した。

共変量には、2002年の年齢、性別、教育年数、喫煙、飲酒、身体活動、body mass index（BMI）、収縮期血圧、推算糸球体濾過量（eGFR）、総コレステロール値を用いた。また、MoCA-J点数が25点以下を認知機能低下とし、空腹時血糖値群別による認知機能低下

の多変量調整オッズ比を、上記共変量を含むロジスティックス回帰分析により解析した。

糖尿病の罹患期間が長いほど認知機能低下のリスクが高まることから、ベースライン時に 54 歳以下と 55 歳以上という年齢別の層別解析も行った。また、自己申告の既往歴を無視して、ベースラインの血糖値のみで正常群、IFG 群、DM 群を定義する追加解析も行った。

**結果:** ベースライン時の参加者の割合は、男性、教育年数、飲酒量、身体活動頻度、BMI、総コレステロールの各変数に関して、3 群間で有意差は認められなかった。DM 群では他の 2 群に比べて年齢が有意に高く、現在の喫煙者の割合も低かった。IFG 群では正常群に比べて収縮期血圧と eGFR の低下が有意に高かった。MoCA-J 総得点の平均は、全体で 25.0 点、正常群 25.2 点、IFG 群 24.9 点、DM 群 23.5 点で、DM 群は正常群より有意に低かった ( $p=0.01$ , 傾向性  $p<0.01$ )。全ての共変量を調整しても、正常群 25.2 点、IFG 群 24.8 点、DM 群 23.4 点となり、同様の傾向を示した ( $p=0.02$ , 傾向性  $p<0.01$ )。認知機能低下は全体で 49%、正常群で 43%、IFG 群で 58%、DM 群で 74%であった。認知機能低下のオッズ比は、正常群を基準として DM 群で 3.71 倍 (95% confidence interval (CI): 1.40-9.84)、全ての共変量を調整しても 3.29 倍 (95%CI: 1.10-9.80) であった。

また、空腹時血糖値のみに基づいて定義された 3 群 (正常群 186 名、IFG 群 59 名、DM 群 8 名) 間の MoCA-J 総得点は、正常群 25.2 点、IFG 群 24.4 点、DM 群 22.8 点で、DM 群は正常群より有意に低かった ( $p=0.028$ )。また、認知機能低下のオッズ比は、正常群を基準として、IFG 群で 2.26 倍 (95%CI: 1.10-4.66)、DM 群で 4.90 倍 (95%CI: 0.51-46.87) だった。

2018 年に調査した MoCA-J 総得点を 2 つの年齢層 (40~54 歳および 55 歳以上) に層別化した解析において、40~54 歳の年齢群では、MoCA-J 総得点は、正常群 25.8 点、IFG 群 25.2 点、DM 群 24.2 点だった ( $p=0.057$ , 傾向性  $p<0.05$ )。全ての共変量を調整した MoCA-J の総得点は、正常群 25.7 点、IFG 群 24.7 点、DM 群 24.5 点だった ( $p=0.078$ , 傾向性  $p=0.095$ )。55 歳以上の年齢層での MoCA-J 総得点は、正常群 24.3 点、IFG 群 24.3 点、DM 群 21.5 点だった ( $p<0.05$ , 傾向性  $p<0.05$ )。全ての共変量を調整した MoCA-J の総得点は、正常群 24.0 点、IFG 群 24.4 点、DM 群 21.8 点だった ( $p=0.137$ , 傾向性  $p=0.072$ )。

**考察:** 我々は、日本のコホート研究において、中年期の空腹時血糖値と 15 年以上の追跡後の認知機能との関係を調査し、中年期に糖尿病を発症した人は、空腹時血糖値正常群に比べて、高齢期の MoCA-J 総得点が低く、MCI のリスクが高いことを明らかにした。高齢者における DM と MCI の関係についてはいくつかの研究があるが、私たちの知る限り、日本人の中年期を対象にした将来の MCI リスクに関する研究は行われていない。

今回の研究では、参加者の 49.0%が MoCA-J を用いて評価した認知機能低下を呈していた。この有病率は、地域に住む健康な高齢者を対象とした先行研究 (65.2%) よりも

わずかに低値を示した。この違いは、本研究の平均年齢（69.9 歳）が先行研究（76.3 歳）よりも低かったためと考えられる。

DM の罹患期間が認知機能に影響を及ぼすことが報告されているため、年齢別に層別解析を行った。その結果、いずれの年齢層においても、DM を持つ人は MoCA-J スコアが低く、DM の期間による関連性の違いはないことが示唆された。

