

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の
個人リスク及び集団リスクの評価ツールの
開発と応用のための研究

令和5年度 総括・分担研究報告書
(令和 6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. 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの 評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006):2023年度総括報告 村上義孝、岡村智教、三浦克之	2
2. 個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討 村上義孝、岡村智教、二宮利治、大久保孝義、山岸良匡、玉腰暁子、小久保喜 弘、三浦克之、原田亜紀子、大西浩文、寶澤篤、櫻井勝、立川佳美、丹野高三、 清水悠路、石川鎮清、八谷寛、入江ふじこ、西連地利己、筒井杏奈	7
3. 国際的なデータ標準に基づくコホートデータ統合の取り組み 村上義孝、筒井杏奈	19
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) 山岸良匡、森川博司、入江ふじこ、西連地利己	28
2. 都市部地域住民における生活習慣病の評価ツールの開発と応用:吹田研究 小久保喜弘、加藤有花	33
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	40
4. 代謝疾患関連脂肪性肝疾患(MAFLD)と肝線維化:放射線影響研究所成人健康調査コホ ート 立川佳美、山田美智子	46
5. 端野・壮瞥町研究 大西浩文、小山雅之	53
6. JACC Study並びに筑西・神栖コホート研究 山岸良匡、玉腰暁子、村木功、木村尚史、木原朋未、山海知子、松村拓実、 寺村紗季、八重樫昭徳、佐藤蓮、郭帥	62

7. 大崎国保コホート、大崎コホート 2006、および宮城県コホート研究における進捗状況	
寶澤 篤、菅原 由美-----	72
8. 大迫コホート	
大久保孝義、山口哲史、佐藤倫広、野村恭子、中山晋吾-----	78
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 -----	86
10. 岩手県北地域コホート研究	
丹野高三、大澤正樹、栗林徹、坪田恵、高梨信之、高橋直美 -----	91
11. 秋田・大阪コホート研究	
清水悠路、高田碧、山岸良匡、青木鐘子 -----	100
12. 日本人一般住民における CKD による心血管リスクの性・年齢による違いの検討	
石川 鎮清、白石裕子-----	108
13. 愛知職域コホート	
八谷寛、李媛英、宋澤安、洪英在、Lin Jingyi、Saif-Ur-Rahman KM、Al-Shoaibi AAA、松永眞章、太田充彦、玉腰浩司 -----	116
14. 神戸研究受診者の追跡研究（神戸研究 NEXT）と鶴岡メタボローム研究における追跡調査	
岡村智教、平田あや、宮寄潤二、飯田美穂、土岐了大、枝川竣、原田成、武林亨 -----	124
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	132

はじめに

マイナポータルにおける特定健診情報の閲覧が現実化する中、個人および集団の健康情報の利活用法の整備と実装は喫緊の課題である。健康医療デジタルトランスフォーメーションが急速な勢いで進み、Personal Health Records に代表される個人の危険因子の経年推移・変動の情報を、公益性の観点から有効利用するためのスキームの模索が始まっている。一方で循環器疾患のリスク因子評価の分野に目を向けると、血圧や血圧検査値等の経年的な推移・変動の疾患発症・死亡への影響の研究が進められていることから、公衆衛生を視野にいった経時健診データの利活用法の開発に期待が寄せられている。

本研究は厚労科学研究として構築された EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)データベースを発展・拡充させて、日本人集団における科学的根拠に基づいたリスク評価や行動変容を効果的に促すツールの開発と実装を目指すものである。EPOCH-JAPAN は対面調査による精度の高い測定値、カルテ調査等に基づく正確なエンドポイント、長期間の高追跡率などの条件を満たした、質の高い 17 コホートのデータ統合によるデータベース（約 20 万人、15 年以上の追跡）研究である。本研究では EPOCH-JAPAN 研究グループの中から、経年的な危険因子の推移・変動の影響が検討できるコホートからデータ提供を受け、経時データの統合データベースを新たに作成・解析することを目的としている。国家レベルのエビデンス創出をしてきた EPOCH-JAPAN の統合データベースは国民を念頭においたものであり、現下の課題である Personal Health Records の利活用、さらには今後の NDB の解析方法に科学的なエビデンスを提供できる本研究課題は極めて重要といえる。

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さらに発展させ、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 6 年 3 月 31 日

令和5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

循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究 (23FA1006) : 2023 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

保健医療デジタルトランスフォーメーションの進展にともない、特定健診情報をマイナポータルで閲覧する体制整備が進む中、個人・集団の健康情報の利活用法の整備と実装は喫緊の課題である。循環器疾患のリスク因子評価でもベースライン測定値のみだけでなく、健康情報として蓄積された経年的なリスク因子の推移・変動が疾患発症・死亡にどう影響するかの研究が国内外で進んでいる。厚生労働科学研究として構築されたEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)データベースを発展・拡充させて、日本人集団における科学的根拠に基づいたリスク評価や行動変容を効果的に促すツールの開発と実装を目指すものである。3年研究計画の中の1年目である本年度は、EPOCH-JAPANのデータベース更新・拡張するために、分担研究者から新たにコホート研究データの提供をうけ、中央事務局にて統合データベースを作成した。その際、必要となる倫理審査等の手続きを完了した。また既存の統合データベースにはエンドポイントの種類として発症と死亡、疾患は循環器疾患のほか、糖尿病、COPDを新たに加えたので報告する。

その結果、(1)5つのコホート研究(久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者)から統合コホートデータベースを構築し、対象者数15,982人(男性:8,909、女性:7,073)、延観察人数83,453人(男性:44,974、女性:38,479)、一人あたりの測定回数は5.22回、ベースライン時の平均年齢は男性52.6歳(標準偏差:10.4歳)、女性58.2歳(標準偏差:12.7歳)、アウトカム(イベント)は発症・死亡で測定されており、CVD:948(男性:502、女性:446)、CHD:288(男性:198、女性:90)、脳卒中:562(男性:291、女性:271)であり、わが国最大級の長期観察コホートの経時データベースが完成した。(2)EPOCH-JAPAN循環器死亡データベース(対象者147,465人)に対し、糖尿病、COPDの調査項目を加える作業を行い、糖尿病については項目追加の作業を完了した。(3)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、各コホートから数多くの論文が公表され、統合研究・個別研究で総計64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
山岸 良匡	筑波大学医学医療系	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
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
大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
寶澤 篤	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	特任教授
立川 佳美	(公財)放射線影響研究所臨床研究部	副部長
丹野 高三	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座	教授
清水 悠路	大阪健康安全基盤研究所・公衆衛生部疫学解析研究課	課長
石川 鎮清	自治医科大学医学部情報センター	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

保健医療デジタルトランスフォーメーションの進展にともない、特定健診情報をマイナポータルで閲覧する体制整備が進む中、個人・集団の健康情報の利活用法の整備と実装は喫緊の課題である。循環器疾患のリスク因子評価でも、ベースライン測定値のみだけでなく、健康情報として蓄積された経年的なリスク因子の推移・変動が疾患発症・死亡にどう影響するかの研究が国内外で進んでいる。本研究は厚労科学研究として構築された EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan) データベースを発展・拡充させて、日本人集団における科学的根拠に基づいたリスク評価や行動変容を効果的に促すツールの開発と実装を目指すものである。世界的に評価が確立したコホート研究をベースにした長期的な経時データを用いる本研究の学術的な価値は高い。またその科学的成果は、蓄積された特定健診等の情報の利活用促進と国民への還元への先鞭をつけるものであり、社会・経済的インパクトは大きい。

EPOCH-JAPAN とは対面調査による精度の高い

測定値、カルテ調査等に基づく正確なエンドポイント、長期間の高追跡率などの条件を満たした、質の高い 17 コホート (久山町研究、吹田研究、NIPPON DATA 等) のデータ統合によるデータベース (約 20 万人、15 年以上の追跡) 研究である。National Data Base (NDB) のようなビッグデータは大規模である一方、健診や日常診療の測定項目に限定され、疾患コードで代用したエンドポイント、運用から日が浅く追跡期間が短いなど、エビデンス創出という点から未だ改善の余地がある。2023 年現在、患者集団に限定せず国民全体を念頭においた国家レベルのエビデンスを創出・発信できるのは EPOCH-JAPAN データベースのみである。現下の課題である Personal Health Records の利活用、さらには今後の NDB の解析方法に科学的なエビデンスを提供できる本研究課題は極めて重要といえる。

EPOCH-JAPAN データベースを拡充し、それを用いて特定健診や健康増進事業等の場で本人の行動変容を効果的に促す情報ツールの開発と実装ができる。危険因子や生活習慣要因の生活習慣病の長期的予測能の妥当性評価や、集団全体の発症

数及び死亡者数を予測できるツールの開発を通じ、次期国民健康づくり運動プラン等の評価資料の提供ができる。EPOCH-JAPANによる危険因子評価の手法を今後 NDB などのビッグデータを用いた予後予測ツール作成のモデルとすることで、エビデンスレベルの高いツール開発の道筋を切り拓くことが可能となる。

3年の研究計画の中の1年目である本年度は、EPOCH-JAPANのデータベース更新・拡張するために、分担研究者から新たにコホート研究データの提供をうけ中央事務局にて統合データベースを作成した。その際、必要となる倫理審査等の手続きを完了した。また既存の統合データベースにはエンドポイントの種類として発症と死亡、疾患は循環器疾患のほか、糖尿病、COPDを新たに加えたので報告する。

B. 研究方法

本研究は20FA1002「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」の後継研究班であり、これまでの研究成果やデータ、方向性を踏まえつつ、さらなる研究の継続により、質の高いコホート研究を運営する研究者が集った共同研究として実施される。研究期間内に1. 循環器疾患だけでなく、糖尿病、COPDをエンドポイントに加え、追跡期間を延長した新データベースの構築、2. 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・経時データ解析の継続、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、を順次行う。

研究代表者（村上）は研究全体を統括し、新統合データベースの構築と、心血管疾患、糖尿病等の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発を担当する。岡村は全体統括の補佐、および公衆衛生施策（特定健診や次期国民健康づくり運動プラン）、高血圧、動脈硬化性疾患予防、糖尿病等の診療ガイドラインへの研究成果の適用を検討する。データベースの管理は三浦、原田が滋賀医科大学にて行う。岡村、二宮、山岸、大久保、玉腰、竇澤、大西、櫻井、立川、小久保、丹野、

清水、石川、八谷はそれぞれのコホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等の意義についての検討を行う。また各コホートデータの提供を中央事務局に対して行い中央事務局で統合作業を実施する。糖尿病の専門家として糖尿病学会から大西、立川が、COPDについては最大要因である喫煙対策の専門家として公衆衛生学会から村上が、アルコール・アディクション医学会から岡村が本班に参画している。NDBとの連携可能性については岡村、三浦が担当する。

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5年度

EPOCH-JAPANのデータベース更新・拡張するために、分担研究者から新たにコホート研究データの提供をうけ中央事務局にて統合データベースを作成する。その際、必要な倫理審査等の手続きも行う。エンドポイントの種類として発症と死亡、疾患は循環器疾患のほか、糖尿病、COPDを新たに加える。既存データベースを試験的に解析して予備的な知見を得る。

令和6年度

新データベースをもとに、経時的データに基づいた特定健康診査・保健指導、健康増進事業等で本人の行動変容を促す効果的な情報ツールを開発する。また危険因子等の長期的な予測能の妥当性を評価する。データサイエンス思考によるライフコースデータベースの解析法を検討する。拡充したデータベースを用いて個々の健康課題の解決に資するエビデンスを創出する。

令和7年度

前年度に開発した行動変容を促す情報ツールの市町村や保険者における実装を検討する。危険因子等の長期的な予測能を考慮した、集団全体（保険者や市町村）の循環器疾患等の発症者数及び死亡者数を将来予測できるツールを開発する。国民健康づくり運動プランの目標達成状況の予測や各自自治体等でのアクションプラン等の改訂等の

ために必要な基礎資料を提供する。

C. 研究結果

(1) 個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討

EPOCH-JAPAN は主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデータを収集・統合し解析する、17 コホート研究で構成される共同研究プロジェクトである。参加するコホートはいずれも高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究であるが、本年度から新たな研究テーマとして経時データの統合プロジェクトが開始した。EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中で、曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けをし、IPD-meta analysis の手法を用い、データ収集と統合を行った。本年度は、上記の研究目的を実行するための統合データベースの設計を行うとともに、データベース構築に必要な事項の整理と分担研究者からのデータ受け入れの準備を行い、実際のデータベース構築を進めた。また前述した統合データベースを用い、個人のリスク因子の変動・変化の循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響を検討するためのデータ解析計画を立案した。

研究方法の詳細に示した方針に従い、統合データベースの設計を行った。設計に際しては、統合解析計画を参考に解析に必要な変数(項目)を整理した。その結果、必要事項として ID、健康診断日などソートに用いる変数のほか、ベースライン情報(調整要因)、経時測定項目、アウトカム、追跡期間情報に大別された。ベースライン情報として、性別、年齢、身長、体重、BMI、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、糖尿病の有無、脳心血管疾患既往、クレアチニン、eGFR があった。経時測定項目として、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL-C、Non-HDL、ヘモグロビン A1c、服薬状況一高血圧、服薬状況一脂質異常症、服薬状況一糖尿病があった。アウトカムは CVD(脳血管疾患)、CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の 5 つであった。追跡期間情報として、ベース

ライン調査年月日、観察終了年月日、死亡年月日、死亡までの期間、死亡フラグがあった。これら変数をまとめた表をもとに、経時データを有するコホートの各分担研究者に、データ提供に関するミーティングを 2023 年 10 月 17 日、20 日の 2 回実施した。その結果、本年度末までデータ提供されたコホート研究は 5 コホート(久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者)となった。

構築した経時コホートデータベースについて、基礎集計を実施した結果、対象者数 15,982 人(男性:8,909、女性:7,073)、延観察人数 83,453 人(男性:44,974、女性:38,479)となり、一人あたりの測定回数は 5.22 回となった。ベースライン時の平均年齢は男性 52.6 歳(標準偏差:10.4 歳)、女性 58.2 歳(標準偏差:12.7 歳)であった。アウトカム(イベント)は発症・死亡で測定されており、CVD:948(男性:502、女性:446)、CHD:288(男性:198、女性:90)、脳卒中:562(男性:291、女性:271)であった。

上記の統合データベースに合わせて、個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響検討を目的とした解析計画書を作成した。研究計画書にある項目は、1. 研究目的、2. 方法、3. 対象とする検査項目、4. アウトカム、5. データセット、6. 経時データで使用する指標、7. 使用する統計モデルと投入する項目、8. 層別因子、9. 調整変数の 9 項目となった。解析で注目する曝露変数として血圧(収縮期、拡張期)、脂質(総コレステロール、non-HDL コレステロール)、糖尿病(HbA1c)とした。

(2) 既存データベースによる COPD の解析

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターに収蔵の EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベース(対象者 147,465 人)を利用して、COPD、糖尿病を対象とした解析を実施する。同データベースに存在する死亡コード(ICD9、ICD10)を利用して、COPD のエンドポイントを示す変数を生成する準備を進めた。既に糖尿病は要因として整備を完了しており、データベース上で利用可能となっている。現在、EPOCH-JAPAN の 15 コホートの COPD を示す ICD コ

ードの確認作業を進めており、新規データベース構築を進めている。

(3) 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 64 本の論文が学術雑誌に公表された。

D. 考察

本年度は 3 年の研究計画の初年度であり、当初の目標をほぼ達成することができた。以下に考察を記す。

本年度は 3 年間研究班の初年度として、EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中で、曝露の複数回測定を実施しているコホート研究にデータ提供を呼びかけ、経時データの統合データベースの構築を進めた。その結果、5 コホートから総計 15982 人、CVD 発症・死亡 948 イベントのデータ提供があった。これは EPOCH-JAPAN の循環器死亡統合データベースの約 10%にあたり、次年度からの本格解析が大いに期待される。この統合データベース構築の作業と平行して、データベースを解析するための解析計画書を完成させた。解析計画書の元となる資料は前回村上班で用いた研究計画書となる。この研究計画書は EPOCH-JAPAN の構成メンバーで議論を重ねたものを元にしており、経時データ解析で主題となる、経時データの傾向・変動に着眼した解析内容となっている。次年度からこの解析計画書に基づいて本格的な解析が実行されるが、Personal Health Records の有効活用という側面から新しい主題が表れた場合も対応できるよう、引き続き検討を重ねていく予定である。既存の EPOCH-JAPAN 循環器統合データベースについては COPD、糖尿病に関する項目の新たな追加作業を進めた。糖尿病については完了、COPD についても進行中であり、次年度から始まる本格解析に向けての準備は進んでいるといえる。これま

で EPOCH-JAPAN 循環器統合データベースから国内外に対するエビデンス発信がなされ、わが国における公衆衛生施策ならびに臨床ガイドライン作成に多大な貢献をしてきた。項目が拡充された同データベースからも同様のエビデンス発信が大いに期待される。

E. 結論

EPOCH-JAPAN データベースを拡充し、それを用いて特定健診や健康増進事業等の場で本人の行動変容を効果的に促す情報ツールの開発と実装を目的とした本班の初年度として、5 つのコホート研究 (久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者) から統合コホートデータベースを構築し、わが国最大級の経時データの長期観察コホートデータベースを完成させた。また EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースに対し、糖尿病、COPD の調査項目を加える作業を行い、糖尿病については項目追加の作業を完了した。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を進め、研究成果を学術雑誌に公表した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため、個別の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。

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

厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
 分担研究報告書

個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討

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
分担研究者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
分担研究者	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
分担研究者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
分担研究者	山岸良匡	筑波大学医学医療系社会健康医学
分担研究者	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学教室
分担研究者	小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部
分担研究者	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
分担研究者	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
分担研究者	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
分担研究者	寶澤篤	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学専攻公衆衛生学分野
分担研究者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学
分担研究者	立川佳美	(公財)放射線影響研究所臨床研究部
分担研究者	丹野高三	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
分担研究者	清水悠路	大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課
分担研究者	石川鎮清	自治医科大学情報センター
分担研究者	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
研究協力者	入江ふじこ	茨城県土浦保健所
研究協力者	西連地利己	獨協医科大学看護学部看護医科学(基礎)領域
研究協力者	筒井杏奈	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

研究要旨

EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan) は主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデータを収集・統合し解析する、17コホート研究で構成される共同研究プロジェクトである。参加するコホートはいずれも高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究であるが、本年度から新たな研究テーマとして経時データの統合プロジェクトが開始した。EPOCH-JAPANの構成メンバーの中で、コホート研究で曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けをし、IPD-meta analysisの手法を用い、データ収集と統合を行った。その結果、ベースライン情報、経時測定情報、アウトカムを含む、対象者数15,982人(男性：8,909、女性：7,073)、延観察人数83,453人(男性：44,974、女性：38,479)となり、一人あたりの測定回数は5.22回の統合データベースが完成した。またこの統合データベースに合わせて、個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討を目的とした解析計画書が完成した。

A. 研究目的

EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular

Prevention from Observational Cohorts in Japan) は

主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデ

ータを収集・統合し解析する共同研究プロジェクトである。EPOCH-JAPANは17のコホート研究で構成され共同研究であり、参加するコホートはいずれも高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究である。IPD meta-analysis (Individual participants data Meta-analysis:個人レベルのデータによるメタアナリシス)という研究手法を用い、EPOCH-JAPANから公衆衛生政策と臨床診療ガイドラインの双方に資する科学的なエビデンスをこれまで提供してきた。本年度から新たな研究テーマとして、経時データの統合プロジェクトが開始された。このプロジェクトはEPOCH-JAPANの構成メンバーの中で、コホート研究で曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けをし、それらコホートの経時データおよびエンドポイント情報を今までの研究と同様、IPD-meta analysisの手法を用い、データ収集と統合を行い、健康・発症・死亡の全プロセスが解析できる新しい統合データベースを構築するものである。

本年度は、上記の研究目的を実行するための統合データベースの設計を行うとともに、データベース構築に必要な事項の整理と分担研究者からのデータ受け入れの準備を行い、実際のデータベース構築を進めた。また前述した統合データベースを用い、個人のリスク因子の変動・変化の循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響を検討するためのデータ解析計画を立案したので、報告する。

B. 研究方法

班会議等で、前回村上班の研究活動および成果を総括し課題について検討した結果、経年的なリスク因子の疾患への影響を包括的・機動的に検討可能なデータベースの必要性が指摘された。また分担研究者から個別解析された結果をまとめメタアナリシスの手法で統合する集成的方法(Aggregated Approach)の限界や、分担研究者の個別データを統合したデータベースを作成し、