DM と高血糖は、アルツハイマー病の危険因子である老人斑や神経原線維変化の蓄積にも影響を及ぼすことが示唆されている。さらに、DM による慢性的な高血糖は、酸化ストレスを増加させ、神経細胞を損傷し、認知症を引き起こす可能性がある。今回の知見の臨床的意義は、正常群と DM 群の間で MoCA-J 総得点の平均値に 2 ポイントの差が認められたことにあると考えられる。これは年齢に換算すると 8 歳程度の差に相当する。

今回の結果は、中高年の認知機能低下を予防・遅延させるためには、DM の予防・管理が重要であることを示していると考えられる。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、参加者は退職しているものの、調査に参加するのに十分な健康状態であった。第 2 に、参加者は追跡調査を受けているコホート全体から無作為に選ばれたが、2018 年の調査に実際に参加したのは、招待された人の約 40% だった。非参加者の年齢や糖尿病有病率などの特性は、参加者の特性と同様だった。第 3 に、参加者数、特に女性の参加者数が少なかったため、男女別の分析結果を示すことができなかった。しかし、持っているデータを用いて男女別に分析を行った。DM が MoCA-J 総得点の低下や MCI リスクの上昇と関連するという主な知見は、男女ともに同様に観察された。第 4 に、IFG および DM の有無を判定するために空腹時血糖値を用いたが、誤分類があった可能性がある。DM の診断は他の方法にも基づいて行われるものであり、本研究では、DM のある参加者が IFG 群に含まれたり、DM でない参加者が DM 群に含まれる可能性がある。しかし、MCI に応じて DM 状態の誤分類が生じたとは考えにくい。今後は、経口ブドウ糖負荷試験や HbA1c を用いた研究が必要かもしれない。最後に、認知機能低下を判定するためのスクリーニングツールとして MoCA-J のみを使用した。認知機能低下は正式に診断されていないため、他の検査が必要かもしれない。

**結論：**中年期の空腹時血糖値は、高齢期の MoCA-J 総得点と独立した負の関連があることが示された。中年期の血糖コントロールにより、認知機能低下が予防される可能性が示唆された。

公務員における長期的なアルコール摂取と不眠症状の関連について：愛知職域コホート研究

研究分担者：八谷 寛 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教授  
研究協力者：寺部基 藤田医科大学医学部精神神経科学 大学院生  
太田充彦 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授

Terabe M, Kitajima T, Ota A, Yatsuya H, Iwata N. Association between long-term alcohol consumption and insomnia symptoms in civil servants: Aichi Workers' Cohort Study. *Fujita Med J* (in press) doi: 10.20407/fmj.2021-015

**目的：**健常者における不眠症状に対する習慣的なアルコール摂取の影響は、未だに解明されていない。本研究では、公務員の長期にわたる具体的な飲酒習慣と不眠症状との関連を、5年間隔で実施した生活習慣アンケートの情報をを用いて検証した。

**方法：**2013年に公務員を対象としたベースライン調査を実施し、5年後に同様のフォローアップ調査を行い、2861人の回答が得られた。不眠症状（入眠困難、中途覚醒、もしくは熟眠障害）にそれぞれについて、自記式質問紙により過去一か月間に週3日以上頻度で不眠症状を認めると回答した者を「不眠症状あり」とした。飲酒習慣については、飲酒頻度（毎日、もしくは週3日以上）と一日あたりの飲酒量（20g/日以上、もしくは60g/日以上）のそれぞれについて、ベースライン調査、フォローアップ調査とも、同程度の飲酒習慣ありと回答した者を「当該飲酒習慣の継続あり」とした。各不眠症状について、ベースライン調査で不眠症状を認めなかった群を抽出し、前述の各飲酒習慣の継続が、フォローアップ調査時の不眠症状の有無（出現）に与える影響について、年齢、性別、喫煙、身体疾患既往歴、うつ症状、独居の有無を調整したロジスティック回帰分析を用いて評価した。また、飲酒頻度の解析時には飲酒量の継続（20g/日以上または60g/日以上）を調整し、飲酒量の解析時には飲酒頻度の継続（毎日または週3日以上）を調整した解析も行った。

**結果：**2861名の参加者のうち、男性は71.7%、平均年齢は47.4歳で、60歳以上は6.1%だった。毎日の飲酒の継続は入眠困難の起こり難さと関連し [多変調整オッズ比：0.42；95%信頼区間：0.20-0.89]、週3日以上飲酒の継続は中途覚醒のし易さと関連した [多変調整オッズ比：1.48；95%信頼区間：1.16-1.90]。20g/日、60g/日のいずれの飲酒量の継続も各不眠症状と関連を認めなかった。飲酒頻度の継続の解析で飲酒量を調整しても同様の傾向が認められた。

**結論：** 長期的な飲酒習慣の継続と不眠症状の関連について検証を行った。1日あたりの飲酒量と不眠症状との関連は認めなかったが、長期間にわたって一定頻度で飲酒することと不眠症状に関しては有意な関連を認めた。毎日飲酒を継続することは、主観的な寝つきの改善を促すが、週3日以上飲酒の継続ではこの関連を認めなかった。反対に、週3日以上飲酒習慣の継続は中途覚醒のしやすさと関連したが、毎日飲酒の継続ではこの関連は認めなかった。この結果は、一見すると毎日飲酒する習慣の方が寝つきを改善し、中途覚醒のしやすさと関連しないため、良い習慣のように思えるが、週3日以上飲酒では、飲酒しない日の中途覚醒に関する結果を反映している可能性がある。そのため、毎日飲酒をすることは、睡眠の質の低下に気づくことなく、主観的な睡眠の改善が得られる結果となると考える事も出来る。主観的な睡眠の改善が得られていることから、仮に依存が形成されていても気づかない為、毎日の飲酒習慣はアルコール依存症の発症を助長する可能性が示唆される。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		編集者名					
小久保喜弘	脳卒中の動向	日本循環器病予防学会 監修／三浦克之・大久保孝義編	循環器病予防エビデンスブック Vol.1	医歯薬出版	東京	2021年	100-110

雑誌（原著論文）

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ 識別子	出版年
1	Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, <u>Murakami Y</u> , Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH - Japan) Research Group.	Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population	J Am Heart Assoc		doi: 10.1161/ JAHA.1 21.0217 53	2021

2	Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, <u>Murakami Y</u> , Okamura T.	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	28(8)	816-825	2021
3	Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, <u>Murakami Y</u> , 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	28(1)	6-24	2021
4	Nakazawa T, et al.	Multiple-region grey matter atrophy as a predictor for the development of dementia in a community: the Hisayama Study	J Neurol Neurosurg Psychiatry	93	263-271	2022
5	Honda T, et al.	Development and validation of a risk prediction model for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults: the	J Atheroscler Thromb	29	345-361	2022

		Hisayama Study				
6	Honda T, et al.	Changes in body weight and concurrent changes in cardiovascular risk profiles in community residents in Japan: the Hisayama Study	J Atheroscler Thromb	29	252-267	2022
7	Honda T, et al.	Development of a dementia prediction model for primary care: the Hisayama Study	Alzheimers Dement (Amst)	13	e12221	2021
8	Oishi E, et al.	Development of a risk prediction model for incident hypertension in Japanese individuals: the Hisayama Study	Hypertens Res	44	1221-1229	2021
9	Sasaki T, et al.	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and incident CKD	Kidney Int Rep	6	976-985	2021
10	Yoshinari M, et al.	Comparison of the contributions of impaired beta cell function and insulin resistance to the development of type 2 diabetes in a Japanese community: the Hisayama Study	Diabetologia	64	1775-1784	2021

11	Sasaki T, et al.	Serum NT-proBNP levels and histopathological myocardial fibrosis in autopsied cases from a Japanese community: the Hisayama Study	J Cardiol	78	237-243	2021
12	Yamasaki K, et al.	Urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker for cardiovascular events in a general Japanese population: the Hisayama Study	Environ Health Prev Med	26	47	2021
13	Nakamura K, et al.	Midlife and late-life diabetes and sarcopenia in a general older Japanese population: the Hisayama Study	J Diabetes Investig	12	1899-1907	2021
14	Hata J, et al.	Risk prediction model for incident atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study	Circ J	85	1373-1382	2021
15	Yoshikawa T, et al.	Serum high-sensitivity C-reactive protein levels and the development of atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study	Circ J	85	1365-1372	2021
16	Chen S, et al.	High serum folate concentrations are associated with decreased risk of mortality among Japanese adults	J Nutr	151	657-665	2021