そのデータベースを解析するIPD-Meta analysisの必要性などが指摘された。個人レベルのデータに基づく統合データベースの解析の利点として、共通の定義・コード・変数のカットポイントが使用可能、同一の変数を用いた調整が可能、特定のサブグループの効果が推定可能、サブグループ解析の検出力の増加、論文で評価できなかった課題に対応可能、などがあげられた。以上より、経時データをもつコホートの分担研究者から個人レベルのデータの提供をうけ、中央事務局において共通コードを用いてデータを統合する手法が採択された。データ統合に関しては、分担研究報告書「国際的なデータ標準に基づくコホートデータ統合の取り組み」にその詳細を示した。

個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響を検討するため、研究事務局にてデータ解析の解析計画書の作成をおこなった。データ解析の解析計画書の作成にあたっては、前回村上班で実施した方法を参考にしつつ、前述した経時データの統合コホートデータにあうよう、作成をすすめた。

(倫理面への配慮)

本研究の計画は、東邦大学医学部倫理委員会から2023年7月31日に倫理委員会承認(A23053)および2023年11月9日に研究機関追加の計画変更に対する倫理委員会承認(A23075_A23053)を得た。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

研究方法の詳細に示した方針に従い、統合データベースの設計を行った。設計に際しては、統合解析計画を参考に解析に必要な変数(項目)を表1-1から表1-4に示すように整理した。必要事項として、ID、健康診断

日などソートに用いる変数のほか、ベースライン情報（調整要因）、経時測定項目、アウトカム、追跡期間情報に大別された。表 1-1 に示すようにベースライン情報として、性別、年齢、身長、体重、BMI、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、飲酒（非飲酒、禁酒、現在飲酒）、糖尿病の有無、脳心血管疾患既往、クレアチニン、eGFR があつた。表 1-2 に示すように経時測定項目として、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL-C、Non-HDL、ヘモグロビン A1c、服薬状況—高血圧、服薬状況—脂質異常症、服薬状況—糖尿病があつた。表 1-3 に示すようにアウトカムは CVD（脳血管疾患）、CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の 5 つであつた。追跡期間情報として、ベースライン調査年月日、観察終了年月日、死亡年月日、死亡までの期間、死亡フラグがあつた。その他、提供データに含まれる変数は表 1-4 に示した。この変数表をもとに経時データを有するコホートの各分担研究者に、データ提供に関するミーティングを 2023 年 10 月 17 日、20 日の 2 回実施した。その結果、本年度末までデータ提供されたコホート研究は 5 コホート（久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者）となつた。

表 2 に経時コホートデータベースの基礎集計の結果を示す。対象者数 15,982 人(男性：8,909、女性：7,073)、延観察人数 83,453 人(男性：44,974、女性：38,479)となり、一人あたりの測定回数は 5.22 回となつた。ベースライン時の平均年齢は男性 52.6 歳（標準偏差:10.4 歳）、女性 58.2 歳（標準偏差:12.7 歳）であつた。アウトカム(イベント)は発症・死亡で測定されており、CVD: 948(男性: 502、女性:446)、CHD: 288(男性: 198、女性:90)、脳卒中: 562(男性: 291、女性:271)であつた。

付録に、個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響検討を目的とした解析計画書を示した。研

究計画書にある項目は、1.研究目的、2.方法、3.対象とする検査項目、4.アウトカム、5.データセット、6.経時データで使用する指標、7.使用する統計モデルと投入する項目、8.層別因子、9.調整変数の 9 項目となつた。解析で注目する曝露変数として血圧(収縮期、拡張期)、脂質(総コレステロール、non-HDL コレステロール)、糖尿病(HbA1c)とした。

D. 考察

本年度は 3 年間研究班の初年度として、EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中で、曝露の複数回測定を実施しているコホート研究にデータ提供を呼びかけ、経時データの統合データベースの構築を進めた。また構築された統合データベースを解析するための解析計画書を作成し、次年度の本格的なデータ解析の準備を進めた。その結果、5 コホートから総計 15982 人、CVD 発症・死亡 948 イベントのデータ提供があつた。これは EPOCH-JAPAN の循環器死亡統合データベースの約 10%にあたり、次年度からの本格解析が大いに期待される。

本年度は前述の統合データベース構築に加え、そのデータベースに対する解析計画書を完成させた。解析計画書の元となる資料は前回村上上班で用いた研究計画書となる。この研究計画書は EPOCH-JAPAN の構成メンバーで議論を重ねたものを元にしており、経時データ解析で主題となる、経時データの傾向・変動に着眼した解析内容となっている。次年度からこの解析計画書に基づいて本格的な解析が実行されるが、Personal Health Records の有効活用という側面から新しい主題が表れた場合も対応できるよう、引き続き検討を重ねていく予定である。

E. 結論

EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中から、曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けし、経時データ収集と統合を行い、健康・発症・死亡の全プロセスが解析できる新しい

統合データベースを構築した。また上記の統合データベースを解析する計画書の作成も行い、次年度の本格解析に向けた準備を完成させた。

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

表 1-1 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書（ベースライン情報）

大項目	小項目	ラベル名 (BL) には "Baseline" を付与	Type	Len	Format	変数名 (BL)	変数名 (経時)	共通仕様または説明	
IDなど		Study Identifier	C	10		STUDYID	STUDYID	管理番号+コホート名	
	ID、健康診断日など ソートに用いる変数	Unique Subject Identifier	C	21		USUBJID	USUBJID	=catx(" ", STUDYID, SUBJID) 例: I2RERF/0000 I	
		Subject Identifier for the Study	C	10		SUBJID	SUBJID	各コホート内のID	
		Study Date of Examination (健診日)	C			YYMMDD10.	EXDTC	EDAT - STARTDT.If EDAT >= STARTDT then +1。ペー スライン日からの経過日数	
		Study Day of Examination	N				EXDY		
データ提供依頼に含まれる項目									
ベースライン情報 (調整要因)	性別	Sex	C	1		SEX	SEX	M / F	
	年齢	Sex (N)	N			SEXN	SEXN	1 / 2. IFN(SEX="M", 1, IFN(SEX="F", 2,));	
	身長	Age (Years)	N			BLAGE	AGE		
	体重	Height (cm)	N			BLHEIGHT	HEIGHT		
	BMI	Weight (kg)	N			BLWEIGHT	WEIGHT		
	喫煙 (非喫煙、禁煙、現在喫煙)	BMI (kg/m ²)	N			BLBMI	BMI		
	飲酒 (非飲酒、禁酒、現在飲酒)	Smoking	Smoking	C	7		SMOKE	NEVER / FORMER / CURRENT 1 / 2 / 3.	
		Smoking (N)	Smoking (N)	N			SMOKEN	SMOKEN	IFN(SMOKE="NEVER", 1, IFN(SMOKE="FORMER", 2, IFN(SMOKE="CURRENT", 3,));
		Alcohol	Alcohol	C	7		ALCOHOL	NEVER / FORMER / CURRENT	
	糖尿病の有無	Alcohol (N)	Alcohol (N)	N			ALCOHOLN	1 / 2 / 3. SMOKENと同じ導出方法	
		Medical history - Diabetes	Medical history - Diabetes	C	1		MHDM	Y / N	
	脳心血管疾患既往 クレアチニン 酵素法またはヤッフエ法	Medical history - Cerebrovascular disorder	Medical history - Cerebrovascular disorder	C	1		MHCVD	Y / N	
		Creatinine (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	N	8		BLCREAT	CREAT	
	eGFR	Glomerular Filtration Rate, Estimated (mL/min/1.73 m ²)	Glomerular Filtration Rate, Estimated (mL/min/1.73 m ²)	N			BLGFR	GFR	if CREAT ne . and SEX ne "" then 194 * CREAT (-1.094) * AGE ** (-0.287) * ifn(SEX="M", 1, 0.739) + / 酵素法の時のみ * / +0.2 ※ ベースラインは各変数名にBLを付与、クレアチニンが酵素法 の時は0.2を追加する

表 1-2 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書（経時測定項目）

経時測定項目(曝露要因) (注：測定間隔が2年に一度の場合は、3回分(6年間)とする) Idは Time windows を 5年間としたときの5年(回)分のID	収縮期血圧	Systolic Blood Pressure (mmHg)	N		BLSYBP	SYSBP	● 日本人のGFR推算法 $eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times [\text{Cr}]^{-1.094} \times [\text{Age}]^{-0.957}$ (女性は $\times 0.739$)
拡張期血圧		Diastolic Blood Pressure (mmHg)	N		BLDIABP	DIABP	
総コレステロール		Total Cholesterol (mg/dL)	N		BLCHOL	CHOL	
HDL-C		HDL Cholesterol (mg/dL)	N		BLHDL	HDL	提供データ依頼より追加
Non-HDL		Non-HDL Cholesterol (mg/dL)	N		BLNONHDL	NONHDL	
ヘモグロビンA1c		Hemoglobin A1c (%)	N		BLHBA1C	HBA1C	JDS値
服薬状況－高血圧		Concomitant Medications - Hypertension	C	I	BLCMHT	CMHT	Y / N
服薬状況－脂質異常症		Concomitant Medications - Dyslipidemia	C	I	BLCMDL	CMDL	Y / N
服薬状況－糖尿病		Concomitant Medications - Diabetes	C	I	BLCMDM	CMDM	Y / N

表 1-3 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書 (アウトカム)

アウトカム 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。	CVD 脳血管疾患	Event - Cerebrovascular disorder	C	I	YYMMDD IO.	EVENTCVD	Y / N. IF(CVDDT ne . , "Y", "N")
		Date of Cerebrovascular disorder	N		YYMMDD IO.	CVDDT	
		Time-to-Cerebrovascular disorder (days)	N			CVDTT	if CVDDT ne . then CVDDT-STARTDT
		Event - Coronary heart disease	C	I		EVNTCHD	Y / N. IF(CHDDT ne . , "Y", "N")
		Date of Coronary heart disease	N		YYMMDD IO.	CHDDT	
		Time-to-Coronary heart disease (days)	N			CHDTT	if CHDDT ne . then CHDDT-STARTDT
		Event - Stroke	C	I		EVNTST	Y / N. IF(STDT ne . , "Y", "N")
		Date of Stroke	N		YYMMDD IO.	STDT	
		Time-to-Stroke (days)	N			STTT	if STRDT ne . then STDT-STARTDT
		Event - Cerebral infarction	C	I		EVNTCI	Y / N. IF(CIDT ne . , "Y", "N")
		Time-to-Cerebral infarction	N		YYMMDD IO.	CIDT	
		Duration of Cerebral infarction (days)	N			CITT	if CIDT ne . then CIDT-STARTDT
		Event - Intracerebral hemorrhage	C	I		EVNTICH	Y / N. IF(ICHDT ne . , "Y", "N")
		Date of Intracerebral hemorrhage	N		YYMMDD IO.	ICHDT	
		Time-to-Intracerebral hemorrhage (days)	N			ICHTT	if ICHDT ne . then ICHDT-STARTDT
		Time-to-Event Origin Date for Subject	N		YYMMDD IO.	STARTDT	
		Date Last Known Alive	N		YYMMDD IO.	LSTALVDT	死亡日または最終健診日
		Date of Death	N		YYMMDD IO.	DTHDT	
		Time-to-Death (days)	N			DTHTT	=DTHDT-STARTDT
		Subject Death Flag	C	I		DTHFL	
		ベースライン調査年月日					
		観察終了年月日					
		死亡年月日					
		死亡までの期間					
		死亡フラグ					

表 1-4 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書 (その他)

他、提供データに含まれた変数									
Visit	1993-1998年の受診回数	Number of visits	N					VISITT	
喫煙	喫煙本数	Number of cigarettes smoked	N					TABACCO	
	喫煙本数	Number of cigarettes smoked (Units)	C	10				TOBACCOU	
他の検査値	血糖	Glucose (mg/dL)	N					BLGLUC	GLUC
	ヘモグロビン	Hemoglobin	N					BLHGB	HGB
	アルブミン	Albumin (mg/dL)	N					BLALB	ALB
	AST(GOT)	Aspartate Aminotransferase (U/L)	N					BLAST	AST
	ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase (U/L)	N					BLALT	ALT
	γGTP	Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	N					BLGGT	GGT
	TG	Triglycerides (mg/dL)	N					BLTRIG	TRIG
	尿酸	Urate (mg/dL)	N					BLURATE	URATE
	脂質異常症の既往	Medical history - Dyslipidemia	C	1				MHDL	
	高血圧の既往	Medical history - Hypertension	C	1				MHHT	
他のベースライン情報 (既往歴)	心筋梗塞の既往	Medical history - Myocardial infarction	C	1				MHMI	
	狭心症の既往	Medical history - Angina pectoris	C	1				MHAP	
	脳卒中の既往	Medical history - Stroke	C	1				MHST	
	悪性腫瘍の既往	Medical history - Malignant tumor	C	1				MHMT	
	死因	Cause of Death	C	10				DTHCAUS	
	ICD revision	ICD revision	N					ICD	
他、死亡情報など	死亡時年齢	Age at Death	N					AGEDTH	
	meal_time	Meal time (hh:mm)	N			time5.		MLTM	MLTM
	ベースライン時	Baseline Flag	C	1				BLFL	Y / missing
	DM解析繰り返し戻しデータ	DM analysis Flag	C	1				DMFL	Y / missing
他のフラグ	bp and bmi 解析予備データ	BP and BMI analysis Flag	C	1				BPBMIFL	Y / missing

表2 経時コホートデータベースにおける基礎集計

コホート		A		B		C		D		E		合計	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
性別													
対象者数	人数	649	1118	608	1193	3787	2078	983	2021	2882	663	8909	7073
	延観察人数	2696	4857	2688	5446	14670	8221	7628	15977	17292	3978	44974	38479
	測定回数平均	4.2	4.3	4.4	4.6	3.9	4.0	7.8	7.9	6.0	6.0	5.0	5.4
ベースライン情報													
Age (Years)	N	649	1118	608	1193	3787	2078	983	2021	2882	663	8909	7073
	Mean, SD	65.0, 10.9	63.7, 11.7	61.5, 11.8	60.5, 10.3	48.0, 7.3	47.4, 7.3	64.4, 9.7	68.2, 9.3	50.0, 6.8	48.1, 6.7	52.6, 10.4	58.2, 12.7
	Min, Max	41, 92	41, 96	37, 95	37, 90	35, 71	35, 68	49, 89	49, 89	36, 65	37, 63	35, 95	35, 96
Baseline BMI (kg/m ²)	N	647	1113	608	1193	3785	2072	983	2020	2882	663	8905	7061
	Mean, SD	23.01, 3.07	22.97, 3.45	23.16, 2.93	23.65, 3.33	23.36, 2.83	22.56, 3.37	22.71, 3.03	23.13, 3.68	23.27, 2.80	21.63, 3.06	23.22, 2.88	22.88, 3.48
	Min, Max	14.2, 32.5	14.8, 37.0	16.4, 38.3	15.2, 38.7	14.7, 35.7	13.6, 42.9	13.9, 32.5	13.6, 42.7	15.2, 38.8	13.6, 36.2	13.9, 38.8	13.6, 42.9
Smoking	Non-smoker	158 (24.3)	1038 (92.8)	315 (51.8)	1166 (97.7)	1322 (34.9)	1972 (94.9)	155 (15.8)	1718 (85.0)	1203 (41.7)	603 (91.0)	3153 (35.4)	6497 (91.9)
	Ex-smoker	245 (37.8)	30 (2.7)	-	-	415 (11.0)	19 (0.9)	394 (40.1)	99 (4.9)	885 (30.7)	28 (4.2)	1939 (21.8)	176 (2.5)
	Smoker	246 (37.9)	50 (4.5)	293 (48.2)	27 (2.3)	2050 (54.1)	87 (4.2)	429 (43.6)	185 (9.2)	794 (27.6)	32 (4.8)	3812 (42.8)	381 (5.4)
	Missing	-	-	-	-	-	-	5 (0.5)	19 (0.9)	-	-	5 (0.1)	19 (0.3)
Alcohol	Non-drinker	191 (29.4)	913 (81.7)	199 (32.7)	1035 (86.8)	1047 (27.6)	1658 (79.8)	105 (10.7)	1085 (53.7)	589 (20.4)	327 (49.3)	2131 (23.9)	5018 (70.9)
	Ex-drinker	35 (5.4)	12 (1.1)	-	-	-	-	36 (3.7)	27 (1.3)	-	-	71 (0.8)	39 (0.6)
	Drinker	423 (65.2)	193 (17.3)	409 (67.3)	158 (13.2)	2730 (72.1)	409 (19.7)	815 (82.9)	816 (40.4)	2293 (79.6)	336 (50.7)	6670 (74.9)	1912 (27.0)
	Missing	-	-	-	-	10 (0.3)	11 (0.5)	27 (2.7)	93 (4.6)	-	-	37 (0.4)	104 (1.5)
Medical history - Diabetes	Yes	56 (8.6)	60 (5.4)	36 (5.9)	74 (6.2)	254 (6.7)	76 (3.7)	172 (17.5)	246 (12.2)	168 (5.8)	16 (2.4)	686 (7.7)	472 (6.7)
	No	593 (91.4)	1056 (94.5)	400 (65.8)	879 (73.7)	3533 (93.3)	2002 (96.3)	811 (82.5)	1775 (87.8)	2714 (94.2)	647 (97.6)	8051 (90.4)	6359 (89.9)
	Missing	-	2 (0.2)	172 (28.3)	240 (20.1)	-	-	-	-	-	-	172 (1.9)	242 (3.4)
Medical history - Cerebrovascular disorder	Yes	-	-	10 (1.6)	12 (1.0)	6 (0.2)	1 (0.0)	118 (12.0)	234 (11.6)	-	-	134 (1.5)	247 (3.5)
	No	-	-	430 (70.7)	946 (79.3)	3781 (99.8)	2077 (100.0)	865 (88.0)	1787 (88.4)	-	-	5076 (57.0)	4810 (68.0)
	Missing	649 (100.0)	1118 (100.0)	168 (27.6)	235 (19.7)	-	-	-	-	2882 (100.0)	663 (100.0)	7699 (86.1)	2016 (28.5)
Baseline Glomerular Filtration Rate, Estimated (mL/min/1.73 m ²)	N	649	1118	406	797	3783	2076	983	2021	1385	260	3296	6272
	Mean, SD	55.54, 9.41	52.78, 8.78	75.05, 16.41	99.63, 20.10	75.00, 10.27	76.94, 9.49	67.04, 18.11	64.57, 19.78	79.48, 15.66	85.93, 20.51	73.03, 14.59	71.90, 20.86
	Min, Max	9.6, 93.8	11.5, 112.3	10.0, 133.1	46.9, 171.2	2.6, 109.0	3.4, 102.6	4.5, 168.4	3.8, 173.3	4.5, 136.5	34.3, 180.8	2.6, 168.4	3.4, 180.8
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)	N	649	1118	608	1193	3786	2077	983	2021	2882	661	8908	7070
	Mean, SD	135.9, 20.6	134.8, 23.1	132.8, 15.7	129.2, 16.7	124.4, 14.7	120.2, 15.5	134.6, 20.1	134.1, 21.1	125.9, 15.0	119.0, 15.6	127.4, 16.6	127.9, 19.9
	Min, Max	89, 231	83, 231	83, 204	90, 187	80, 196	88, 216	88, 228	80, 240	80, 205	79, 180	80, 231	79, 240
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)	N	649	1118	608	1193	3786	2077	983	2021	2882	661	8908	7070
	Mean, SD	79.6, 10.8	76.3, 10.7	75.4, 9.5	73.0, 9.6	78.0, 10.4	73.9, 10.3	82.0, 11.5	79.1, 11.0	79.3, 11.3	73.2, 10.7	78.8, 10.9	75.5, 10.8
	Min, Max	51, 127	42, 121	48, 110	43, 109	46, 120	40, 120	46, 134	40, 122	44, 129	44, 107	44, 134	40, 122
Baseline Total Cholesterol (mg/dL)	N	649	1118	608	1193	3783	2076	983	2021	2882	663	8905	7071
	Mean, SD	192.7, 33.1	213.7, 34.4	190.2, 33.8	208.7, 34.4	203.0, 33.1	207.1, 34.3	200.1, 33.6	219.8, 36.5	208.4, 32.2	208.7, 34.2	202.8, 33.3	212.2, 35.4
	Min, Max	87, 328	102, 371	85, 310	104, 335	76, 413	118, 339	92, 300	107, 409	103, 383	110, 363	76, 413	102, 409
Baseline Non-HDL Cholesterol (mg/dL)	N	649	1118	608	1193	3769	2060	983	2019	2882	663	8891	7053
	Mean, SD	138.4, 33.7	152.1, 34.4	141.7, 33.9	156.4, 34.0	148.8, 33.7	144.4, 34.3	149.7, 34.2	162.9, 37.9	149.6, 33.7	137.2, 34.8	147.9, 33.9	152.3, 36.4
	Min, Max	28, 256	53, 313	56, 271	53, 292	47, 368	57, 282	51, 256	56, 358	49, 354	61, 293	28, 368	53, 358
Baseline Hemoglobin A1C (%)	N	649	1116	-	-	3783	2076	983	2018	1454	263	6869	5473
	Mean, SD	5.66, 0.80	5.64, 0.69	-	-	5.49, 0.68	5.43, 0.56	6.10, 1.25	6.00, 1.24	5.29, 0.62	5.21, 0.48	5.55, 0.83	5.67, 0.93
	Min, Max	4.3, 11.1	3.6, 11.7	-	-	3.7, 12.1	3.8, 11.9	3.9, 14.0	3.0, 15.9	3.3, 14.3	3.0, 8.6	3.3, 14.3	3.0, 15.9
Baseline Concomitant Medications - Hypertension	Yes	141 (21.7)	242 (21.6)	70 (11.5)	172 (14.4)	228 (6.0)	78 (3.8)	218 (22.2)	511 (25.3)	351 (12.2)	32 (4.8)	1008 (11.3)	1035 (14.6)
	No	507 (78.1)	874 (78.2)	370 (60.9)	786 (65.9)	3559 (94.0)	2000 (96.2)	765 (77.8)	1510 (74.7)	2531 (87.8)	631 (95.2)	7732 (86.8)	5801 (82.0)
	Missing	1 (0.2)	2 (0.2)	168 (27.6)	235 (19.7)	-	-	-	-	-	-	169 (1.9)	237 (3.4)
Baseline Concomitant Medications - Dyslipidemia	Yes	52 (8.0)	137 (12.3)	-	-	95 (2.5)	52 (2.5)	35 (3.6)	200 (9.9)	119 (4.1)	21 (3.2)	301 (3.4)	410 (5.8)
	No	593 (91.4)	978 (87.5)	-	-	3692 (97.5)	2026 (97.5)	948 (96.4)	1821 (90.1)	2763 (95.9)	642 (96.8)	7996 (89.8)	5467 (77.3)
	Missing	4 (0.6)	3 (0.3)	608 (100.0)	1193 (100.0)	-	-	-	-	-	-	612 (6.9)	1196 (16.9)
Baseline Concomitant Medications - Diabetes	Yes	34 (5.2)	34 (3.0)	-	-	38 (1.0)	9 (0.4)	68 (6.9)	142 (7.0)	93 (3.2)	8 (1.2)	233 (2.6)	193 (2.7)
	No	615 (94.8)	1083 (96.9)	-	-	3749 (99.0)	2069 (99.6)	915 (93.1)	1879 (93.0)	2789 (96.8)	655 (98.8)	8068 (90.6)	5686 (80.4)
	Missing	-	1 (0.1)	608 (100.0)	1193 (100.0)	-	-	-	-	-	-	608 (6.8)	1194 (16.9)
アウトカム [a]													
Event - Cerebrovascular disorder	Yes	73 (11.2)	56 (5.0)	65 (10.7)	48 (4.0)	143 (3.8)	26 (1.3)	123 (12.5)	309 (15.3)	98 (3.4)	7 (1.1)	502 (5.6)	446 (6.3)
	No	576 (88.8)	1062 (95.0)	543 (89.3)	1145 (96.0)	3644 (96.2)	2052 (98.7)	860 (87.5)	1712 (84.7)	2784 (96.6)	656 (98.9)	8407 (94.4)	6627 (93.7)
Event - Coronary heart disease	Yes	37 (5.7)	15 (1.3)	14 (2.3)	8 (0.7)	59 (1.6)	4 (0.2)	28 (2.8)	59 (2.9)	60 (2.1)	4 (0.6)	198 (2.2)	90 (1.3)
	No	612 (94.3)	1103 (98.7)	594 (97.7)	1185 (99.3)	3728 (98.4)	2074 (99.8)	955 (97.2)	1962 (97.1)	2822 (97.9)	659 (99.4)	8711 (97.8)	6983 (98.7)
Event - Stroke	Yes	41 (6.3)	42 (3.8)	88 (14.5)	107 (9.0)	72 (1.9)	22 (1.1)	47 (4.8)	97 (4.8)	43 (1.5)	3 (0.5)	291 (3.3)	271 (3.8)
	No	608 (93.7)	1076 (96.2)	520 (85.5)	1086 (91.0)	3715 (98.1)	2056 (98.9)	936 (95.2)	1924 (95.2)	2839 (98.5)	660 (99.5)	8618 (96.7)	6802 (96.2)
Event - Cerebral infarction	Yes	30 (4.6)	29 (2.6)	68 (11.2)	72 (6.0)	38 (1.0)	9 (0.4)	26 (2.6)	49 (2.4)	23 (0.8)	0	185 (2.1)	159 (2.2)
	No	619 (95.4)	1089 (97.4)	540 (88.8)	1121 (94.0)	3749 (99.0)	2069 (99.6)	957 (97.4)	1972 (97.4)	2859 (99.2)	663 (100.0)	8724 (97.9)	6914 (97.8)
Event - Intracerebral hemorrhage	Yes	11 (1.7)	13 (1.2)	18 (3.0)	34 (2.8)	27 (0.7)	5 (0.2)	18 (1.8)	30 (1.5)	4 (0.1)	0	78 (0.9)	82 (1.2)
	No	638 (98.3)	1105 (98.8)	590 (97.0)	1159 (97.2)	3760 (99.3)	2073 (99.8)	965 (98.2)	1991 (98.5)	2878 (99.9)	663 (100.0)	8831 (99.1)	6991 (98.8)

1. 研究目的

複数回測定された曝露要因の情報を用いて、曝露・疾患発生との関連を検討することにより、従来のベースライン時の曝露要因の情報のみに基づいた結果との相違を検討し、Personal Health Records に代表される、曝露の頻回測定のもつ有用性に関するエビデンスを得ることを目的とする。

2. 方法

対象とする検査項目の頻回測定値により作成された指標（例：5年間の平均値・標準偏差、変化の傾き）とアウトカムとの関連を示すハザード比を、調整要因で調整したもとの検討する。

3. 対象とする検査項目

血圧、脂質、糖尿病を検討対象とし、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循環器疾患（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通常に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。追跡期間の下限・上限はない。

6. 経時データで使用する指標

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、④5年間の傾き、Window 内の最終年の検査値(以下⑤1年値)の5つを取り扱う。なお、①5年平均、②SD、③最大値、④5年間の傾きについては、5年間の window 期間の中で3回以上の測定の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。

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1：⑤1年値+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

モデル5：④5年間の傾き+①5年平均（連続量）+調整変数

上記の統計モデル1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	○	○	○	○	○
モデル 5	○	○	○	○	○

SBP ; 収縮期血圧、DBP ; 拡張期血圧.

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1年値の比較 : モデル 1 vs モデル 2

テーマ 2 : 最大値と1年値の比較 : 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

テーマ 4 : 検査値の増減の影響 : モデル 5 vs モデル 2

8. 層別因子

経時データ解析は、性別・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、1年値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。
- ・1年値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する。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/m²)、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する。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/m²)、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/m²)、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/m²)、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/m²)、eGFR、高血圧あり・なしとする。

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し、他を治療なしとする。

*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:10 mg/dL、調整変数:1 mg/dL とする。

*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。

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」

2023年度分担研究報告書

国際的なデータ標準に基づくコホートデータ統合の取り組み

研究協力者 筒井杏奈 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野・助教
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

本年度から開始したコホートデータの経時データの統合プロジェクトにおいて、臨床研究におけるデータベース構築の標準であるCDISC標準の取り決めを可能な限り活用しながら、質の高い統合データベースを効率的に作成した。実際に5コホートのデータを統合することで、CDISC標準を用いたデータ統合のポイントと問題点についてまとめた。その結果、CDISC標準群のうち、Analysis Data Model (ADaM) やCDISC Controlled Terminology等の一部が部分的に活用可能であることが明らかとなった。作成したデータベースを用い、予備的解析を行い、データ解析の実行可能性を示した。

A. 研究目的

EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan) は主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデータを収集・統合し解析する共同研究プロジェクトである。EPOCH-JAPANの参加コホートは17であり、高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究データからなるIPD (Individual Participants data) Meta-analysisである。これまでEPOCH-JAPANから公衆衛生政策と臨床診療ガイドラインの双方に資する科学的なエビデンスを提供してきた。本年度から新たな研究テーマである、経時データの統合プロジェクトが開始された。このプロジェクトは

EPOCH-JAPANの構成メンバーの中のコホート研究で曝露の複数回測定データを有するコホートで声掛けをし、それらコホートの経時データおよびエンドポイント情報を収集・統合することで、健康・発症・死亡の全プロセスが解析できる新しい統合データベースを作成するものである。

統合データの作成に際してデータモデルの参照は重要である。データモデルとは、現実世界の対象をデータ集合として表現するための取り決めであり、近年、国際的に標準化が進んでいる。医学研究にて最も普及が進んでいるデータモデル標準の一つは、1997年設立の国際的で学際的な非営利団体「Clinical Data Interchange Standards Consortium

(CDISC)」が開発してきた標準群であり、CDISC 標準 (CDISC standards) と呼ばれる。これら標準は計画から収集、整理 (tabulation) および解析までの一連のプロセスを対象とし (図 1)、特に企業治験ではその実装が一般的になっている。その理由として主要な国々の薬事規制の下で新薬の承認申請時に、各 CDISC 標準に準拠した臨床試験の症例レベルのデータの提出が求められていることがあげられる。代表的な CDISC 標準として、データの整理あるいは解析に用いる Study Data Tabulation Model (SDTM) と Analysis Data Model (ADaM) が挙げられる。また Controlled Terminology (統制用語; CDISC CT) が管理されていることも特徴の一つである。これは米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) の Enterprise Vocabulary Services (EVS) と協力して管理されているもので、SDTM および ADaM のデータの作成時に参照すべきルールとなっている。

本報告では共同コホートの経時的データを統合するため、CDISC 標準を可能な限り活用しながら、質の高い統合データベースを効率的に作成したので報告する。

B. 研究方法

(1) CDISC 標準の専門家に対するヒアリング

CDISC 標準を採用することの妥当性を検討する目的で、複数の CDISC 標準の専門家に、コホート研究の統合データベースに活用できるデータ標準についてヒア

リングを行った。

(2) データ統合プロセスの検討

CDISC 標準を採用する場合、一般に複数のデータの統合プロセスが必要となる。それらの統合プロセスを可視化した上で、本研究プロジェクトでも同様の手順を取るべきかについて、(1) のヒアリングを参考にして、実際に提供された 5 つのコホートデータの構造の検証を行った。

(3) データ変換と予備的解析

統合データベース作成の仕様書を作成したもとの、提供を受けた各コホートのデータを変換し、データを縦結合により統合した。その後、性別や年齢などについては予備的解析を行い、その実行可能性を確認した。データの変換と統合、および集計には SAS 9.4 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、東邦大学医学部倫理委員会から 2023 年 7 月 31 日に倫理委員会承認 (A23053) および 2023 年 11 月 9 日に研究機関追加の計画変更に対する倫理委員会承認 (A23075_A23053) を得た。

C. 研究結果

(1) データ標準の調査

CDISC 標準に関し、観察研究に特化したドラフト文書「Considerations and Examples of Using SDTM for Observational Studies - sections ~ Considerations and Examples for using SDTM for Observational Studies」を CDISC 標準の専門家より入手した。これは観察研究やリアルワールドデータに SDTM 標準を適用する際によ

く生じるイシュー (issue) を解決するための文書であり、応用例 (ユースケース) として症例対照研究やコホート研究が挙げられていた。ただこの文書は本研究プロジェクトで対象とする、健診などにより定期的に測定されるコホート研究に特化したガイダンスではなかった。

(2) データ統合プロセスの検討

本研究のデータ統合プロセス相談を受けた全て CDISC 標準の専門家は全員、図 2 や図 3 のようにまず各コホートデータを SDTM データに変換することを推奨した。その主な理由として、各コホートデータで異なるデータ構造や異なる統制用語 (例えば、男性の表現法も施設により「1」や「0」と異なる) を持つため、一度、統制用語も考慮しながら SDTM 標準に従って統一した方が、全体的なプロセスは効率化されて質が向上するということであった。実際、提供を受けた 5 つのコホートデータを確認すると、3 パターン (1 個のデータに全ての情報を格納したもの、ベースラインと経時データを分けて格納したもの、各年度の健診データと、追跡イベントを格納したデータ) に分けられた。1 つのコホートがもつデータセット数は最大で 6 と、一般の臨床試験データと比較すると少なかった。データ構造や統制用語が多種多様であった反面、被験者保護の観点から、どのコホートデータも研究に必要最小限の情報のみが提供されたために項目数は少なく、比較的シンプルなデータ構造が多かった。

以上のコホートデータの構造分析により、各コホートデータを SDTM 標準に従ってテーマ (トピック) ごとに多数のデータ

セットに分割することや、ADaM 標準に従ってデータを再統合することは労力が大きく、エラーが発生しやすいと予想された。したがって SDTM 標準への変換プロセスは省略することとした。

また ADaM 標準への適用可能性を考えると、まず一症例一レコードのベースラインデータは概ね Subject Level Analysis Dataset (ADSL) が適用可能と考えられた。他方、一症例複数レコードの経時データについては、今後、様々な検査値やアウトカム等の情報を用いて解析することが予想されていたため、垂直型の Basic Data Structure (BDS ; 表 1) を適用すると将来的にデータ修正が継続すると考えられた。それよりも、一症例一時点の構造で、変数の命名ルール (例: ベースラインの解析フラグは ABLFL と命名) ならびに統制用語 (例: フラグは「Y」(Yes の意) 等を格納) などのルールをできる限り採用して、BDS に似たデータを作成することとした。最終的に図 4 のように、各コホートデータは ADSL と ADREP データの 2 つの ADaM に類似したデータが作成された後、単純な縦結合をすることで統合する手順とした。

(3) データ変換と予備的解析

表 2 は作成された仕様書の一部を示す。統合データの構造を定義した上で、各コホートデータの変換方法を定義するマッピング仕様書を作成した。

その後、予備的な基本集計を行い、解析可能であることを確認した。この時、既存の臨床試験データで ADaM データを解析するために用いられた解析プログラムを流用することにより、少ないコードの修正で解析結果を作成することができた。

D. 考察

本研究では、国際的に普及している CDISC 標準の取り決めに可能な限り活用しながら、質の高い統合データベースの効率的な作成に取り組んだ。結果として、各コホートデータを、解析データモデルである ADaM 標準に似たデータに変換し、統合することで、国際的データモデルに可能な限り準拠した統合データベースを作成し、基本的な集計も可能であることが確認された

標準化されたデータモデルを使う大きなメリットは、研究者あるいは解析担当者側からみると、データの調査にかかる時間を省略できることである。つまりデータの構造定義書等を見ずとも、一症例一レコードのデータは ADSL データに入っていることが予想できる。また症例の性別は変数 SEX に格納されて「M」の値は男性を指すことが予想できる。これにより、データの受領後はすぐ解析に取り組める。もう一つのメリットは、データ標準化により、既存の解析プログラムを必要最小限の修正で別の研究にも活用可能なことである。実際、本プロジェクトでも予備的な基礎集計にはそれほど多くの時間を要さなかった。またこの性質により、既存の解析プログラムの質が高ければ、本プロジェクトでの解析の質も高いことが期待される。

本研究の大きな限界点は、CDISC 標準は臨床試験を主たる対象としており、研究実施時点で観察研究に関するガイダンスがドラフト版で未公開だったように、観察研究はまだ開発・議論の余地がある点である。結果、本研究でも SDTM 標準を省

くなどの独自の形式を取らざるを得なかった。CDISC 標準以外の導入も検討すべきと考える。たとえば CDISC 標準以外では、Common data model (CDM) と呼ばれる、異なるアプリケーションやデータソース間でデータや情報を交換するための標準化されたデータモデルが存在していた。特に医学研究では、リアルワールドデータ (RWD) で保険請求データや電子カルテデータ等に基づき薬剤疫学的分析で用いられる Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model (OMOP CDM) の普及が進んでいるようだった。特筆すべきは標準化ヴォキャブラリ (Standardized Vocabulary) が 800 万を超えていることで、CDISC の SDTM に対する統制用語が 4 万程度であることを考えると導入メリットがある。データ標準に関して今後も情報収集を進めたい。

E. 結論

本年度から開始したコホートデータの経時データの統合プロジェクトにおいて、CDISC 標準の取り決めに可能な限り活用しながら、質の高い統合データベースを効率的に作成した。実際に 5 コホートのデータを統合することで、CDISC 標準を用いたデータ統合のポイントと問題点についてまとめるとともに、予備的解析によりデータ解析の実行可能性を示した。

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

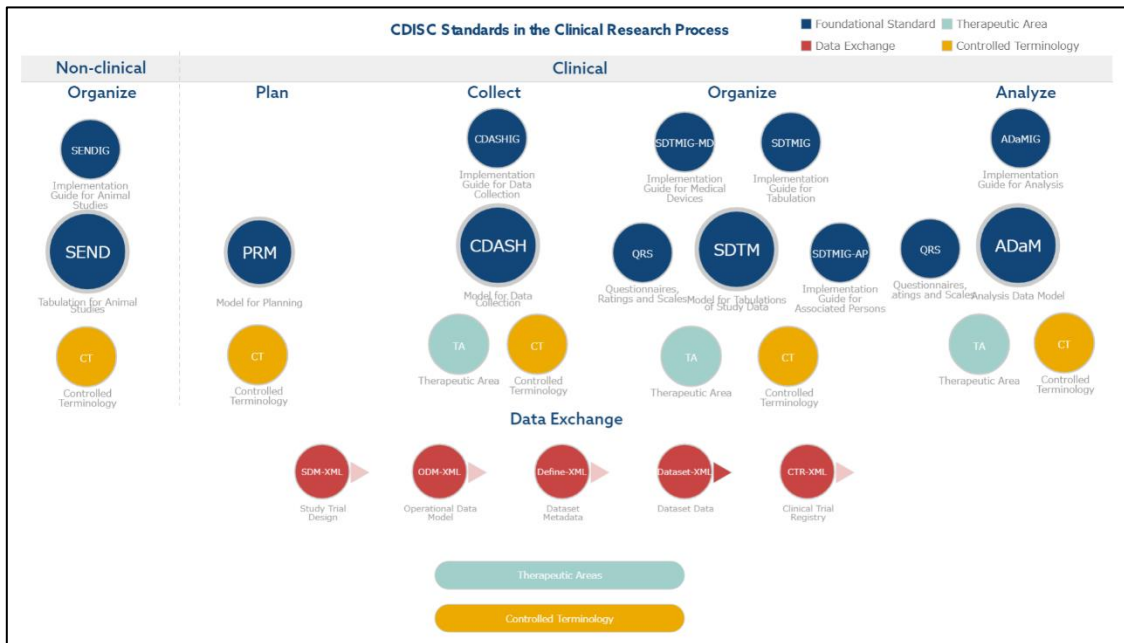


図1 臨床研究のプロセスにおける CDISC 標準

(CDISC 「Standards」 (<https://www.cdisc.org/ja/node/7026>) より一部改変)

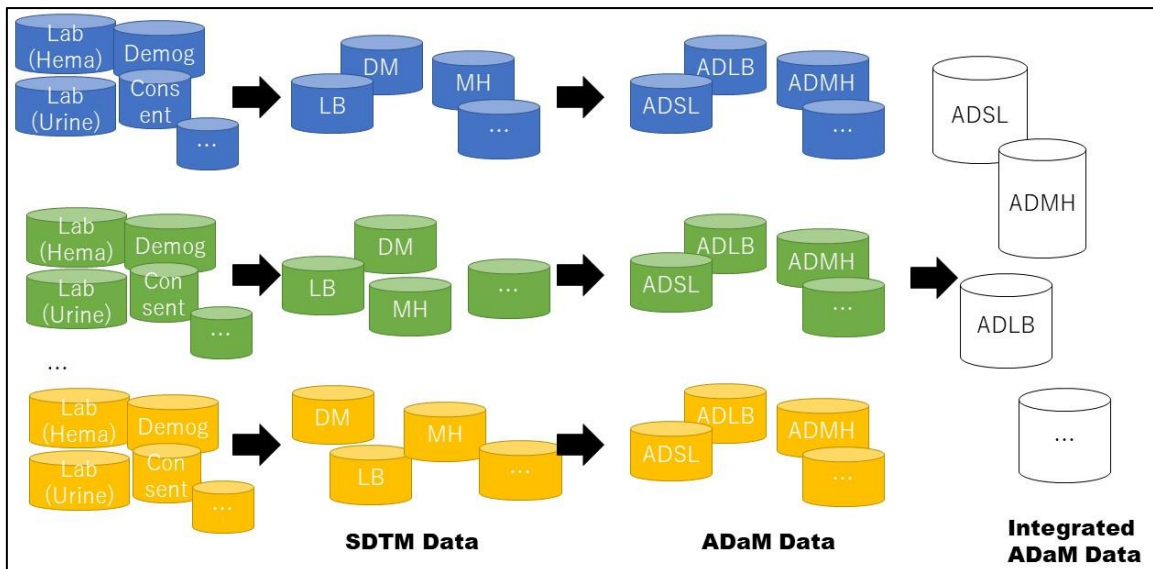


図2 臨床研究における一般的な統合データの作成プロセス①

AD, Analysis Data; ADSL, Subject Level Analysis Dataset; DM, Demographics; LB, Laboratory Test Results; MH, Medical history