17	Shibata M, et al.	Emotional loneliness is associated with a risk of dementia in a general Japanese older population: the Hisayama Study	J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci	76	1756-1766	2021
18	Kimura Y, et al.	Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study	J Diabetes Investig	12	527-536	2021
19	Nakamura K, et al.	Prevalence and mortality of sarcopenia in a community-dwelling older Japanese population: the Hisayama Study	J Epidemiol	31	320-327	2021
20	Higashioka M, et al.	The Association of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease in Subjects at High Cardiovascular Risk	J Atheroscler Thromb	28	79-89	2021
21	Ohi T, Murakami T, Komiyama T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Satoh M, Asayama K, Inoue R, Kikuya M, Metoki H, Hozawa A, Imai Y, Watanabe M, <u>Ohkubo T</u> , Hattori Y.	Oral health-related quality of life is associated with the prevalence and development of depressive symptoms in older Japanese individuals: The Ohasama Study	Gerodontology		doi: 10.1111/ger.12557	2021

22	Nakayama S, Satoh M, Metoki H, Murakami T, Asayama K, Hara A, Hirose T, Kanno A, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Kikuya M, Mori T, Hozawa A, Imai Y, <u>Ohkubo T.</u>	Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study	Hypertens Res	44(7)	866-873	2021
23	Nishikawa T, Akiguchi I, Satoh M, Hara A, Hirano M, Hosokawa A, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Miyamatsu N, Imai Y, <u>Ohkubo T.</u>	The association of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus with cognitive deficit in a general population: the Ohasama study	Scientific Reports	11(1)	17061	2021
24	Yamada H, Suzuki K, Fujii R, Kawado M, Hashimoto S, Watanabe Y, <u>Iso H.</u> , 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
25	Kushima T, Yamagishi K, Kihara T, Tamakoshi A, <u>Iso H.</u> ; JACC Study Group.	Physical Activity and Risk of Mortality from Heart Failure among Japanese Population.	J Atheroscler Thromb		in press	2021

26	Takada M, Yamagishi K, Tamakoshi A, <u>Iso H</u> ; JACC Study Group.	Height and Mortality from Aortic Aneurysm and Dissection.	J Atheroscler Thromb		in press	2021
27	Tang J, Dong JY, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Liu K, Sakaniwa R, Tamakoshi A, <u>Iso H</u> , On Behalf Of The Jacc Study Group.	Supper Timing and Cardiovascular Mortality: The Japan Collaborative Cohort Study	Nutrients	13(10)	3389	2021
28	Gao Q, Eshak ES, Muraki I, Shirai K, Yamagishi K, Tamakoshi A, <u>Iso H</u> .	The apparent inverse association between dietary carotene intake and risk of cardiovascular mortality disappeared after adjustment for other cardioprotective dietary intakes: The Japan collaborative cohort study	Nutr Metab Cardiovasc Dis	31(11)	3064- 3075	2021
29	Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Ota A, Tamakoshi K, <u>Tamakoshi A</u> ; JACC Study Group.	Impact of Body Mass Index on Obesity-Related Cancer and Cardiovascular Disease Mortality; The Japan Collaborative Cohort Study	J Atheroscler Thromb		Online ahead of print.	2021
30	Arafa A, Eshak ES, Shirai K, Muraki I, <u>Tamakoshi A</u> , Iso H; JACC Study Group.	Dairy intake and the risk of esophageal cancer: the JACC Study	J Epidemiol		online ahead of print	2022
31	Yan F, Eshak ES, Shirai K, Dong JY, Muraki I, <u>Tamakoshi A</u> , Iso H.	Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes Among Japanese Men and Women: JACC Study	Front Nutr	8	813742	2022

32	Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, Cui R, Shirai K, Iso H, <u>Tamakoshi A.</u>	Association between Dietary Manganese Intake and Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese Population: The Japan Collaborative Cohort Study	J Atheroscler Thromb		online ahead of print	2022
33	Eshak ES, Noda H, <u>Tamakoshi A.</u> , Iso H.	Walking time, sports activity, job type, and body posture during work in relation to incident colorectal cancer: the JACC prospective cohort study	Cancer Causes Control	33(3)	473-481	2022
34	Teramoto M, Iso H, Wakai K, <u>Tamakoshi A.</u>	Secondhand Smoke Exposure during Childhood and Cancer Mortality in Adulthood among Never Smokers: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk	Am J Epidemiol		online ahead of print	2021
35	Arafa A, Eshak ES, Dong JY, Shirai K, Muraki I, Iso H, <u>Tamakoshi A.</u> ; JACC Study Group.	Dairy intake and the risk of pancreatic cancer: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study) and meta-analysis of prospective cohort studies	Br J Nutr		online ahead of print	2021
36	Mikami K, Ozasa K, Miki T, Watanabe Y, Mori M, Kubo T, Suzuki K, Wakai K, Nakao M, <u>Tamakoshi A.</u> ; JACC Study Group.	Dairy products and the risk of developing prostate cancer: A large-scale cohort study (JACC Study) in Japan	Cancer Med	10(20)	7298-7307	2021