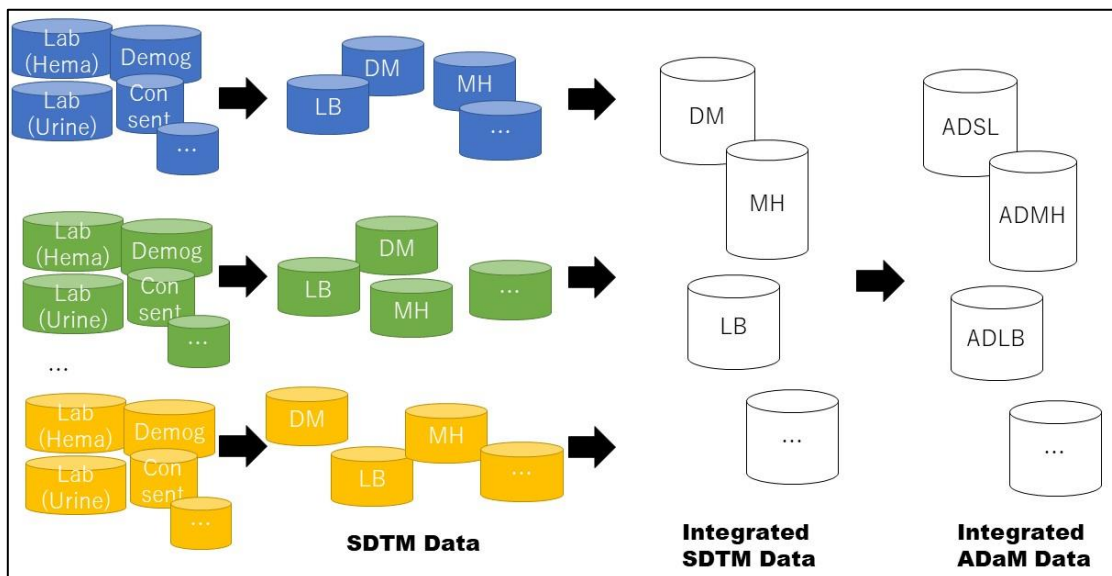


図3 臨床研究における一般的な統合データの作成プロセス②

AD, Analysis Data; ADSL, Subject Level Analysis Dataset; DM, Demographics; LB, Laboratory Test Results; MH, Medical history

Table 4.6.1. ADaM Dataset with Subject-Level and Record-Level Indicator Variables

Row	USUBJID	ITTFLL	PPROTFL	VISIT	AVISIT	PARAMCD	AVAL	ANL01FL	PPROTFL
1	1001	Y	Y	Week 0	Week 0	TEST1	500	Y	Y
2	1001	Y	Y	Week 1	Week 1	TEST1	400	Y	Y
3	1001	Y	Y	Week 2	Week 2	TEST1	600	Y	Y
4	1002	Y	N	Week 0	Week 0	TEST1	500	Y	
5	1002	Y	N	Week 2	Week 1	TEST1	48	Y	
6	1002	Y	N	Week 2	Week 2	TEST1	46	Y	
7	1003	Y	Y	Week 0	Week 0	TEST1	999	Y	Y
8	1003	Y	Y	Week 1	Week 1	TEST1	999		Y
9	1003	Y	Y	Retest	Week 1	TEST1	49	Y	

表1 CDISC ADaM標準のBDSデータの一例

(CDISC Analysis Data Model Team 「Analysis Data Model Implementation Guide Version 1.3 (Final)」 の Table 4.6.1 より抜粋)

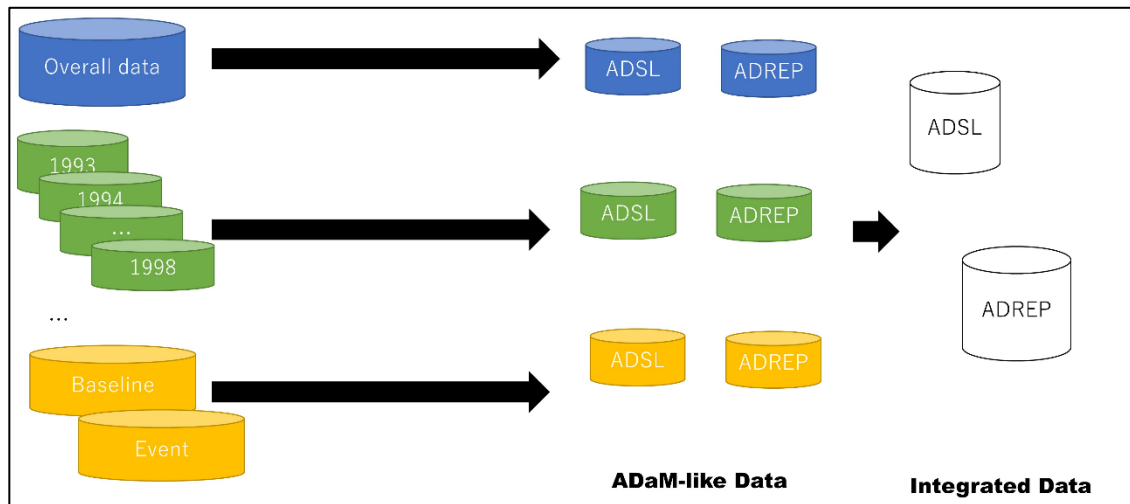


図4 本研究で活用したプロセス

AD, Analysis Data; ADSL, Subject Level Analysis Dataset; DM, Demographics; LB, Laboratory Test Results; MH, Medical history

A	B	C	G	H	S	
大項目	小項目	ラベル名 (BL*には"Baseline"を付与)	変数名 (BL)	変数名 (経時)	共通仕様または説明	
1						
2						
3	IDなど	Study Identifier	STUDYID	STUDYID	管理番号+コホート名	
4		Unique Subject Identifier	USUBJID	USUBJID	=catx("/", STUDYID, SUBJID) 例: 12RERF/00001	
5	ID, 健康診断日など ソートに用いる変数	ID	SUBJID	SUBJID	各コホート内のID	
6	(健診日)	Study Date of Examination		EXDTC		
10		Study Day of Examination		EXDY	EDAT - STARTDT, IF EDAT >= STARTDT then +1。ペ	
11						
14	データ提供依頼に含まれ					
15	ベースライン情報 (調整要因)	性別	SEX	SEX	M / F	
16		Sex (N)	SEXN	SEXN	1 / 2. IFN(SEX="M", 1, IFN(SEX="F", 2.));	
17		年齢	Age (Years)	BLAGE	AGE	
18		身長	Height (cm)	BLHEIGHT	HEIGHT	
19		体重	Weight (kg)	BLWEIGHT	WEIGHT	
20		BMI	BMI (kg/m2)	BLBMI	BMI	
21		喫煙 (非喫煙、禁煙、現在喫煙)	Smoking	SMOKE		NEVER / FORMER / CURRENT
22			Smoking (N)	SMOKEN		1 / 2 / 3. IFN(SMOKE="NEVER", 1, IFN(SMOKE="FORMER", 2, 1
23		飲酒 (非飲酒、禁酒、現在飲酒)	Alcohol	ALCOHOL		NEVER / FORMER / CURRENT
24			Alcohol (N)	ALCOHOLN		1 / 2 / 3. SMOKENと同じ導出方法
30	収縮期血圧	Systolic Blood Pressure (mmHg)	BLSYBP	SYBP		
31	拡張期血圧	Diastolic Blood Pressure (mmHg)	BLDIABP	DIABP		
32	総コレステロール	Total Cholesterol (mg/dL)	BLCHOL	CHOL		
33	HDL-C	HDL Cholesterol (mg/dL)	BLHDL	HDL	提供データ依頼より追加	
34	Non-HDL	Non-HDL Cholesterol (mg/dL)	BLNONHDL	NONHDL		
35	ヘモグロビンA1c	Hemoglobin A1C (%)	BLHBA1C	HBA1C	JDS値	
38	服薬状況-糖尿病	Concomitant Medications - Diabetes	BLCMDM	CMDM	Y / N	

表2 経時コホートデータベースにおける仕様書 (一部)

付録 図2, 図3に基づくデータベース構築に関する説明

臨床研究で CDISC 標準を採用する場合、収集データの主な統合プロセスは図2または図3であらわされる。両プロセスとも、最初にデータが SDTM 標準に従って症例一覧データ (SDTM データ) に変換される。この時、被験者背景データ (DM, Demographics) や臨床検査値データ (LB, Laboratory Test Results) 等、データのテーマ (トピック) ごとにデータは分割される。その後のプロセスは図2と図3で異なる。

図2であれば ADaM 標準に従って解析データ (ADaM データ) に変換される。ADaM 標準では、まず Subject Level Analysis Dataset (ADSL) と呼ばれる、一症例につき一レコード (one record per subject) のデータが作成される。次に、Basic Data Structure (BDS) と呼ばれる、一症例一解析パラメーター一解析時点につきまたは複数レコード (1 or more records per subject, per analysis parameter, per analysis timepoint) のデータが作成されることが多い (図4)。データ構造は、解析に用いる値を変数名 AVALC 等の決められた変数に格納する垂直型となっており、どの BDS データの解析でも同じ解析であればほぼ同じ解析プログラムが使えるようになっている。また、原則として「そのまま解析が可能 (Analysis-Ready)」がある。例えば解析で収集項目にない推算糸球体濾過量 (eGFR) の集計が必要であれば、SDTM データ作成に当たり分割された情報、すなわち DM データに含まれる年齢及び性別ならびに LB データに含まれる血清クレアチニン値を改めて結合した上で eGFR 値を導出し、ADLB データに格納させることが必要となる。多数の処理を経て ADaM 標準に従って全ての ADaM データの作成された後は、各データの統合プロセスに入る (図2の Integrated ADaM)。これまでのプロセスでデータが標準化されているため、同じ名称の各データの単純な縦結合で統合が完了する。

図3のプロセスであれば、各臨床試験データの SDTM データが作成されたのち、それらを縦結合により統合される (Integrated SDTM データ)。また必要に応じて、さらに解析用の統合データ (Integrated ADaM データ) が作成される。

令和5年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

茨城県健康研究（茨城県コホート）

分担研究者 山岸良匡 筑波大学医学医療系 教授
研究協力者 森川博司 茨城県保健医療部 部長
研究協力者 入江ふじこ 茨城県土浦保健所 所長
(兼務) 保健医療部健康推進課
研究協力者 西連地利己 獨協医科大学看護学部看護医科学(基礎)領域 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

2つの国民健康保険組合、および8つ（平成29年度からは7つ）の健康保険組合の協力を得て行う研究事業として位置づけられている。

B. 研究方法

1. 第1コホート

事業名は、「茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業」である。現23市町村（平成5年当時38市町村）における平成5年度の基本健康診査受診者の約10万人を対象とするコホート調査である。令和10年末までの35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。

また、本年度は令和4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完了した。

対象者の令和4年までの死因についても収集が完了した。

(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、令和元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4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、対象市町村のうち20市町村で令和4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、令和4年末までのデータを収集した。

(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4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、令和4(2022)年度の茨城県内4共済、2国民健康保険組合、7健康保険組合実施分の特定健康診査データの収集が完了した(横断研究データ)。なお、平成元年度分以降の協会けんぽ茨城県支部実施分の収集は、現在調整中である。

(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。データは住所、氏

名等が削除されて収集される。

C. 研究結果

1. 第1コホート

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

・発表(1): 推定糸球体ろ過量の経時的な低下と循環器疾患死亡との関連: 茨城県健康研究.

【目的】茨城県民約10万人のコホート研究で推定糸球体ろ過量(eGFR)の経時的低下と循環器疾患死亡との関連を分析した。

【方法】1993-1996、1997-2000、2001-2004年の各期間に少なくとも1回健診を受診した40-69歳の48854人を対象に1993年から2004年のeGFRの経時的低下をjoint mixed modelにより推定した。最終受診日から2016年までの死亡を追跡し、経時的低下の第1四分位を基準に循環器疾患死亡のハザード比を算出した。

【結果】eGFRの経時的低下の第1四分位(3年間で1.1低下)に対する第4四分位(同2.7低下)の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、男性1.44(1.22-1.70)、傾向性 $p<0.001$ 、女性1.30(1.12-1.52)、傾向性 $p<0.001$ であった。

【結論】eGFRの経時的低下と循環器疾患死亡との関連を認めた。

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3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7月に出版した。

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、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、本研究班や環境省等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) Koba A, et al. Risk Factors for Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection: Results From a 26-Year Follow-Up of a Community-Based Population. J Am Heart Assoc. 2023;12(8):e027045.

2. 学会発表

- 1) 青木鐘子、山岸良匡、磯博康. 推定糸球体ろ過量の経時的な低下と循環器疾患死亡との関連: 茨城県健康研究. 第270回日本循環器学会関東甲

信越地方会. 2023年12月(東京)

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

《公表論文の要約》

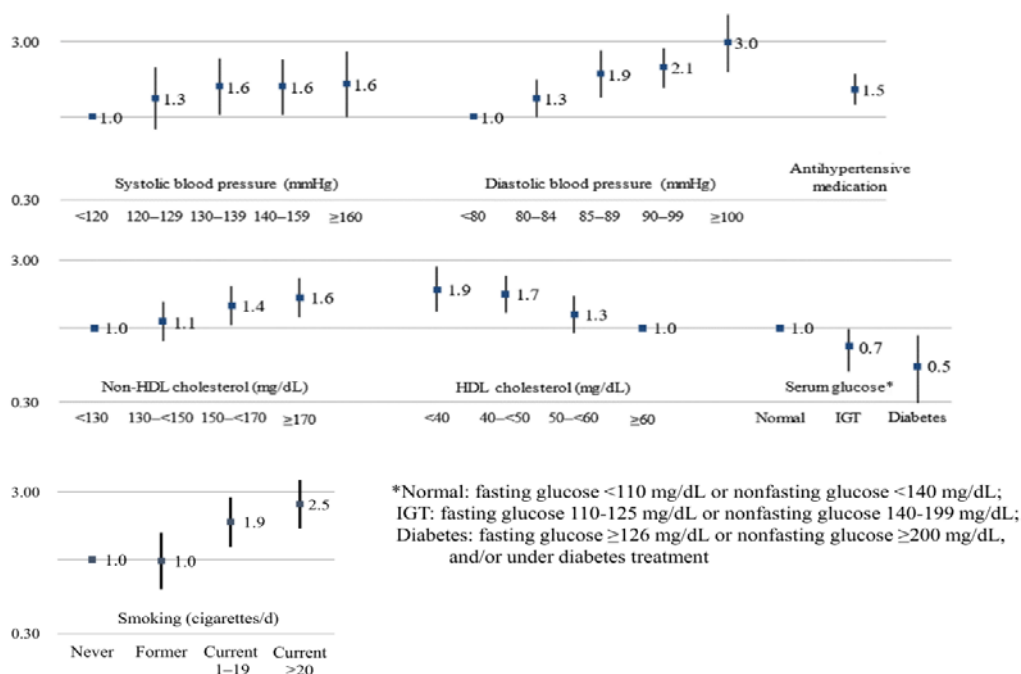
Koba A, et al. Risk Factors for Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection: Results From a 26-Year Follow-Up of a Community-Based Population. J Am Heart Assoc. 2023;12(8):e027045.

大動脈瘤と解離による死亡の危険因子： 地域住民集団の 26 年間の追跡調査結果

【背景】大動脈瘤破裂と急性大動脈解離は生命を脅かす疾患であり、公衆衛生上の課題として重要性が増している。これらの危険因子に関する包括的な疫学的調査は乏しい。われわれは、大動脈疾患による死亡率に関連する危険因子を、地域ベースの日本人コホートの解析を通じて調査することを目的とした。

【方法と結果】茨城県健康研究 (Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS) は、1993 年に市町村の基本健康診査に参加した 95723 人から成る。年齢、性別、肥満度、血圧、血清脂質 (HDL コレステロール、non-HDL コレステロール、中性脂肪)、糖尿病、降圧薬および脂質低下薬の使用、喫煙および飲酒の習慣などが解析の対象となった。これらの変数と大動脈疾患による死亡率との関連を評価するために Cox 比例ハザードモデルが適用された。

中央値 26 年間の追跡期間中に、190 人が大動脈瘤破裂で、188 人が大動脈解離で死亡した。全大動脈疾患による死亡の多変量ハザード比 (HR) は、収縮期血圧が高い、拡張期血圧が高い、non-HDL コレステロール高値、HDL コレステロール低値、喫煙 (20 本/日以上) であった。一方、糖尿病の多変量 HR は低かった。



【結論】喫煙、収縮期血圧および拡張期血圧の高値、non-HDL コレステロール値の高値、HDL コレステロール値の低値は、総大動脈疾患による死亡率と正の関連を示した。一方で、糖尿病は逆の関連を示した。

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

都市部地域住民における生活習慣病の評価ツール
の開発と応用：吹田研究

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
研究協力者 加藤 有花 国立循環器病研究センター健診部 非常勤研究員

研究要旨

都市部地域住民を対象とする吹田研究から、特定健診項目のみで脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスクが可能なリスクスコアを作成した。いずれも100点満点でスコアを作成した。

総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が25%未満、25~49%、50%以上のときの危険度はそれぞれ 1.37、1.72、2.49であった。同様に、総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が25%未満、25~49%、50%以上のときの多変量調整ハザード比は、冠動脈疾患では 1.62、2.94、3.80、脳卒中ではそれぞれ 1.24、1.13、1.89脈狭窄率を、従来の循環器病危険因子に加えて、10年循環器病リスク予測能を解析したところ、統計的に有意な改善が認められた。更に追跡期間中に総頸動脈狭窄率が改善した人は、改善しなかった人と比べて循環器病の発症リスクが有意に低いことがわかった。

特定健診項目のみで10年以内の脳卒中、虚血性心疾患のリスク予測ができるようになり、特定健診をスマホのアプリに取り込むことができれば容易に循環器病発症予測が簡便にできるようになる。また、総頸動脈狭窄を測定することで簡便に脳卒中、虚血性心疾患の高リスク者であることが分る。特定健診結果をリスクスコアで評価させ、高リスク者に対して総頸動脈狭窄を測定することで、循環器病の高リスク者を同定し、生活習慣病予防を集約的に可能となると考えられる。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームまたは喫煙による循環器病発症への寄与危険割合は男性で41.2%、女性で36.2%である[Circ J. 2009;73:2258-63]。このことから循環器病発症した方の中で約6割は、メタボリックシンドロームもなく喫煙でもないことで循環器病を発症している。これは一つの例であるが、循環器病発症予防の

ためには、古典的リスクだけでは不十分であることが示唆される。これらのリスクはいわゆる残余リスクとしてその制御の重要性が最近特に注目され、多方面から検討されつつあり、吹田研究でこれまで開発している循環器病リスクスコアを用いて残余リスクを検討して、評価ツールの開発を行うことを目的とした。

B. 研究方法

吹田研究は1989年に性年齢階層別無作為抽出した吹田市民の30歳代から70歳代までの12,200名に加えて1996年に3,000名を無作為に抽出し、そのうち国立循環器病センターで基本健診を受診した者を研究対象者とした。この研究対象者は1989年に抽出された健診受診者の一次コホート対象者6,485人、1996年に抽出された健診受診者の二次コホート対象者1,329人、そしてボランティア集団546人から構成された。その後、1次コホート、2次コホート、ボランティア集団の3群についての対象者の偏りについて検討し、3群間で偏りがみられないことがわかった[Am J Hypertens 2015;28:1355-61]。

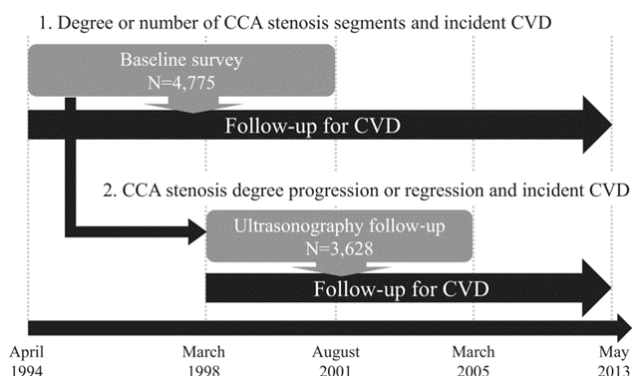
B-1. 特定健診項目で脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスク：吹田研究

循環器病既往歴のない30～84歳の7,413人を110,428人年追跡(平均追跡16.6年)中に脳卒中410人、冠動脈性心疾患288人、虚血性循環器疾患527人が観察された。特定健診の検査項目で発症10年内予測確率を解析した(100点満点)

B-2. 総頸動脈狭窄率レベル別循環器病、冠動脈性心疾患、脳卒中発症リスク

初診調査時に循環器病既往歴のない4,775名(30～84歳)を対象に、頸部超音波検査を行い総頸動脈狭窄率を測定した。その後、循環器病の新規発症を追跡し、中央値14.2年の追跡期間中に385名(冠動脈性心疾患159件、脳卒中226件)の循環器病を発症した。

図1. 頸動脈狭窄の追跡研究デザイン



B-3. 生活満足度と動脈硬化性心血管疾患発症リスクとの関係：吹田研究

吹田研究に登録されている循環器病既往歴のない6,877人(30～84歳)を対象に、循環器病発症について追跡調査した。102,545人年の観察中(平均追跡期間16.6年間)に482名の動脈硬化性循環器疾患が観察された。Cox比例ハザードモデルを用い生活満足度レベル別に動脈硬化性循環器病発症のハザード比(HR)と95%信頼区間(95%CI)を解析した。(倫理面への配慮)

本研究は倫理審査委員会にて承認された研究であり、同意を得て行っている。

C. 研究結果

C-1. 特定健診項目で脳卒中、冠動脈心疾患、虚血性循環器疾患予測リスク：吹田研究

吹田研究を用いて、脳卒中、冠動脈疾患、虚血性循環器疾患の発症リスクスコアを開発した。脳卒中スコアには、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病、尿蛋白が構成因子であり、冠動脈疾患スコアには、男性、年齢、喫煙、高値血圧、高血圧、糖尿病、耐糖能障害、低HDLコレステロール、LDLコレステロー

ル、飲酒が構成因子であり、虚血性循環器

表 1. 特定健診項目による循環器病発症予測リスク

リスク因子		脳卒中スコア	冠動脈疾患スコア	虚血性循環器疾患スコア
性別	男性	0	13	7
	女性	0	0	0
年齢	30～39歳	0	0	0
	40～44歳	19	0	10
	45～49歳	29	11	18
	50～54歳	31	11	20
	55～59歳	40	14	25
	60～64歳	43	19	31
	65～69歳	52	22	35
	70～74歳	57	25	39
BMI (kg/m ²)	18.5未満	0	0	0
	18.5以上25未満	0	0	0
	25以上	0	0	0
腹囲 (cm)	男性85未満/女性90未満	0	0	0
	男性85以上/女性90以上	0	0	0
喫煙歴	喫煙歴なし	0	0	0
	喫煙歴あり (現在はなし)	0	0	0
	喫煙あり	9	7	7
飲酒	飲まない	0	0	0
	飲酒歴あり (現在飲まない)	0	0	0
	飲む	0	-6	0
血圧 (mmHg)	最適 : 120/80未満	0	0	0
	高値 : 120～139/80～89	0	8	6
	高血圧 ≥ 140/90、治療中	10	17	16
空腹時血糖 HbA1c (注)	正常 : 100/5.6未満	0	0	0
	耐糖能障害	0	5	4
	糖尿病	11	13	12
HDLコレステロール (mg/d)	40未満	0	7	6
	40以上	0	0	0
LDLコレステロール (mg/dl)	100未満	0	0	0
	100～159	0	7	0
	160以上	0	15	7
尿蛋白	陰性 (-)	0	0	0
	陰性以外	7	0	3

疾患スコアには、男性、年齢、喫煙、高値血圧、高血圧、糖尿病、耐糖能障害、低HDLコレステロール、LDLコレステロールが構成因子で、飲酒が逆相関であった。また、虚血性循環器疾患発症の場合、男性、塩漬、

喫煙、高値血圧、高血圧、糖尿病、耐糖能障害、低HDLコレステロール、LDLコレステロール、尿蛋白であった。

C-2. 総頸動脈狭窄率レベル別循環器病、冠動脈性心疾患、脳卒中発症リスク

総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が25%未満、25～49%、50%以上のときの循環器病多変量調整ハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ1.37(1.07-1.76)、1.72(1.23-2.40)、2.49(1.69-3.67)であった(図2)。同様に、総頸動脈のプラークなしと比較して、総頸動脈プラークのある狭窄率が25%未満、25～49%、50%以上のときの多変量調整ハザード比は、冠動脈疾患では1.62(1.08-2.43)、2.94(1.80-4.79)、3.80(2.14-6.75)、脳卒中ではそれぞれ1.24(0.90-1.71)、1.13(0.71-1.81)、1.89(1.11-3.21)であった。総頸動脈狭窄率を、従来の循環器病危険因子に加えて、10年循環器病リスク予測能を解析したところ、統計的に有意な改善が認められた。更に、ベースライン時から、2年ごとに頸動脈狭窄率の測定を行った3,628名を対象に、総頸動脈狭窄率の改善と循環器病発症の関連を検討した。その結果、追跡期間中に総頸動脈狭窄率が改善した人は、改善しなかった人と比べて循環器病の発症リスクが有意に低いことがわかった(多変量調整ハザード比[95%信頼区間]0.23[0.08-0.66])。

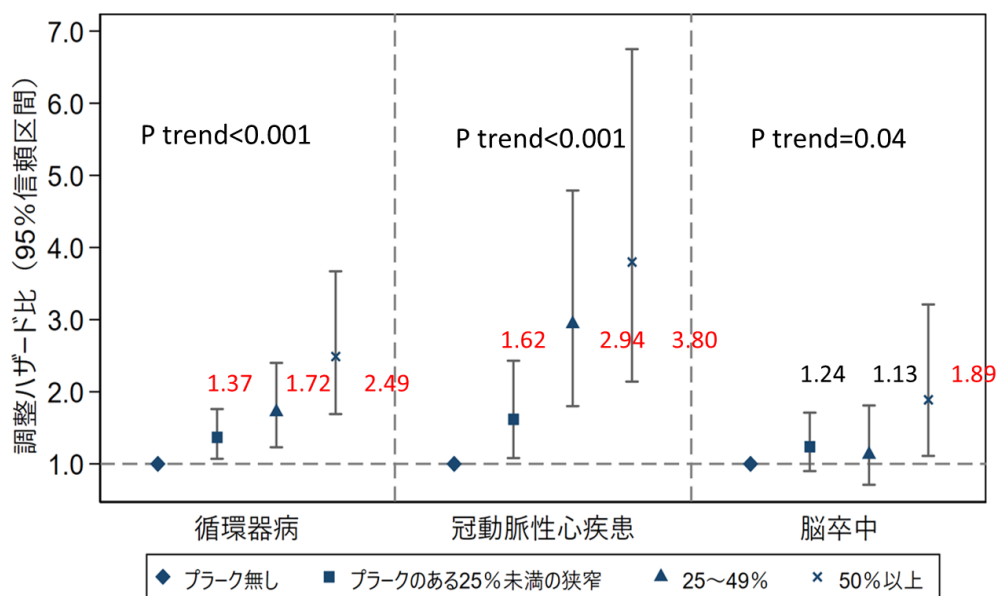


図2. 総頸動脈狭窄レベル別による循環器病発症リスク

D. 考察

D-1. 特定健診項目で脳卒中、冠動脈性心疾患、虚血性循環器疾患予測リスク：吹田研究

吹田研究から、これまで虚血性心疾患 (J Atheroscler Thromb. 2014;21:784-98)、脳卒中 (Cerebrovasc Dis. 2022;51:323-3)、心房細動 (Circ J 2017;81:1580-8)、循環器病 (J Atheroscler Thromb. 2021;28:304) のリスクスコアを作成してきた。しかし、これらのリスクスコアはコホート研究の基本データを用いて作成されたものであり、特定健診の項目からのみなる項目で作成されていない。そこで今回、特定健診の項目のみからリスクスコアを作成し、スコアを100点満点にして作成したところが大きな特徴である。そのため、年齢では脳卒中が63点、虚血性心疾患が28点となっており、脳卒中は年齢の影響がいかに大きい感が出る。また、性差で(男性)は脳卒中が0点に対し、虚血性心疾患で13点と男女差が大きい。

血圧では、脳卒中は高血圧で10点に対して、虚血性心疾患では高値血圧で8点、高血圧で17点と虚血性心疾患の方が脳卒中よりも血圧の影響が大きいことが分った。さらに、LDL コレステロールは脳卒中が0点に対して、虚血性心疾患ではLDL 100-159mg/dLで7点、160mg/dL以上で15点であり、脂質異常は脳卒中よりも虚血性心疾患の方が影響を受けやすい。このように、スコアを100点満点にすることにより、それぞれのリスク因子がどちらの方がスコアが大きい客観的に理解することができた。

D-2. 総頸動脈狭窄率レベル別循環器病、冠動脈性心疾患、脳卒中発症リスク

地域住民を対象とした総頸動脈狭窄症が循環器疾患発症のリスクであることが、我が国で初めてわかった。さらに、そう頸動脈狭窄症は、脳卒中よりも虚血性心疾患の方がリスクを大きく反映することも分かった。さらに、総頸動脈狭窄が退縮す

ることにより、循環器病発症を大きく予防することも分かった。

総頸動脈狭窄を測定することは、プラークの厚さを計測するよりもそれほどトレーニングも不要で簡便に観察可能である。非侵襲性であり、消耗品もエコージェル程度で、総頸動脈の狭窄があるかどうかで循環器病の発症予防に寄与できる可能性がある。

E. 結論

特定健診項目のみで10年以内の脳卒中、虚血性心疾患のリスク予測ができるようになり、特定健診をスマホのアプリに取り込むことができれば容易に循環器病発症予測が簡便にできるようになる。また、総頸動脈狭窄を測定することで簡便に脳卒中、虚血性心疾患の高リスク者であることが分る。特定健診結果をリスクスコアで評価させ、高リスク者に対して総頸動脈狭窄を測定することで、循環器病の高リスク者を同定し、生活習慣病予防を集約的に可能となると考えられる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arafa A, Kokubo Y, Teramoto M, Kashima R, Shimamoto K, Nakao YM, Matsuo M, Yoshihara F, Izumi C. Blood pressure per the 2017 ACC/AHA and 2018 ESC/ESH guidelines and heart failure risk: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2023;46:575-582.

2. Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Matsumoto C, Teramoto M, Kusano K. Fatty Liver Index and the Risk of Atrial Fibrillation in a General Japanese Population - The Suita Study. *Circ J.* 2023;87:1836-1841.

3. Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Matsumoto C, Koga M. Liver enzymes and the risk of stroke among the general Japanese population: a prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis.* 2023.

4. Arafa A, Kawachi H, Matsumoto C, Teramoto M, Yasui Y, Kato Y, Matsuo M, Nakao YM, Kashima R, Kokubo Y. The association between the estimated glomerular filtration rate and cognitive impairment: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2024;47:672-676.

5. Arafa A, Kashima R, Yasui Y, Kawachi H, Matsumoto C, Nosaka S, Teramoto M, Matsuo M, Kokubo Y. Development of new scores for atherosclerotic cardiovascular disease using specific medical examination items: the Suita Study. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:61.

6. Arafa A, Kashima R, Shimamoto K, Kawachi H, Teramoto M, Sakai Y, Gao Q, Matsumoto C, Kokubo Y. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertens Res.* 2024;47:859-866.

7. Arafa A, Kashima R, Matsumoto C, Kokubo Y. Fatty Liver Index as a proxy for non-alcoholic fatty liver disease

and the risk of stroke and coronary heart disease: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33:107495.

8. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Kawachi H, Shimamoto K, Matsumoto C, Nakao YM, et al. Serum cholesterol levels and the risk of brain natriuretic peptide-diagnosed heart failure in postmenopausal women: a population-based prospective cohort study. *Menopause.* 2023;30:831-838.

9. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Kawachi H, Shimamoto K, Matsumoto C, Gao Q, Izumi C. Alcohol consumption and the risk of heart failure: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:26.

10. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. New 2019 JSH guidelines and the risk of incident cardiovascular disease: The Suita Study. *Hypertens Res.* 2023;46:583-588.

11. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Stair climbing and the risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among older adults: The Suita Study. *Geriatr Gerontol Int.* 2023;23:577-579.

12. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Stair climbing and the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based

prospective cohort study. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:60.

13. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Life satisfaction and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in the general Japanese population: the Suita Study. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:62.

2. 学会発表

1. 小久保 喜弘, 松本 知沙, 中尾 葉子, 川内 はるな, 安井 裕香, 加藤 有花, 寺本 将行, 松尾 実紀, 吉原 史樹. 都市部地域住民を対象とする血圧の実態 吹田心不全重症化予防事業・吹田研究 NEXT ベースライン対象者を用いた検討. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 45 回 Page243(2023.09).
2. 小久保 喜弘, 寺本 将行, 松本 知沙, 中尾 葉子, 泉 千里. 健都心不全重症化予防事業による生涯健康支援の取り組み. 日本心臓病学会学術集会抄録 71 回 Page 0-21-6(2023.09)
3. 小久保 喜弘, 鹿島 レナ, 寺本 将行, 古賀 政利, 片岡 大治. 都市部地域住民を対象とするプラーク進展は循環器病発症予測のサロゲートマーカーである 吹田研究. 日本脳神経超音波学会総会・日本栓子検出と治療学会プログラム・抄録集 42 回・26 回 Page106(2023.06)
4. ステージ 0 からの心不全予防 吹

田研究から健都心不全重症化予防
事業(会議録)

5. 小久保 喜弘, 鹿島 レナ, 川内
はるな, 寺本 将行, 中尾 葉子,
松本 知沙. 日本循環器病予防学会
誌 (1346-6267)58 巻 2 号
Page130(2023. 05)

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5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

分担研究名

地域住民における心血管病および認知症とその危険因子の疫学研究：久山町研究

研究分担者 二宮 利治 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：わが国の地域高齢住民における歩行速度と認知症発症の関連を検討した。さらに、同集団において、頭部MRI画像から算出された脳部位別灰白質容積及び大脳白質病変容積と歩行速度低下の関連を検討した。

2012年に久山町高齢者調査を受けた65歳以上の地域住民1,906人(受診率94%)のうち、認知症を有さず、歩行速度測定と頭部MRI検査が施行された1,122人を前向きに5年間追跡した。歩行速度の指標には、5m歩行での最大歩行速度を用いた。対象者を年齢5歳階級別の最大歩行速度の4分位値を用いて4群に分類した。認知症の発症リスクの算出にはCox比例ハザードモデルを用いた。さらに、VBM8を用いて頭部MRI画像から脳部位別灰白質容積および大脳白質病変容積を算出し、歩行速度低下との関連を検討した。その結果、追跡期間中に106名が認知症を発症した。その結果、最大歩行速度の低下に伴い認知症の発症リスク(多変量調整後)は、有意に上昇した(傾向性p値=0.003)。第4分位群に対する第1分位群の認知症の発症リスク(多変量調整後)は、2.01倍(95%信頼区間1.11-3.61)と有意に上昇した。続いて、最大歩行速度と全灰白質容積及び大脳白質病変容積との関係を検討したところ、最大歩行速度低下に伴い全灰白質容積は有意に低下し、大脳白質病変容積は有意に増加した。Voxel-based morphometry(VBM)解析の結果、最大歩行速度の第4分位群に対して第1分位群では、海馬、扁桃核、帯状回、大脳基底核群、前頭葉、側頭葉、島、小脳の容積低下を認めた。

【考察】わが国の地域高齢者において、歩行速度低下は認知症発症の上昇に有意に関連した。さらに、海馬、島皮質、大脳白質病変が歩行速度低下と認知症発症に共有する神経基質であることが示唆された。

A. 目的

本研究の目的は、心血管病、認知症などの生活習慣病の危険因子を検討し、予防に有用なエビデンスを提供することである。本年度は、地域高齢住民における最大歩行速度と認知症発症および脳容積との関連を検討した。

歩行速度の低下は認知機能低下や認知症発症のリスク上昇との関連が報告されている。歩行速度低下には、脳神経変性疾患や脳小血管病、灰白質領域の萎縮、

白質病変の増加が関連すること報告されている。脳萎縮や白質病変は認知症の発症リスクの上昇に関与することから、歩行速度低下と認知機能低下には共有する神経基質の変化があることが示唆される。しかしながら、地域高齢住民を対象に歩行速度低下と認知症発症に共通する脳領域を検討した報告は限られている。本研究では、福岡県久山町の地域高齢者を対象とした前向き追跡調査(久山町研究)の成績を用いて最大歩行速度と認知症発症の関連を検討した。さらに同集団

の追跡開始時の頭部 MRI データを用いて、歩行速度と脳の一部別に見た灰白質容積、白質病変容積との関連を横断的に検討した。

B. 研究方法

2012-2013年に福岡県久山町の生活習慣病健診を受診した65歳以上の住民1,906名のうち、認知機能検査と頭部MRI検査、歩行速度計測を受けた認知症を有しない1,122名を5.0年間(中央値)前向きに追跡した。歩行速度の指標には、5m歩行での最大歩行速度を用いた。対象者を年齢5歳階級別の最大歩行速度の4分位値を用いて4群に分類した。認知症の発症リスクの算出にはCox比例ハザードモデルを用いた。

追跡開始時の頭部MRI検査には、Philips, Gyroscan Intera (1.5T)を用い、3DT1WI, T2WI, FLAIRを撮影した。大脳白質病変容積(white matter hyperintensities volume: WMHV)はLesion Segmentation Toolを、全脳容積(total brain volume: TBV)はVBM8を用いて計測した。WMHVおよびTBVの指標にはそれぞれ頭蓋内容積(intracranial volume: ICV)に対する割合(WMHV/ICV, TBV/ICV)を用いた。統計解析には共分散を用いた。さらに歩行速度低下に関連して脳容積低下を認める脳部位を網羅的に検討するために、Voxel-based morphometry (VBM)解析を行った。多変量調整解析では、共変量として、性別、年齢、教育歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を用いた。

(倫理面の配慮)

本研究は「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、対象者の個人情報の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

表1に解析対象者の最大歩行速度の4分位(性年齢階級別)別にみた背景特性を示す。最大歩行速度の低下に伴い、BMIの平均値および教育歴9年以下、降圧薬服用者、画像上の脳血管障害、脳卒中既往者の頻度は有意に上昇し、飲酒習慣、運動習慣を有する者の頻度や有意に低下した。

追跡期間中に108名が認知症を発症した。その結果、最大歩行速度の低下に伴い、最大歩行速度の低下に伴い認知症の発症リスク(多変量調整後)は、有意に上昇した(傾向性p値=0.003)。第4分位群に対する第1分位群の認知症の発症リスク(多変量調整後)は、2.01倍(95%信頼区間1.11-3.61)と有意に上昇した(図1)。続いて、最大歩行速度と全灰白質容積及び大脳白質病変容積との関係を検討したところ、最大歩行速度低下に伴い全灰白質容積は有意に低下し、大脳白質病変容積は有意に増加した(図2)。VBM解析の結果、第4分位群に対して第1分位群では、海馬、島皮質、側坐核、尾状核、視床の容積低下を認めた(図3)。

D. 考察

本研究では日本人地域一般住民における5年間の追跡調査において、最大歩行速度の低下に伴い認知症の発症リスクが有意に関連することを明らかにした。さらに、最大歩行速度と灰白質萎縮についての頭部MRI画像解析では、最大歩行速度低下に伴い全灰白質容積は有意に低下し、大脳白質病変容積は有意に増加した。最大歩行速度の第4分位群に対して第1分位群では、海馬、扁桃核、帯状回、大脳基底核群、前頭葉、側頭葉、島、小脳の容積低下を認めた。欧米の地域一般住民を対象としたいくつかの前向きコホート研究において、歩行速度と全認知症発症リスクの間に有意な負の関連を認めている。これらの研究結果は本研究の知見と合致する。

本研究では、最大歩行速度の低下している者では、そうでない者に比べ、海馬、島皮質の容積低下と白質病変容積の増加を認めた。これらの変化は認知症の発症

リスクの上昇との関連が報告されている。また、これらの部位に歩行機能に及ぼす影響については、これまでの動物実験や脳画像研究によりいくつかの報告がなされている。海馬を損傷した動物モデルでは、学習や記憶の障害だけでなく、運動協調やバランスなどの障害が生じることが報告されている (Ferguson GD et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2000)。島皮質領域は、情動、社会的認識、行動制御、認知、複合的な感覚に関わる皮質ネットワークの中核としての機能を反映すると考えられている (Benarroch EE et al, Neurology. 2019)。さらに、白質病変は、脳内微小循環の障害や皮質間のネットワーク障害により歩行機能や認知症機能に影響を及ぼす可能性が考えられる (Soumaré A et al, Ann Neurol. 2009)。