37	Adachi Y, Nojima M, Mori M, Himori R, Kubo T, Akutsu N, Lin Y, Kurozawa Y, Wakai K, <u>Tamakoshi A</u> ; Japan Collaborative Cohort Study.	Insulin-Like Growth Factor 2 and Incidence of Liver Cancer in a Nested Case-Control Study	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	30(11)	2130-2135	2021
38	Arafa A, <u>Kokubo Y</u> , Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Kohmo KH, Teramoto M, Nakao YM, Koga M.	Developing a Stroke Risk Prediction Model Using Cardiovascular Risk Factors: The Suita Study -- Stroke Risk in Urban Population	Cerebrovascular Diseases		In press	2021
39	Arafa A, <u>Kokubo Y</u> , Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Honda-Kohmo K, Teramoto M, Kashima R, Koga M.	Weight Change Since Age 20 and the Risk of Cardiovascular Disease Mortality: A Prospective Cohort Study	J Atheroscler Thromb		doi: 10.5551/jat.63191	2021
40	Kobayashi T, <u>Kokubo Y</u> , Higashiyama A, Watanabe M, Nakao YM, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y.	Uric acid and incident atrial fibrillation of 14 years population-based cohort study: The Suita Study	J Arrhythm	37	1215-1219	2021
41	Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, <u>Kokubo Y</u> , Watanabe M, Miyamoto Y, Ikebe K.	Deterioration of periodontal status affects declines in masticatory performance: The Suita study	J Clin Periodontol	48	1208-1215	2021

42	Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, <u>Kokubo Y</u> , Watanabe M, Takegami M, Kohmo KH, Okayama A, Miyamoto Y.	The Risk of Fasting Triglycerides and its Related Indices for Ischemic Cardiovascular Diseases in Japanese Community Dwellers: the Suita Study	J Atheroscler Thromb		doi: 10.5551/jat.62730	2021
43	Brouwers S, Sudano I, <u>Kokubo Y</u> , Sulaica EM.	Arterial hypertension	Lancet	398	249-261	2021
44	Hashimoto S, Kosaka T, Nakai M, Kida M, Fushida S, <u>Kokubo Y</u> , Watanabe M, Higashiyama A, Ikebe K, Ono T, Miyamoto Y.	A lower maximum bite force is a risk factor for developing cardiovascular disease: the Suita study.	Sci Rep	11	7671	2021
45	Hirata A, Okamura T, Hirata T, Sugiyama D, Ohkubo T, Okuda N, Kita Y, Hayakawa T, Kadota A, Kondo K, <u>Miura K</u> , Okayama A, Ueshima H.	Relationship between non-fasting triglycerides and cardiovascular disease mortality in a 20-year follow-up study of a Japanese general population: NIPPON DATA90	J Epidemiol		doi: 10.2188/jea.JE20200399	2021
46	Kogure M, Tsuchiya N, Narita A, Hirata T, Nakaya N, Nakamura T, Hozawa A, Hayakawa T, Okuda N, Miyagawa N, Kadota A, Ohkubo T, Murakami Y, Sakata K, <u>Miura K</u> , Okayama A, Okamura T,	Relationship Between Calcium Intake and Impaired Activities of Daily Living in a Japanese Population: NIPPON DATA90	J Epidemiol	31(2)	119-124	2021

	Ueshima H.					
47	Okami Y, Ueshima H, Nakamura Y, Kondo K, Kadota A, Okuda N, Ohkubo T, Miyamatsu N, Okamura T, <u>Miura K</u> , Okayama A; NIPPON DATA80 Research Group.	Risk Factors That Most Accurately Predict Coronary Artery Disease Based on the Duration of Follow-up - NIPPON DATA80	Circ J	85(6)	908-913	2021
48	Nagata H, <u>Miura K</u> , Tanaka S, Kadota A, Hayakawa T, Kondo K, Fujiyoshi A, Takashima N, Kita Y, Okayama A, Okamura T, Ueshima H.	Relationship of higher-level functional capacity with long-term mortality in Japanese older people: NIPPON DATA90	J Epidemiol		doi: 10.2188 /jea.JE2 0210077	2021
49	Liu Y, Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, Hirata T, Kadota A, Kondo K, Ohkubo T, <u>Miura K</u> , Okayama A, Ueshima H.	Impact of resting heart rate on cardiovascular mortality according to serum albumin levels in a 24-year follow-up study on a general Japanese population: NIPPON DATA80	J Epidemiol		doi: 10.2188 /jea.JE2 0210114	2021

50	Furuhashi M, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Tanaka M, Saitoh S, Shimamoto K, <u>Ohnishi H.</u>	Plasma Tsukushi Concentration Is Associated with High Levels of Insulin and FGF21 and Low Level of Total Cholesterol in a General Population without Medication	Metabolites	12(3)	doi: 10.3390 / metabo12030237	2022
51	Tanaka M, Takahashi S, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Saitoh S, Shimamoto K, <u>Ohnishi H.</u> , Furuhashi M.	Circulating level of fatty acid-binding protein 4 is an independent predictor of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in middle-aged and elderly individuals	J Diabetes Investig		doi: 10.1111/jdi.13735	2021
52	Furuhashi M, Sakai A, Tanaka M, Higashiura Y, Mori K, Koyama M, <u>Ohnishi H.</u> , Saitoh S, Shimamoto K.	Distinct Regulation of U-ACE2 and P-ACE2 (Urinary and Plasma Angiotensin-Converting Enzyme 2) in a Japanese General Population	Hypertension	78	doi: 10.1161/HYPERTENSI ONAHA.121.17674	2021
53	Ito K, Tomata Y, Obuchi S, Kawai H, Zhang S, Sone T, Sugawara Y, <u>Tsuji I.</u>	Time spent walking and disability-free survival in older Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study	Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports		doi: 10.1111/sms.14150	2022
54	Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, <u>Tsuji I.</u>	Dairy intake and incident functional disability among older Japanese adults: the Ohsaki Cohort 2006 Study	European Journal of Nutrition		doi: 10.1007 /s00394-022-02843-w	2022

55	Matsuyama S, Lu Y, Aida J, Tanji F, <u>Tsuji I.</u>	Association between number of remaining teeth and healthy aging in Japanese older people: The Ohsaki Cohort 2006 Study	Geriatrics & Gerontology International	22(1)	68-74	2022
56	Lu Y, Matsuyama S, Tanji F, Otsuka T, Tomata Y, <u>Tsuji I.</u>	Social Participation and Healthy Aging among the Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study	Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences	77(1)	106-113	2022
57	Lu Y, Matsuyama S, Murakami Y, Sugawara Y, <u>Tsuji I.</u>	Sleep Duration and Disability-Free Life Expectancy Among Japanese Older Adults: The Ohsaki Cohort 2006 Study	Journal of the American Medical Directors Association	S1525-8610(21)01019-7	doi: 10.1016/j.jamda.2021.11.032	2021
58	Lu Y, Sugawara Y, Matsuyama S, Fukao A, <u>Tsuji I</u>	Association of dairy intake with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: a 25-year population-based cohort	European Journal of Nutrition		doi: 10.1007/s00394-021-02734-6	2021
59	Matsuyama S, Murakami Y, Lu Y, Sone T, Sugawara Y, <u>Tsuji I</u>	Association between social participation and disability-free life expectancy in Japanese older people: the Ohsaki Cohort 2006 Study	Journal of Epidemiology		doi: 10.2188/jea.JE20200574	2021
60	Otsuka T, Tomata Y, Sugawara Y, <u>Tsuji I</u>	Association between weight loss since the age of 20 years and the risk of suicide death: A population-based cohort study	Journal of Affective Disorders	292	746-750	2021

61	Yamazaki T, Sugawara Y, Sone T, <u>Tsuji I</u>	Subgroup characteristics of the association between volunteering and the risk of functional disability among older Japanese people: The Tsurugaya project	Archives of Gerontology and Geriatrics	96	104465	2021
62	Sone T, Sugawara Y, Tanji F, Nakaya N, Tomita H, <u>Tsuji I</u>	The association between psychological distress and risk of incident functional disability in elderly survivors after the Great East Japan Earthquake: The mediating effect of lifestyle and bodily pain	Journal of Affective Disorders	295	552-558	2021
63	<u>Sakurai M</u> , 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	12 (5)	763-770	2021
64	Yamasaki N, <u>Sakurai M</u> , 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	60 (13)	2007-2015	2021
65	<u>Yamada M</u> , 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