E. 結論

日本人地域高齢住民の追跡調査において、最大歩行速度の低下は認知症発症の有意な危険因子であった。また、歩行速度の低下は、海馬、扁桃核、帯状回、大脳基底核群、前頭葉、側頭葉、島、小脳の灰白質容積低下および白質病変容積の増加と有意な関連を認めた。

F. 健康危機情報

地域一般の高齢者において、最大歩行速度低下は認知症発症と有意に関連した。さらに、海馬、島、白質病変がその共有する神経基質であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shibata M, et al. Inadequate care and excessive overprotection during childhood are associated with the presence of diabetes mellitus in adulthood in a general Japanese population: a cross-sectional analysis from the Hisayama Study. *BMC Endocr Disord* 2023; 23(1);222
- Ueda E, et al. Association between choroidal thickness and myopic maculopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmol Sci* 2023; 3(4);100350
- Hirabayashi N, et al. Association between frequency of social contact and brain atrophy in community-dwelling older people without dementia: the JPSC-AD Study. *Neurology* 2023; 101(11);e1108-e1117
- Maki K, et al. CKD, brain atrophy, and white matter lesion volume: the Japan prospective studies collaboration for aging and dementia. *Kidney Med* 2023; 5(3);100593
- Akiyama M, et al. Genome-wide association study reveals BET1L associated with survival time in the 137,693 Japanese individuals. *Commun Biol* 2023; 6(1);143
- Nakazawa T, et al. Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community: the Hisayama Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77(6);330-337
- Higashioka M, et al. Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer concentrations are associated with incidence of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(7);e425-e433
- Saito T, et al. Family dysfunction is associated with chronic pain in a community-dwelling Japanese population: the Hisayama Study. *Eur J Pain* 2023; 27(4);518-529
- Tajimi T, et al. Association of gait speed with regional brain volumes and risk of dementia in older Japanese: the Hisayama Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2023; 106;104883
- Hashimoto S, et al. Secular trends in the prevalence, incidence, and progression of diabetic retinopathy: the Hisayama Study.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2023:
261(3):641-649

11. Honda T, et al. Changes in the eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio in serum over 10 years in a Japanese community: the Hisayama Study. J Atheroscler Thromb 2023:
30(6):589-600

2. 学会発表

1. 二宮利治. 認知症発症のリスク低減における筋力・運動機能維持の重要性: 久山町研究<スポンサーセミナー1>, 日本抗加齢医学会九州地方会, 福岡市, 2023. 2
2. 二宮利治. 疫学的視点から見る認知症発症リスク低減の可能性: 久山町研究<講演>, 日本認知症ケア学会九州・沖縄ブロック大会, Web, 2023. 2
3. 坂田智子, 古田芳彦, 大石絵美, 秦 淳, 本田貴紀, 柴田舞歌, 北園孝成, 二宮利治. 地域住民における腸内細菌叢メタボリックシンドロームの関係: 久山町研究, 第 15 回福岡県医学会総会, 福岡市, 2023. 2
4. 秦 淳, 二宮利治. Conventional and novel risk factors for cardiovascular disease: the

Hisayama Study<シンポジウム>, 第 87 回日本循環器学会学術集会, 福岡市, 2023. 3

5. 前園明寛, 坂田智子, 秦 淳, 大石絵美, 井手友美, 北園孝成, 筒井裕之, 二宮利治. 地域一般住民における家庭血圧日間変動と心房細動発症との関連: 久山町研究, 第 87 回日本循環器学会学術集会, 福岡市, 2023. 3
6. 二宮利治. 生活習慣が認知症発症に及ぼす影響〜久山町研究の成績より〜<市民公開セッション4>, 第 31 回日本医学会総会, 東京, 2023. 4
7. 二宮利治. 認知症の地域疫学: 久山町研究, 第 29 回日本認知症学会教育セミナー, Web, 2023. 4
8. 二宮利治. 認知症発症のリスク低減における筋力・運動機能維持の重要性: 久山町研究, 第 32 回福岡県理学療法士学会, 福岡市, 2023. 5
9. 二宮利治. 認知症発症のリスク低減における生活習慣病予防および運動機能維持の重要性: 久山町研究<ランチョンセミナー>, 第 12 回日本認知症予防学会学術集会, 新潟市, 2023. 9

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: 最大歩行速度の 4 分位 (性年齢階級別) 別にみた背景特性

	最大歩行速度の性年齢階級別 4 分位				傾向性 P 値
	Q1 (最小) (n = 234)	Q2 (n = 274)	Q3 (n = 297)	Q4 (最大) (n = 317)	
年齢	74.1 (6.2)	73.1 (6.4)	73.5 (5.9)	73.3 (6.0)	0.31
男性, %	43.2	43.4	46.8	44.2	0.66
教育歴 9 年以下, %	41.0	40.5	34.7	26.2	<0.001
収縮期血圧, mmHg	134.7 (18.0)	133.3 (18.2)	133.8 (18.3)	133.6 (18.5)	0.63
拡張期血圧, mmHg	75.8 (10.6)	75.5 (11.0)	77.0 (10.7)	76.7 (10.7)	0.15
降圧薬服用, %	64.9	60.5	48.6	47.4	<0.001
高血圧, %	73.5	74.1	63.3	63.4	0.001
糖尿病, %	23.2	25.5	23.6	21.2	0.43
血清総コレステロール値, mg/dL	197.0 (35.4)	194.6 (36.7)	199.4 (34.8)	201.0 (35.1)	0.06
BMI, kg/m ²	23.6 (3.5)	23.6 (3.6)	22.9 (3.0)	22.7 (3.1)	<0.001
心電図異常, %	17.8	17.8	16.6	12.6	0.08
画像上の脳血管障害, %	43.6	31.4	34.7	30.1	0.01
脳卒中の既往	8.8	5.2	1.7	1.3	<0.001
喫煙習慣, %	12.7	8.2	7.2	8.3	0.10
飲酒習慣, %	36.4	40.9	46.9	46.2	0.01
運動習慣, %	8.8	17.1	23.6	30.8	<0.001

値は平均値(標準偏差)、または頻度

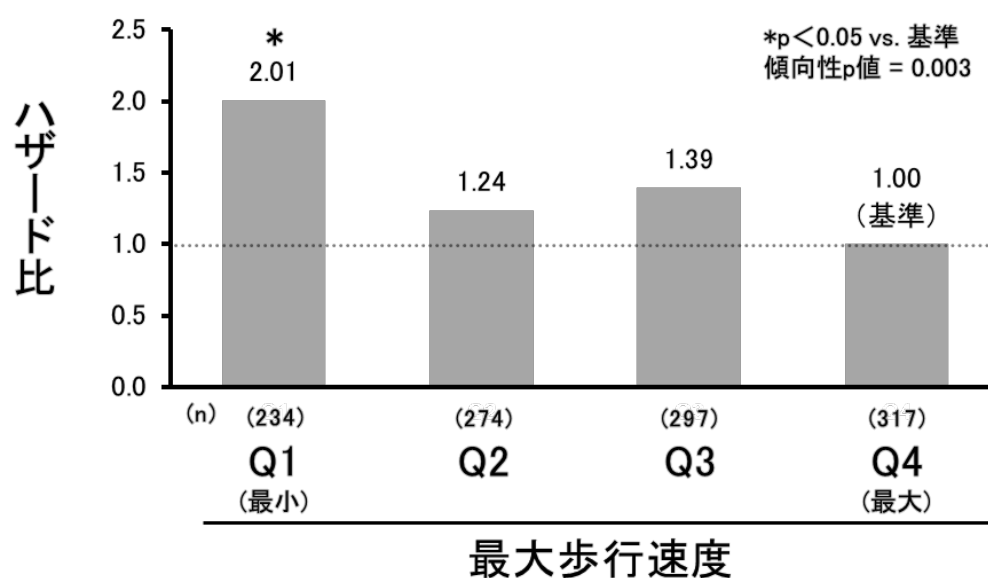


図 1: 最大歩行速度の 4 分位 (性年齢階級別) 別にみた認知症の発症リスク (多変量調整後)

調整因子: 性別、年齢、教育歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

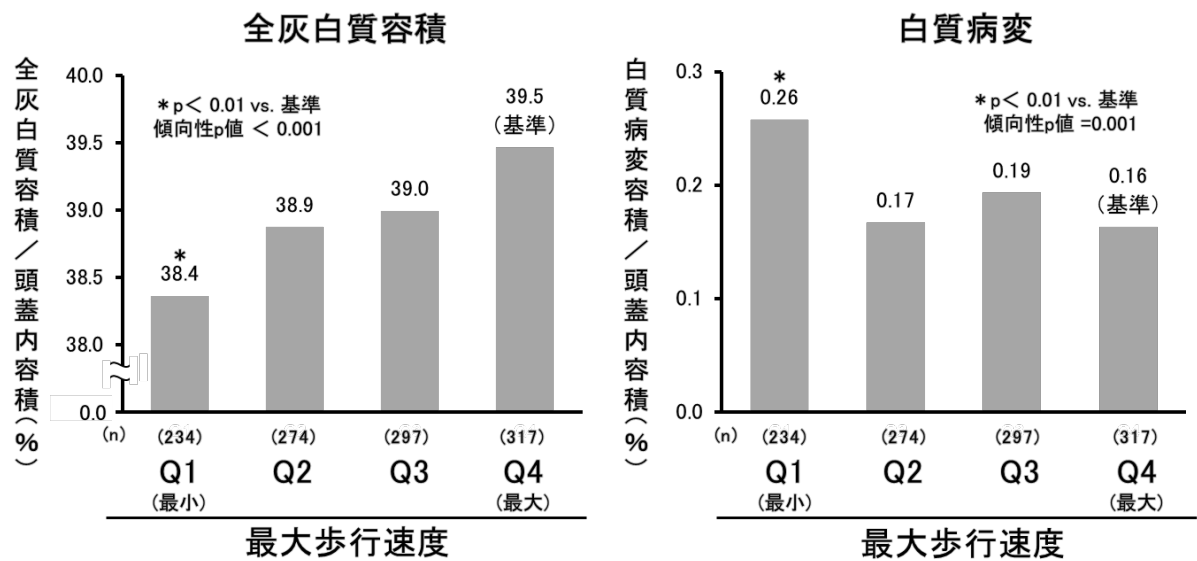


図2：最大歩行速度4分位（性年齢階級別）別にみた全灰白質容積、白質病変容積の関連（多変量調整後）

調整因子：性別、年齢、教育歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、脳梗塞の既往、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

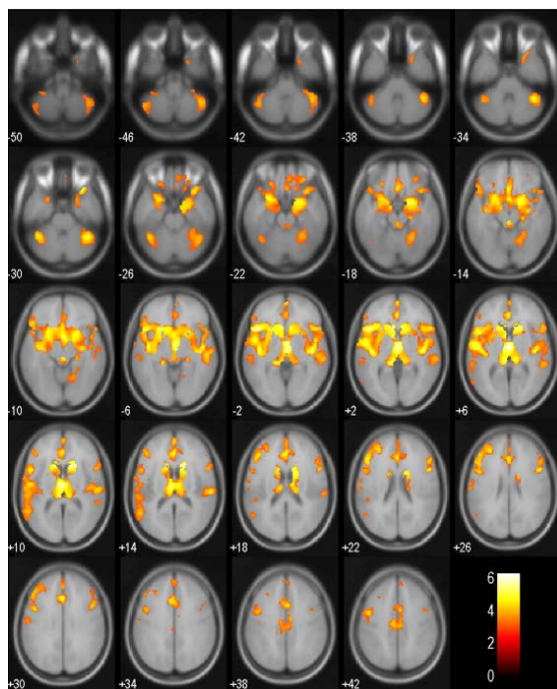


図3：Voxel-based morphometry (VBM) 解析：最大歩行速度と脳萎縮パターン（多変量調整後）
オレンジ色の部分はQ4群に比べQ1群で脳容積低下を認めた部位

調整因子：性別、年齢、教育歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、頭部MRIにおける脳梗塞の有無、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

代謝疾患関連脂肪性肝疾患(MAFLD)と肝線維化：
放射線影響研究所成人健康調査コホート

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

研究要旨

脂肪肝は健診受診者で比較的多くみられる疾患である。近年、飲酒量により規定されない新概念として、代謝疾患関連脂肪性肝疾患(MAFLD)が提唱されている。MAFLDでは、脂肪肝に加えて過体重・肥満や代謝異常、2型糖尿病のいずれかが存在する場合に診断され、病期進展のリスクが高いハイリスク脂肪肝患者の同定に有用と考えられている。今年度の個別研究として高齢者におけるMAFLDの頻度と肝線維化との関連について記述的検討を行った。対象は2008年から2012年までの期間に放射線影響研究所で行っている健診調査(成人健康調査)を受けた80歳未満の広島参加者1,781名(男性784名、女性997名、平均年齢69.2歳)である。脂肪肝は腹部超音波検査の情報により診断した。1,781名中552名(31.0%)に腹部超音波検査に基づく脂肪肝がみられ、その内531名(脂肪肝の96.2%、全体の29.8%)がMAFLDと診断された。肥満・代謝異常・糖尿病のない脂肪肝群は対象者数が少ないため除き、1)脂肪肝、糖尿病含む代謝異常の両方もない群(Group 1:344名)、2)脂肪肝のない肥満・糖尿病・代謝異常群(Group 2:885名)、3)MAFLD群(Group 3:531名)の3群について肝線維化との関連について記述的検討をおこなった。脂肪肝の有無にかかわらず、代謝異常や糖尿病を有する群では肝線維化指標であるヒアルロン酸やIV型コラーゲンの高値群、フィブロスキャンによる有意な線維化(肝弾性値 >7.0 KPa)を有する割合が多かった。また、MAFLD群のうち、76.5%は従来使用されてきたNAFLDと診断され、23.5%は中等度以上の飲酒歴、慢性肝疾患の存在により、NAFLDの基準には当てはまらない集団であった。後者の集団では男性の頻度が高く、AST優位の肝障害、FIB-4 indexの上昇が認められた。

A. 研究目的

放射線影響研究所では、広島・長崎の原爆被爆者とその対照から成る約2万人の集団を設定して、1958年から2年に1回の健診を通じて成人健康調査と呼ばれる追跡調査を行っている。成人健康調査では、各健診時に既往歴、身体計測、検査結果、服薬情報等の情報が取得され、60年以上にわたり蓄積された膨大な臨床・疫学情報はデータベースに保管され、厳重に管理されている。また、研究目的に応じた特別臨床調査（認知機能調査や肝線維化に対する調査）も実施している。現在の成人健康調査受診者の年齢は75歳以上で、高齢化の影響により、受診者数は徐々に減少している。

個別研究として、令和5年度は高齢者における代謝疾患関連脂肪性肝疾患

(metabolic associated fatty liver disease [MAFLD]) の頻度と肝線維化との関連について記述的検討を行った。

脂肪肝は健診受診者で比較的多くみられる疾患である。脂肪肝は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) とアルコール性脂肪性肝疾患 (AFL) に分けられ、NAFLDは食生活の変化や運動量の減少に伴う肥満の増加を背景に増加しており、公衆衛生上の問題となっている。

NAFLDには病態の進展が緩徐であるものと進行性で肝硬変や肝がんのリスクが高いものの2つの病態が存在することが知られている。脂肪肝患者では肥満や糖尿病などの代謝異常を合併することが多く、これらの代謝異常は肝臓の

線維化の進展に深く関わることで報告されている。我々の行った先行研究においても非糖尿病群と比較し、糖尿病群では、有意な線維化（フィブロスキャンで測定した肝弾性値 $>7.0\text{Kpa}$ を有意な線維化と定義）を有する割合が多かった。近年、飲酒量により規定されない新概念として、MAFLDが提唱されている¹。MAFLDでは、脂肪肝に加えて過体重・肥満や代謝異常、2型糖尿病のいずれかが存在する場合に診断され、病期進展のリスクが高いハイリスク脂肪肝患者の同定に有用と考えられている。

高齢者では、代謝異常や糖尿病を有する頻度の高いが、高齢者集団においてMAFLDの頻度や特徴などを調べた研究は少ない。本研究の目的は、健診時年齢63歳以上の高齢者集団においてMAFLDの頻度や肝線維化、NAFLDとの関連などについて検討することである。

B. 研究対象と方法

2008年から2012年までの期間に広島市の成人健康調査に参加し、健診時年齢が80歳未満、肥満度指数 (BMI) や飲酒量などの情報を有していた1,781名（男性784名、女性997名）について検討した。脂肪肝は腹部超音波検査の情報により診断した。高齢集団のため約3割は非空腹時であったため、MAFLDの診断基準は一部改定した。脂肪肝の存在かつ、1) BMI 23 kg/m^2 以上、2) BMI 23 kg/m^2 未満かつ、代謝異常の存在、3) 2型糖尿病のいずれかを合併する場合にMAFLDと診断した。代謝異常の診断は、a) 腹囲：男性 $\geq 90\text{cm}$ 、女性 $\geq 80\text{cm}$ 、b) 血圧： $\geq 130/85\text{mmHg}$ あるいは治療中、c) 中性

脂肪：空腹時 $\geq 150\text{mg/dL}$ 、非空腹時 $\geq 175\text{mg/dL}$ 、d) HDL コレステロール：男性 $< 40\text{mg/dL}$ 、女性 $< 50\text{mg/dL}$ 、e) 血糖：空腹時 $110\text{--}126\text{mg/dL}$ 、非空腹時 $140\text{--}199\text{mg/dL}$ 、HbA1c $5.7\text{--}6.4\%$ 、f) 高感度 CRP： $\geq 2\text{mg/dL}$ の 6 項目のうち 2 つ以上を認める場合とした。糖尿病の診断は、空腹時血糖 $\geq 126\text{ mg/dL}$ 、非空腹時血糖値 $\geq 200\text{ mg/dL}$ 、医師による糖尿病の診断、糖尿病の治療中のいずれかを有する場合とした。肝線維化評価は、ヒアルロン酸、IV型コラーゲンの測定に加え、下記の式により Fibrosis-4 index (FIB-4 index) を算出した。

FIB - 4 index

$$= \frac{\text{AST (U/L)} \times \text{年齢 (years)}}{\text{血小板数 (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

上記線維化マーカーに加え、フィブロスキャンを用いて肝弾性値測定を行い、肝弾性値を求めて有意な線維化を判定した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

健診時の平均年齢は 69.2 歳 (63-79 歳) であった。1,781 名中 552 名 (31.0%) に腹部超音波検査に基づく脂肪肝がみられ、その大部分の 531 名 (脂肪肝の 96.2%、全体の 29.8%) が MAFLD

と診断された (図 1)。脂肪肝のない群でも約 72% に過体重・肥満型あるいは代謝異常、糖尿病がみられた。肥満・代謝異常・糖尿病のない脂肪肝群を対象者数が少ないため除き、1) 脂肪肝、糖尿病含む代謝異常の両方ともない群 (Group 1: 344 名)、2) 脂肪肝のない肥満・糖尿病・代謝異常群 (Group 2: 885 名)、3) MAFLD 群 (Group 3: 531 名) の 3 群について肝線維化との関連について記述的検討をおこなった。Group 1 と比較し、Group 2、3 では男性の頻度が高く、BMI、肝機能検査、CRP が高値であった。また、AST/ALT 比やアディポネクチン値は Group 1 より低値であった (表 1)。肝線維化マーカーのヒアルロン酸、IV型コラーゲンが高い群の割合は代謝異常のある Group 2、3 群で高い傾向がみられた (表 2)。FIB-4 index 高値 (> 2.67) には明らかな傾向はなかった。1,781 名中フィブロスキャンによる肝弾性値測定が可能であった 1,294 名 (男性 611 名、女性 683 名) について有意な肝線維化 (肝弾性値 $> 7.0\text{kPa}$) を有する頻度を検討した結果、Group 3 の MAFLD 群では有意な肝線維化を有する頻度が明らかに高かった。

続いて、従来使用されてきた NAFLD との関連を検討した。Group 3 の MAFLD 群 531 名のうち、406 名 (76.5%) は NAFLD と診断されるが (以下 MAFLD(+)NAFLD (+) 群)、125 名 (23.5%) は中等度以上の飲酒歴、慢性肝疾患の存在により、NAFLD の基準には当てはまらない集団 (MAFLD(+)NAFLD(-) 群) であった。MAFLD 群において、NAFLD の有無による

集団の違いについて記述的検討の結果、MAFLD(+)/NAFLD(+)群と比較し、MAFLD(+)/NAFLD(-)群では男性の頻度が高く(76.0%)、AST 優位の肝障害、FIB-4 indexの上昇が認められた。また、IV型コラーゲン高値、フィブロスキャンによる有意な肝線維化の割合は高い傾向であった(MAFLD(+)/NAFLD(+) vs MAFLD(+)/NAFLD(-): IV型コラーゲン高値 33.3% vs 44.7%、有意な肝線維化 10.7% vs 15.6%)。ヒアルロン酸高値の割合は両群で違いはなかった。

D. 考察

本研究では、脂肪肝の有無にかかわらず、肥満、代謝異常、糖尿病のいずれかを認めた場合、ヒアルロン酸やIV型コラーゲン高値、フィブロスキャンによる有意な肝線維化の割合が高く、肝線維化のリスクが高いことが示唆された。FIB-4 indexは非侵襲的に線維化の進行程度を評価するためのスコアではあるが、一般集団における一次スクリーニングには有用でない可能性が示されている²。本検討でもFIB-4 indexはGroup 2、3群で低く、ASTとALTの割合がGroup 2、3群でGroup 1と比較し、低値であることが影響したと考えられる。一方、中等度以上の飲酒歴、慢性肝疾患の存在するMAFLD(+)/NAFLD(-)群ではAST優位の分布(AST/ALT比の中央値[第1四分位, 第3四分位]=1.1 [0.9-1.4])のため、FIB-4 index >2.67%を有する割合は20.8%と高値であった。MAFLD(+)/NAFLD(-)群では男性の頻度が約7割と高かったため、男女別に検討したが、結果は変わらなかった。MAFLD(+)/NAFLD(+)群とMAFLD(+)

NAFLD(-)群でヒアルロン酸高値に違いがなかった原因として、ヒアルロン酸値には男女差が存在している可能性が考えられたが、男女別の検討でも結果は変わらなかった。

E. 結論

高齢集団で脂肪肝のある場合は、大半がMAFLDの存在の可能性を考慮する必要がある。また、脂肪肝の有無にかかわらず、代謝異常や糖尿病を有しているひとでは、定期的な腹部超音波検査などによるフォロー、必要に応じて線維化マーカーやフィブロスキャンなどによる評価が必要と考える。

参考文献

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209.
2. Sugiyama A, Kurisu A, E B, et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):241.