66	Yoshida K, Misumi M, Kusunoki Y, <u>Yamada M.</u>	Longitudinal changes in red blood cell distribution width decades after radiation exposure in atomic-bomb survivors	Br J Haematol	193(2)	406-409	2021
67	Nakamizo T, Cologne J, Cordova K, <u>Yamada M</u> , Takahashi T, Misumi M, et al.	Radiation effects on atherosclerosis in atomic bomb survivors: a cross-sectional study using structural equation modeling	Eur J Epidemiol.	36(4)	401-414	2021
68	<u>Yamada M</u> , Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P.	Congenital Malformations and Perinatal Deaths among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal	Am J Epidemiol	190(11)	2323-2333	2021
69	<u>Yamada M</u> , Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P.	Respond to "Radiation and Reproductive Health"	Am J Epidemiol	190(11)	2337-2338	2021
70	Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, <u>Yamada M</u> , Ozasa K, Pazzaglia S, Roy L, Thierry-Chef I, Vathaire F, Benotmane MA, Cardis E.	Cognitive effects of low dose of ionizing radiation - Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies	Environ Int	147	106295	2021

71	Tatsukawa Y, Cordova KA,_ <u>Yamada M</u> , Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sposto R, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M.	Incidence of diabetes in the atomic bomb survivors: 1969-2015	J Clin Endocrinol Metab		doi: 10.1210 /clinem/ dgab902	2021
72	Takahashi S, Tanno K, Yonekura Y, Ohsawa M, Kuribayashi T, Ishibashi Y, Omama S, Tanaka F, Onoda T, <u>Sakata K</u> , Koshiyama M, Itai K, Okayama A.	Low educational level increases functional disability risk subsequent to heart failure in Japan: On behalf of the Iwate KENCO study group	PLoS One	16(6)	e025301 7	2021
73	Kikuchi Y, Tanaka F, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, <u>Sakata K</u> , Omama S, Ogasawara K, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate- Kenco Study Group.	Utility of urinary albumin excretion as an index for stratifying the residual cardiovascular risk in patients undergoing antihypertensive agents treatment	J Hypertens	39(12)	2431- 2438	2021

74	Tanno K, Yonekura Y, Okuda N, Kuribayashi T, Yabe E, Tsubota-Utsugi M, Omama S, Onoda T, Ohsawa M, Ogasawara K, Tanaka F, Asahi K, Itabashi R, Ito S, Ishigaki Y, Takahashi F, Koshiyama M, Sasaki R, Fujimaki D, Takanashi N, Takusari E, <u>Sakata K</u> , Okayama A.	Association between milk intake and incident stroke among Japanese community dwellers: The Iwate-KENCO Study	Nutrients	13(11)	3781	2021
75	Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, Kishida R, Ikeda A, Umesawa M, Renzhe C, Kubota Y, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Imano H, Sankai T, Okada T, Kitamura A, <u>Kiyama M</u> , Iso H.	Dietary intake of tocopherols and risk of incident disabling dementia	Sci Rep	11(1)	doi: 10.1038/s41598-021-95671-7	2021
76	Li Y, Cui R, Liu K, Eshak ES, Cui M, Dong J, Imano H, Muraki I, <u>Kiyama M</u> , Kitamura A, Okada T, Yamagishi K, Umesawa M, Ohira T, Iso H; CIRCS investigators.	Relationship between Endothelial Dysfunction and Prevalence of Chronic Kidney Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	J Atheroscler Thromb	28(6)	doi: 10.5551/jat.56424	2021

77	Jinnouchi H, Matsudaira K, Kitamura A, Kakihana H, Oka H, Hayama-Terada M, Yamagishi K, <u>Kiyama M</u> , Iso H; CIRCS Investigators.	Effects of brief self- exercise education on the management of chronic low back pain: A community- based, randomized, parallel-group pragmatic trial	Mod Rheumatol	31(4)	doi: 10.1080 /143975 95.2020. 1823603	2021
78	Kakihana 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	31(11)	doi: 10.2188 /jea.JE2 0200135	2021
79	Chichibu H, Yamagishi K, Kishida R, Maruyama K, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Sankai T, Okada T, Kitamura A, <u>Kiyama M</u> , Iso H.	Seaweed Intake and Risk of Cardiovascular Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	J Atheroscler Thromb	28(12)	doi: 10.5551 /jat.613 90	2021

80	Iso H, Cui R, Takamoto I, <u>Kiyama M</u> , Saito I, Okamura T, Miyamoto Y, Higashiyama A, Kiyohara Y, Ninomiya T, Yamada M, Nakagawa H, Sakurai M, Shimabukuro M, Higa M, Shimamoto K, Saito S, Daimon M, Kayama T, Noda M, Ito S, Yokote K, Ito C, Nakao K, Yamauchi T, Kadowaki T.	Risk Classification for Metabolic Syndrome and the Incidence of Cardiovascular Disease in Japan With Low Prevalence of Obesity: A Pooled Analysis of 10 Prospective Cohort Studies	J Am Heart Assoc	10(23)	doi: 10.1161/JAHA.121.020760	2021
81	Kudo A, Kitamura A, Imano H, Cui R, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Muraki I, Hayama-Terada M, <u>Kiyama M</u> , Iso H; for CIRCS Investigators.	Salt taste perception and blood pressure levels in population-based samples: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	Br J Nutr	125(2)	doi: 10.1017/S000714520002640	2021
82	Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, Muraki I, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Imano H, Okada T, <u>Kiyama M</u> , Iso H.	Impact of Perceived Social Support on the Association Between Anger Expression and the Risk of Stroke: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	J Epidemiol	Online ahead of print.	doi: 10.2188/jea.JE2020060	2021

83	Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, <u>Ishikawa S.</u>	Hemoglobin concentration and the incidence of stroke in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study	J Epidemiol	32	125-130	2022
84	Izumida T, Nakamura Y, Sato Y, <u>Ishikawa S.</u>	The Association between Sleeping Pill Use and Metabolic Syndrome in an Apparently Healthy Population in Japan: JMS-II Cohort Study	J Epidemiol	32	145-150	2022
85	Sakamaki T, Kayaba K, Kotani K, Namekawa M, Hamaguchi T, Nakaya N, <u>Ishikawa S.</u>	Coffee consumption and mortality in Japan with 18 years of follow-up: the Jichi Medical School Cohort Study	Public Health	191	23-30	2021
86	Kojo T, Ae R, Kosami K, <u>Ishikawa S.</u> , Innami I.	Prevention paradox between stroke and multiple potential risk factors using data from a population-based cohort study	Preventive Medicine	153	106857	2021
87	Terabe M, Kitajima T, Ota A, <u>Yatsuya H.</u> , Iwata N.	Association between long-term alcohol consumption and insomnia symptoms in civil servants: Aichi Workers' Cohort Study. Workers' Cohort Study	Fujita Med J		doi: 10.20407/fmj.2021-015	2021
88	Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, et al.	Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study -JAPAN	J Epidemiol		doi: 10.2188/jea.JE20210128	2021

89	Eshak ES, Baba S, <u>Yatsuya H</u> , et al.	Work and Family Conflicts, Depression, and "Ikigai": A Mediation Analysis in a Cross-Cultural Study Between Japanese and Egyptian Civil Workers	J Epidemiol		doi: 10.2188 /jea.JE2 0210338	2021
90	大庭真梨, 鈴木智子, <u>村上義孝</u> . EPOCH-JAPAN 研究グループ.	循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法	日循協誌	57	35-41	2022

令和3年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業  
「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの  
開発及び臨床応用のための研究」

2021年度 総括・分担研究報告書

発行 2022年3月  
発行者 「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」班  
研究代表者 村上 義孝  
〒143-8540  
東京都大田区大森西 5-21-16  
東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野  
TEL:03-3762-4151

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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費補助金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・カムラ トモリ

## 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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<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"/>
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 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和3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 (所属部署・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
- 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月14日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月14日

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 實金清博

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大津 欣也

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 国立循環器病研究センター健診部  
(氏名・フリガナ) 小久保 喜弘 (コクボヨシヒロ)

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月18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 国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 上本 伸二

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山下 敏彦

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年 3月 15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3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) 辻 一郎 (ツジ イチロウ)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	東北大学	<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"/>
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 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□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 4年 1月 13日

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 享勉

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 25 日

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人 放射線影響研究所

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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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  
 (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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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 3 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 (所属部署・職名) 副所長兼循環器病予防検診部長  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井 良三

次の職員の令和 3 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 (所属部署・職名) 情報センター 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 門松 健治

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	名古屋大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。