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

研究発表

1. 論文発表

- (1) Kitamura H, Ishihara K, Kato N, Misumi M, Hida A, Yamada M. Neurocognitive Function in Aged Survivors Exposed to Atomic Bomb Radiation In Utero: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Radiat Res.* 2023;200(5):503-507.
- (2) Utada M, Brenner AV, Preston DL, et al. The Effect of Prostate-Specific Antigen (PSA) Test on Radiation Risk Estimate for Prostate Cancer Incidence among Atomic-Bomb Survivors. *Radiat Res.* 2023;200(1):96-101.
2. 学会発表
- (1) Diabetes incidence and risk factors in a Japanese cohort. Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Hida A, Sposto R. International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress 2023 and 15th Scientific Meeting of Asian Association for the Study of Diabetes July 21-23, 2023, Kyoto, Japan
- (2) The effect of prostate-specific antigen (PSA) test on radiation-associated risk estimate for prostate cancer incidence among atomic-bomb survivors. Utada M, Brenner AV, Preston DL, Yamada M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Cahoon EK, Ozasa K, Mabuchi K.
- 17th International Congress of Radiation Research August 27-30, 2023 Montreal, Canada
- 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. 対象者の分布

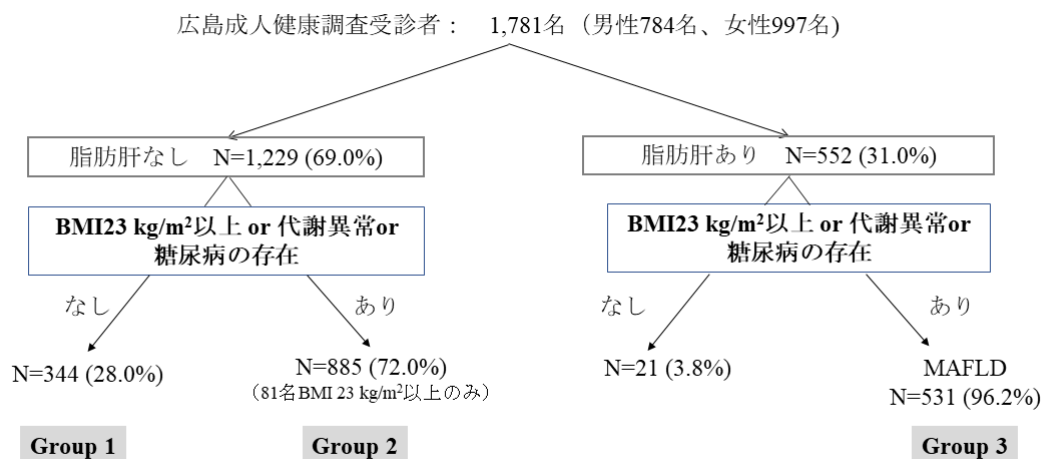


表 1. 対象者の特徴

	Group 1	Group 2	Group 3 (MAFLD)
	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (+)
	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (-)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)
年齢, 歳	68.4 (3.8)	69.6 (4.2)	68.9 (3.7)
男性, %	34.9	43.5	50.3
BMI, kg/m ²	20.1 (1.7)	23.0 (3.0)	25.3 (3.1)
AST, IU/L	24 [21, 28]	23 [20, 28]	25 [21, 30]
ALT, IU/L	18 [14, 22]	18 [15, 24]	24 [19, 33]
γ GTP, IU/L	21 [15, 31]	23 [17, 39]	32 [22, 54]
AST/ALT 比	1.4 [1.2, 1.6]	1.3 [1.0, 1.5]	1.0 [0.9, 1.2]
血小板数, 万/μL	20.6 [17.8, 23.3]	20.1 [17.2, 23.4]	20.6 [17.7, 23.8]
総アディポネクチン, μg/mL	7.5 [5.1, 10.8]	6.4 [4.5, 8.9]	4.3 [3.1, 6.0]
高分子量アディポネクチン, μg/mL	3.5 [1.8, 5.8]	2.7 [1.6, 4.4]	1.6 [0.9, 2.5]
CRP, mg/dL	0.03 [0.02, 0.09]	0.06 [0.03, 0.13]	0.09 [0.05, 0.19]
飲酒あり, %	16.0	18.5	20.2
慢性肝疾患, %	5.8	7.6	4.1

表 2 脂肪肝、肥満・代謝異常・糖尿病の有無と肝線維化マーカー、肝弾性値

	Group 1	Group 2	Group 3 (MAFLD)
	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (+)
	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (-)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)
ヒアルロン酸 >50ng/mL, %	28.1	41.1	39.5
IV型コラーゲン >150ng/mL, %	26.6	35.9	36.0
FIB-4 index 1.3-2.67, %	76.7	73.7	71.8
>2.67, %	14.2	15.3	9.4
有意な線維化 (肝弾性値>7.0KPa)*, %	1.5	4.2	11.9

*フィブロスキャンを用いた肝弾性値測定、1,294名（男性611名、女性683名）

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

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 講師

研究要旨

Small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C)は、動脈硬化性心血管疾患の強い危険因子であることが知られている。近年、総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、non-HDL-C、トリグリセリド(TG)を含むSampsonの式を用いてsdLDL-Cを推定する方法が提案されている。われわれは、sdLDL-C推定値の妥当性の検証を行った。壮瞥町の特定健診受診者605名(男女:280/325、平均年齢:65±15歳)を対象に、sdLDL-C値の測定値と推定値との関連を検討した。推定sdLDL-C値は、全対象者($R^2=0.701$)、投薬のない非糖尿病患者($n=254$, $R^2=0.686$)および糖尿病患者($n=128$, $R^2=0.721$)において、測定したsdLDL-C値と高い相関を示した。重回帰分析では、non-HDL-C、TG、 γ GTPがsdLDL-C値の独立した予測因子であった。また、人工知能ソフトウェアPrediction Oneによる機械学習ベースのsdLDL-C値の推定は、Sampsonの方程式の構成要素を用い、それらの構成要素に γ GTPを追加しTCを削除して用いることで($R^2=0.929$)大幅に改善した。Sampsonの式によって推定されたsdLDL-C値は、一般診療において測定されたsdLDL-C値の代わりに使用できると考えられた。また、人工知能による複数の機械学習モデルを構築することで、より正確で実用的なsdLDL-C値の推定が可能になることが示唆された。

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ている。2023年度の健診は、新型コロナウイルス

感染症(COVID-19)が5類に引き下げとなったこともあり、壮瞥町保健センタースタッフとの協議の上、最低限の感染対策を継続しつつ、制限緩和も行うように実施している。予約制は継続しながらも、健診の予約枠を増やして健診受診者数を昨年より増やすよう配慮し、夏4日間、冬2日間の日程を設定した。これまで会場内

での滞在時間をできる限り短縮させるために中止していた追加検査としての脈波伝播速度の検査やフレイルに関連する握力、体組成や歩行速度についても測定を行った。夏4日間で190名、冬2日間で110名の計310名が受診した。COVID-19流行前は600-700名が毎年度受診していることを考えると少ないが、少しずつこれまでの健診方法に近づけられるよう現場とも協議を継続していく予定である。

今年度の個別研究としては、動脈硬化性疾患の強い危険因子である small dense LDL cholesterol (sdLDL-C) の Sampson 式による推定値と実測値との比較を行い妥当性の検証を行ったので以下に報告する¹⁾。

LDL-C の高値は冠動脈疾患 (CAD) の強い危険因子であり、sdLDL 粒子と large buoyant LDL (lbLDL) 粒子からなっている。LDL 粒子のサイズが小さく (25.5 nm 以下)、比重が重い (1.044~1.063 g/mL) ものを sdLDL 粒子と定義し、sdLDL 粒子は lbLDL 粒子よりも CAD の強力な危険因子であることが報告されている。したがって、sdLDL 粒子の量を正確に推定することは、CAD の予測および予防にとって非常に重要である。最近、sdLDL-C を直接測定する全自動測定法が開発され、その測定システムはさまざまなコホート研究で使用されており、そのすべてが CAD の予測において sdLDL-C 値が LDL-C 値よりも優れていることを一貫して示している。しかし、sdLDL-C 値の測定は臨床現場では一部でしか行われていないのが実状である。

Sampson らは、総コレステロール (TC)、HDL-C、non-HDL-C、TG と別の Sampson の

式により算出した LDL-C の値を用いて sdLDL-C を推定する式を開発した。Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) では、推定 sdLDL-C 値が 80 パーセント以上の対象者は、推定 sdLDL-C 値が 80 パーセント未満の対象者に比べ、アテローム性動脈硬化性心血管疾患による全死亡率が高いことが報告されている。

しかし、Sampson の式で算出された推定 sdLDL-C 値の妥当性検証については、報告が少なく、推定 sdLDL-C 値の検証・検討は十分とはいえない。

本研究では、壮瞥町の住民健診を受診者において、sdLDL-C を直接測定した値と比較することで、Sampson 式による sdLDL-C 推定値の妥当性を検討した。また、近年、人工知能の社会実装が普及し、機械学習モデルが医療分野で広く応用されていることもあり、機械学習ソフトウェア Prediction One (ソニーネットワークコミュニケーションズ、東京、日本) を用いて sdLDL-C 値の推定についても検討を行った。

B. 研究方法

2017 年の壮瞥町健診受診者 605 名 (男性 280 名、女性 325 名) を対象とし、一晚の絶食後、身体計測、血圧測定、採血および採尿を含む検査を行った。喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病、高血圧、脂質異常症の治療薬の使用に関する情報は問診により収集した。

血漿中 sdLDL-C 濃度はホモジニアスアッセイ (sdLDL-EX SEIKEN ; デンカ社、東京) を用いて直接測定した。LDL-C、lbLDL-C、sdLDL-C は Sampson の式を用いて算出

した ($LDL-C=TC/0.948 - HDL-C/0.971 - (TG/8.56 + [TG \times non-HDL-C]/2140 - TG^2/16100) - 9.44$; $1bLDL-C=1.43 \times LDL-C - (0.14 \times (\ln [TG] \times LDL-C) - 8.99$; $sdLDL-C=LDL-C - 1bLDL-C$). 本研究における LDL-C (直接法) と LDL-C (Friedewald 式) および LDL-C (Sampson 式) との相関係数はそれぞれ 0.972 および 0.981 であった。

測定値と推定 sdLDL-C 値との相関を検討するとともに、それぞれの決定因子を同定するために、年齢、性別、および有意な相関 ($r \geq 0.25$, $P < 0.05$) を有する変数を独立変数とした重回帰分析を行った。機械学習分析は、人工知能ソフトウェア、Prediction One (ソニーネットワークコミュニケーションズ、東京、日本) を用いて行われた。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われており、対象者より書面でのインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

sdLDL-C 値の測定値と推定値との間には、すべての対象者 (図 1A ; $r=0.837$, $P < 0.001$)、投薬を受けていない非糖尿病患者 (図 1B ; $r=0.828$, $P < 0.001$) および糖尿病患者 (図 1C ; $r=0.849$, $P < 0.001$) において有意な相関が認められた。sdLDL-C の実測値 (Y) と推定値 (X) の相関式は、全被験者で $Y=1.34 \times X-0.97$ ($R^2=0.701$)、投薬のない非糖尿病患者で $Y=1.23 \times X-3.41$ ($R^2=0.686$)、糖尿病

者で $Y=1.34 \times X-1.16$ ($R^2=0.721$) であった。

年齢、性別、および多重共線性を考慮した上で有意な相関 ($r \geq 0.25$, $P < 0.05$) を有する変数を独立因子として、ステップワイズ回帰分析およびそれに続く重回帰分析を行ったところ、sdLDL-C 実測値に対しては、 γ GTP、non-HDL-C、Log TG、ApoB が年齢、性別、BMI、収縮期血圧の調整後にも独立して関連していた。しかし、測定 sdLDL-C 値は LDL-C (直接法) 値とは有意な関連を示さなかった。一方、推定 sdLDL-C では、年齢、性別、BMI、収縮期血圧、 γ GTP を調整した後も、non-HDL-C、Log TG、ApoB と独立して関連し、LDL-C (直接法) 値と有意に関連していた (表 1)。

機械学習による sdLDL-C 値の推定について、Sampson の式を用いて算出した推定 sdLDL-C 値、Prediction One による推定値と sdLDL-C 実測値との間の関連を検討すると、sdLDL-C 実測値に対する重回帰分析では、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG を含む Sampson の方程式の構成要素を用いたモデル 1 の決定係数 (R^2) は 0.596 であり、単回帰のモデル 0 より低かった。Prediction One を用いた場合、モデル 1 の R^2 は 0.803 であり (図 2A)、Sampson の式を用いた重回帰分析によるモデル 1 の決定係数 ($R^2=0.596$) および Sampson の式を用いた単回帰分析によるモデル 0 の決定係数 ($R^2=0.701$) よりも高かった。モデル 1 に γ GTP レベルを追加したモデル 2 においては決定係数の大きな改善は見られなかった ($R^2=0.805$) (図 2B) が、モデル 2 で TC 値を削除すると、Prediction One の決定係数は最大に改善し (モデル 3、 $R^2=0.929$) (図 2C)、重回帰分析の決定係数

($R^2=0.598$) よりも高くなった (表 2)。

D. 考察

本研究において、Sampson の式により算出された sdLDL-C 値は、日本人の一般集団において直接測定された sdLDL-C 値と高い相関があることが示された ($R^2=0.686$)。重回帰分析により、non-HDL-C、TG、ApoB および γ GTP が sdLDL-C 値に対する有意な予測因子であることが示された。さらに、機械学習ソフト Prediction One では正確な計算式は得られなかったが、Sampson の式の構成要素に γ GTP を加え、TC を削除した機械学習モデルを用いることで、sdLDL-C 値の推定が改善された。以上より、Sampson の式による sdLDL-C 値の算出は妥当であり、一般診療における CAD の予測に有用であると考えられた。

sdLDL-C の実測値と推定値の関連に注目した先行研究として、Sampson らは、米国人被験者 ($n=20,171$) を用いて sdLDL-C の計算式を提案し、推定 sdLDL-C 値は測定 sdLDL-C 値と高い相関があることを示した ($R^2=0.745$)。日本人 2,215 人を対象とした別の研究では、sdLDL-C の推定値と実測値との間には、糖尿病患者 1,542 名 ($R^2=0.614$) よりも健常人 673 名 ($R^2=0.736$) で強い相関があることが示されている。一方、本研究では、sdLDL-C の推定値と実測値との相関は、糖尿病患者 ($R^2=0.721$) に比べ、投薬のない非糖尿病患者 ($R^2=0.686$) の方が弱かった。この結果の相違の原因の 1 つとして、背景の違いが考えられる。以前の研究では、健常対照群と糖尿病患者群の平均年齢はそれぞれ 39 歳と 65 歳であった。一方、本研

究では、服薬のない非糖尿病患者と糖尿病患者の平均年齢はそれぞれ 63 歳と 68 歳であり高齢対象であること、また、先行研究では非空腹時採血を用いていたが、本研究ではすべての対象者で空腹時採血検体を用いていることなどが、先行研究の結果との乖離の一因となっている可能性がある。

重回帰分析の結果、sdLDL-C 実測値は non-HDL-C 値、TG 値、ApoB 値と独立して関連していたが、LDL-C 値 (直接法) とは関連していなかった。一方、推定 sdLDL-C 値は non-HDL-C 値、TG 値、ApoB 値、LDL-C 値 (直接法) と独立して関連していた。推定 sdLDL-C 値は、TC 値、HDL-C 値、non-HDL-C 値、TG 値を用いて算出されるため、LDL-C 値 (直接法) が推定 sdLDL-C 値と関連することは理にかなっている。脂質プロファイルに加えて、 γ GTP 値は sdLDL-C 実測値と有意に関連していたが、推定 sdLDL-C とは関連がみられなかった。 γ GTP は、感度は高いが非特異的な肝障害およびアルコール過剰摂取のバイオマーカーであり、 γ GTP の上昇は、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、CAD、メタボリックシンドロームの危険因子として広く認識されている。さらに、インスリン抵抗性の亢進は sdLDL-C 値の上昇と関連することが報告されており、メタボリックシンドロームに伴う γ GTP の上昇が sdLDL-C 値の上昇に関与していると考えられる。本研究で γ GTP 値が推定 sdLDL-C 値ではなく実測 sdLDL-C 値と関連した理由は不明であるが、推定 sdLDL-C 値が上昇していなくても γ GTP 値が上昇している人は CAD のリスクが高いことに留意すべきである。

本研究では、人工知能ソフトウェア Prediction One を用いた sdLDL-C 値の推定を検討した。Sampson の式と同じ因子 (TC、HDL-C、non-HDL-C、TG) を用いて sdLDL-C 値を推定したところ、Sampson の式 ($R^2=0.701$) よりも決定係数が高かった ($R^2=0.803$)。Prediction One に γ GTP を追加し、TC を削除したところ、決定係数は最大に改善し ($R^2=0.929$)、人工知能を用いた sdLDL-C 値の推定はより精度が高く、複数の機械学習モデルを用いることで、より精度の高い推定が可能であることが示唆された。

E. 結論

診療現場においては、直接測定した sdLDL-C 値の代わりに Sampson の式で推定した sdLDL-C 値を用いることができる可能性が示唆された。また、機械学習により、sdLDL-C 値をより正確に推定できる可能性があり、今後複数の機械学習モデルを構築することで、より適切で実用的な予測が可能になると考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endo K, Kobayashi R, Tanaka M, Tanaka M, Akiyama Y, Sato T, Hosaka I, Nakata K, Koyama M, Ohnishi H, Takahashi S, Furuhashi M. Validation of Estimated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in a

Japanese General Population. *J Atheroscler Thromb* 2023. doi: 10.5551/jat.64578. Online ahead of print.

- 2) Seko T, Akasaka H, Koyama M, Himuro N, Saitoh S, Ogawa S, Miura S, Mori M, Ohnishi H. The Contributions of Knee Extension Strength and Hand Grip Strength to Factors Relevant to Physical Frailty: The Tanno-Sobetsu Study. *Geriatrics (Basel)* 2024 Jan 10;9(1):9. doi: 10.3390/geriatrics9010009.

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

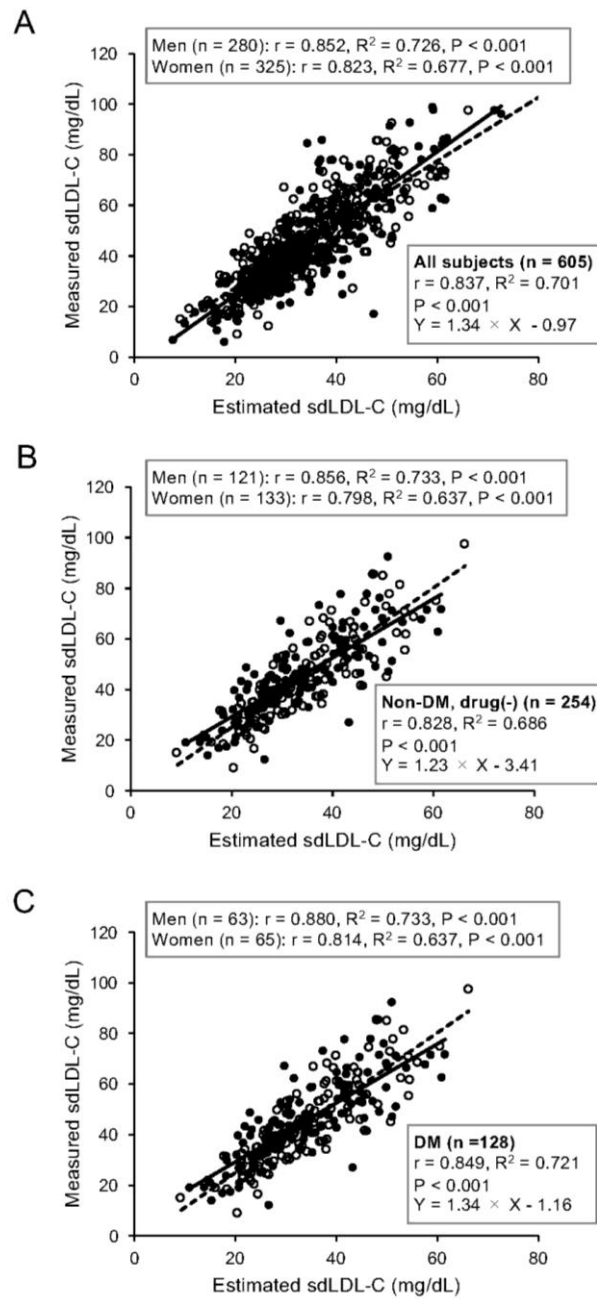


図1. 測定 sdLDL-C と推定 sdLDL-C との相関

表 1 測定 sdLDL-C と推定 sdLDL-C に対する重回帰分析の結果

	Measured sdLDL-C				Estimated sdLDL-C			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	β	P	β	P	β	P	β	P
Age	-0.003	0.919	0.004	0.876	-0.007	0.568	0.002	0.846
Sex (Men)	-0.038	0.118	-0.036	0.142	0.001	0.938	-0.007	0.473
Body mass index	-0.055	0.021	-0.054	0.024	0.015	0.223	0.012	0.207
Systolic BP	0.074	0.006	0.071	0.009	0.029	0.003	0.024	0.019
Log γ GTP	0.075	0.004	0.077	0.003	-0.003	0.749	-0.005	0.823
Non-HDL-C	0.444	< 0.001	0.398	< 0.001	0.584	< 0.001	0.213	< 0.001
Log TG	0.447	< 0.001	0.477	< 0.001	0.507	< 0.001	0.651	< 0.001
ApoB	0.084	0.015	-	-	0.048	0.003	-	-
LDL-C	-	-	0.106	0.162	-	-	0.386	< 0.001
R^2	0.695		0.693		0.933		0.945	
AIC	4,493		4,497		3,003		4,054	

AIC, Akaike's information criterion; ApoB, apolipoprotein B; β , standardized regression coefficient; BP, blood pressure; γ GTP, γ -glutamyl transpeptidase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; sdLDL-C, small dense low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides.

表 2 測定 sdLDL-C に対する Sampson 式と Prediction One を用いた推定との関連

	Multivariable regression (Sampson 式)		Prediction One	
	R2	p	R2	P
Model 0	0.701	<0.001	-	-
Model 1	0.596	<0.001	0.803	<0.001
Model 2	0.596	<0.001	0.805	<0.001
Model 3	0.596	<0.001	0.929	<0.001

Model 0: simple regression of estimated sdLDL-C calculated by using Sampson's equation.

Model 1: Components of Sampson's equation including TC, HDL-C, non-HDL-C and TG.

Model 2: Model 1 + γ GTP.

Model 3: Model 2 - TC.

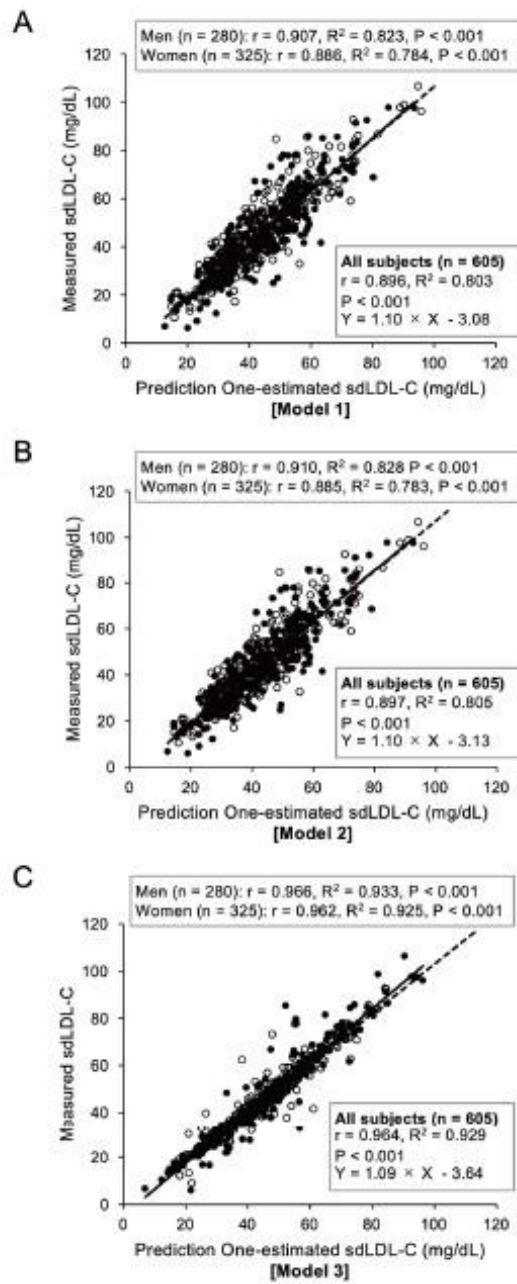


図2 測定 sdLDL-C と Prediction One を用いた推定値との相関

個別研究抄録 1

地域在住高齢者における膝伸展筋力と握力の身体的フレイルへの寄与：端野・壮瞥町研究

The Contributions of Knee Extension Strength and Hand Grip Strength to Factors Relevant to Physical Frailty: The Tanno-Sobetsu Study

(Geriatrics (Basel). 2024; Jan 10 9(1): 9) 文献 2)

【目的】

サルコペニアは、フレイルの中核をなす因子であるものの、筋力と筋肉量は必ずしも並行して低下するわけではなく、筋力の低下は筋肉量の低下よりも身体機能低下と密接に関連することが示唆されている。フレイル予防のための効率的かつ統一的な運動プログラムを確立するためには、フレイルと筋力・筋量の各骨格筋指標間の関係を明らかにする必要がある。また、プレフレイルの段階では、健康な高齢者よりもフレイルが進行しやすいと報告されており、身体機能低下の進行は、プレフレイル群とフレイル群で異なるため、フレイルの予防戦略を確立するためには、骨格筋指標の関係を段階的に明らかにすることが重要である。本研究では、北海道壮瞥町の住民を対象に実施した健康診断のデータを用いて、フレイルの段階に関連する骨格筋指標を検討した。

【方法】

本研究では、コホートに参加した 65 歳の地域在住者 327 人（男性 43.7%）を対象とした。フレイルは、体重減少、活動レベルの低下、疲労、脱力、緩慢の 5 つの症状に基づいて定義し、参加者をフレイル（3 つ以上該当）、プレフレイル（1~2 つ該当）、非フレイルの 3 群に分類した。筋力指標としては、膝伸展筋力、足指把持力、握力を測定し、筋量としては生体電気インピーダンス法により四肢筋量を評価した。フレイル（フレイル群 vs. プレフレイル群）またはプレフレイル群（プレフレイル群 vs. 非フレイル群）の筋指標の調整オッズ比（OR）を算出した。

【結果】

参加者中、フレイルの有病率は 7%、プレフレイルの有病率は 40%であった。年齢、性別、アルブミン、生活習慣病既往歴で調整すると、膝伸展筋力はフレイルと有意に関連し（オッズ比 0.95、95%CI 0.92-0.98）、握力はプレフレイルと有意に関連したが（オッズ比 0.92、95%CI 0.88-0.97）、他の筋力指標とは関連しなかった。

【結論】

本研究において、プレフレイルに該当する高齢者において、膝伸展筋力がフレイルと有意に関連する因子であることが示唆され、フレイル予防において下肢筋力、特に膝伸展筋力に着目した支援の必要が示唆された。

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

研究分担者	山岸 良匡	筑波大学医学医療系	教授
	玉腰 暁子	北海道大学大学院医学研究院	教授
研究協力者	村木 功	大阪大学大学院医学研究科環境医学	准教授
	木村 尚史	北海道大学大学院医学研究院	助教
	木原 朋未	筑波大学医学医療系	助教
	山海 知子	筑波大学医学医療系	教授
	松村 拓実	近畿大学医学部公衆衛生学	助教
	寺村 紗季	筑波大学ヘルスサービス開発研究センター	研究員
	八重樫 昭徳	北海道大学大学院医学研究院	
	佐藤 蓮	筑波大学大学院人間総合科学学術院	
	郭 帥	筑波大学大学院人間総合科学学術院	

研究要旨

JACC 研究において、①いも類摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連、②脳卒中及び心筋梗塞既往の有無によるテレビ視聴時間と死亡リスクとの関連、③日本人成人における低炭水化物スコアと2型糖尿病罹患との関連、④総脂肪及び脂肪酸摂取と2型糖尿病罹患との関連、について分析を行った。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。

①：女性では、いも類の摂取と循環器疾患死亡との間に負の関連が認められた。②：長時間のテレビ視聴は、脳卒中または心筋梗塞の既往歴の有無に関わらず、総死亡および循環器疾患死亡リスクの上昇と関連していた。③：日本人のように魚と肉の摂取量が少ない集団では、炭水化物が少なく脂肪とタンパク質が多い食事は、2型糖尿病の罹患リスクの上昇に寄与する可能性が低いことが示唆された。④：総脂肪や一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸及びn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量と男性の2型糖尿病罹患の間に負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いも類摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連、②脳卒中及び心筋梗塞既往の有無によるテレビ視聴時間と死亡リスクとの関連、③日本人成人における低炭水化物スコアと2型

糖尿病罹患との関連、④総脂肪及び脂肪酸摂取と2型糖尿病罹患との関連の4テーマについて公表した。

また、茨城県の2つの地域（筑西市及び神栖市）において、コホート研究を行うための追跡体制の整備を行い、循環器疾患死亡毎に見た健診所見及び生活習慣別、地区別の死亡者数及び死亡率の集計を行った。さらに、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理指標として、%DCN（全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合）を算出した。

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4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、健診所見及び生活習慣別の循環器疾患の粗死亡率の集計を行った。さらに、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理に資するため、%DCNとして、全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合を算出した。

（倫理面への配慮）

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

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。

C. 研究結果

研究 1. いも類摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連

研究目的： いも類摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連を明らかにすることを目的とした

研究方法： JACC 研究で1988年~1990年のベースライン調査に参加した40~79歳の男女のうち、ベースライン時に循環器疾患、がんの既往のある者、自記式質問紙でいも類摂取の回答が得られなかった者を除く74,750人を2009年末まで追跡した。対象者をいもの摂取頻度に応じて4群（なし、月1~2回、週1~2回、週3~4回、ほぼ毎日）に分類し、Cox 比例ハザードモ

デルを用いて、循環器疾患に対する多変量調整ハザード比（95%信頼区間）を男女別に算出した。

研究結果：追跡期間中央値 19.2 年の間に、4,908 人が循環器疾患により死亡した。いもの摂取頻度がない群を基準とした循環器疾患死亡に対する多変量調整ハザード比は、毎日いものを摂取する群において女性では 0.82（95%信頼区間：0.70-0.95）、男性では 1.01（0.88-1.16）であった。女性では、虚血性心疾患が 0.67（0.48-0.96）、全脳卒中が 0.83（0.66-1.05）、脳出血が 0.70（0.43-1.15）、脳梗塞が 0.75（0.49-1.13）であった。いも類の摂取と循環器疾患死亡との間には女性において有意な負の関連を認めたが、男性においては、関連は認められなかった。

結論：女性では、いも類の摂取と循環器疾患死亡との間に負の関連が認められた。

研究 2. 脳卒中及び心筋梗塞既往の有無によるテレビ視聴時間と死亡リスクとの関連

研究目的：脳卒中または心筋梗塞の既往の有無に分けて、テレビ視聴時間と死亡リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

研究方法：JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳の男女のうち、ベースライン時にがんの既往があった者、自記式質問でテレビ視聴時間、脳卒中と心筋梗塞の既往歴に回答を得られなかった者を除く、76,572 人（脳卒中既往あり 851 人、心筋梗塞既往あり 1,883 人、脳卒中または心筋梗塞の既往なし 73,838 人）を 2009 年末まで追跡した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、総死亡と循環器疾患死亡リスクの多変量調整ハザード比（95%信頼区間）を算出した。

研究結果：追跡期間中央値 19.3 年の間に、17,387 人の死亡が記録された。テレビ視聴時間は、脳卒中や心筋梗塞の既往にかかわらず、総

死亡および循環器疾患死亡リスクと関連していた。テレビ視聴時間<3 時間を基準とした、総死亡リスクの多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、3～4.9 時間、5～6.9 時間、7 時間以上でそれぞれ脳卒中既往のある人では 1.18（0.95-1.48）、1.12（0.86-1.45）、1.61（1.12-2.32）、心筋梗塞既往のある人では 0.97（0.81-1.17）、1.40（1.12-1.76）、1.44（1.02-2.03）、脳卒中や心筋梗塞の既往のない人では 1.00（0.96-1.03）、1.07（1.01-1.12）、1.22（1.11-1.34）であった。

結論：長時間のテレビ視聴は、脳卒中または心筋梗塞の既往歴の有無に関わらず、総死亡および循環器疾患死亡リスクの上昇と関連していた。

研究 3. 日本人成人における低炭水化物スコアと 2 型糖尿病罹患との関連

研究目的：日本人成人における低炭水化物スコアと 2 型糖尿病罹患との関連を明らかにすることを目的とした。

研究方法：JACC 研究で、1988～1990 年のベースライン調査に参加した 40～79 歳の男女のうち、ベースライン時に糖尿病を発症していない 19,084 人（男性 7,052 人、女性 12,032 人）を対象とした。2 型糖尿病の罹患は、5 年後調査における自己申告に基づき把握した。低炭水化物(LCD)スコアは、食事摂取頻度調査票(FFQ)により把握された栄養摂取量のうち、算出に用いた栄養素の総エネルギー摂取量に占める割合を 0-10 点でスコアリングし、その合計点を算出した。LCD スコアは、対象となる栄養素により総合 LCD スコア、動物性 LCD スコア、植物性 LCD スコアに分類しそれぞれ算出した。総合 LCD スコアは炭水化物、総タンパク質、総脂肪に、動物性 LCD スコアは炭水化物、動物性脂肪、動物性タンパク質に、植物性 LCD スコアは炭水化物、植物性脂肪、植物性タンパク質に由来するエネルギー摂取量によって算出した。各 LCD スコアの対象者を五分位で分類し、多変量ロジ

スティック回帰モデルを用いて 2 型糖尿病罹患の多変量調整オッズ比(ORs)および 95%信頼区間 (CIs) を算出した。

研究結果：5 年間の調査期間中に、490 人 (男性 247 人、女性 243 人) が 2 型糖尿病に罹患したと報告した。各 LCD スコアの最低五分位に対する最高五分位の 2 型糖尿病罹患のオッズ比と信頼区間はそれぞれ、総合 LCD スコアは、男性で 0.64 (0.42-0.99)、女性で 0.78 (0.51-1.18)、動物性 LCD スコアは、男性で 0.83 (0.55-1.27)、女性で 0.84 (0.57-1.24)、植物性 LCD スコアは男性で 0.51(0.33- 0.77)、女性で 0.83(0.55- 1.24)であった。

結論：日本人のように魚と肉の摂取量が少ない集団では、炭水化物が少なく脂肪とタンパク質が多い食事が 2 型糖尿病の罹患リスクの上昇に寄与する可能性は低いことが示唆された。

研究 4. 総脂肪及び脂肪酸摂取と 2 型糖尿病罹患との関連

研究目的：日本人成人における総脂肪および脂肪酸摂取と 2 型糖尿病リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

研究方法：JACC 研究で、1989-1990 年のベースライン調査時に食物摂取頻度調査票(FFQ)の回答が得られた 40~79 歳の男女のうち、ベースライン時に糖尿病、がん、心筋梗塞の既往がある者、5 年目の追跡調査で糖尿病に関するデータがなかった者を除く 19,088 人 (男性 7,044 人、女性 12,044 人) を対象にした。総脂肪や脂肪酸の摂取量については、FFQ を用い算出し、総脂肪および脂肪酸の摂取量と 2 型糖尿病罹患との関連を分析するために、摂取量を 5 つのグループに分類した。2 型糖尿病罹患の多変量調整オッズ比および 95%信頼区間を多変量ロジスティック回帰モデルによって算出した。

研究結果：ベースラインから 5 年後調査の間に、合計 494 人の参加者 (男性 247 人、女性 247 人) が 2 型糖尿病に罹患した。総脂肪や脂肪酸の一番低い摂取群と比較し、一番高い摂取群の多変量調整オッズ比 (95% 信頼区間) は、総脂肪が男性で 0.58 (0.37-0.90)、女性で 0.80 (0.43-1.51)一価不飽和脂肪酸は、男性で 0.78 (0.51-1.20)、女性で 0.93 (0.53-1.65)、MUFA は、男性で 0.55 (0.35-0.86)、女性で 0.68 (0.37-1.25)、PUFA は男性で 0.61 (0.39-0.96)、女性で 0.91 (0.51-1.60)、n-3 系 PUFA は、男性で 0.64 (0.42-0.99)、女性で 0.75 (0.45-1.28)、n-6 系 PUFA は、男性で 0.70 (0.45-1.09)、女性で 1.01 (0.60-1.70)であった。

結論：本研究の結果、日本人男性では、総脂肪、MUFA、PUFA、n-3 PUFA の摂取量と 2 型糖尿病の罹患との間に負の関連が認められた。一方で、女性の関連は認められなかった。

研究 5. 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、コホート研究を行うための追跡体制の整備を行い、循環器疾患死亡毎に見た健診所見及び生活習慣別、地区別の死亡者数及び死亡率の集計を行った。また、当該地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理指標として、%DCN (全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例の割合) を算出した。

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 4 年末までの死因情報を得た。筑西市における 2006~2022 年の健診受診者 29790 人および神栖市における 2014~2021 年の健診受診者 18166 人を追跡し、健診所見及び生活習慣別の全循環器疾患および脳卒中、虚血性心疾患の 10 万人年あたりの粗死亡率の集計を行った。また、当該

地域の一部において実施している脳卒中及び虚血性心疾患の発症登録情報について、その精度管理に資するため、%DCNとして、全登録症例のうち、死亡票及び死亡個票のみにより把握された脳卒中・虚血性心疾患症例（DCN）の割合を算出した。

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89人（脳卒中30人、虚血性心疾患27人、その他の循環器疾患32人）であった。その集計結果を表1に示した。神栖市については追跡年数が短く、期間内の循環器疾患死亡者が20名であったため、今後追跡期間を延ばして集計を行いたい。%DCNについては、2011年～2017年の7年間で14例のDCNが認められた。この地域の脳卒中・虚血性心疾患（急性死、急性心筋梗塞、労作性狭心症）の発症数は7年間で422例であり、%DCNは3%程度と推定された。

D. 考察

JACC研究において、いも類摂取と循環器疾患死亡リスクとの関連、脳卒中及び心筋梗塞既往の有無によるテレビ視聴時間と死亡リスクとの関連、日本人成人における低炭水化物スコアと2型糖尿病罹患との関連、総脂肪及び脂肪酸摂取と2型糖尿病罹患との関連、の4つのテーマについての分析、結果公表を行った。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。

本研究班では、従来から研究が多く行われてきた循環器疾患だけでなく、これまで比較的コホート研究によるエビデンスが限られてきた、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の生活習慣病のリスクについても分析を行うこととしている。JACC Study並びに筑西・神栖コホート研究においてもこれらをアウトカムとした分析が可能であり、すでにJACC Studyでは研究3及び研究4で糖尿病発症をアウトカムとした分析を行っ

ているほか、表2に示すような研究成果を公表している。その他、JACC Studyにおいては、糖尿病の重要な合併症である慢性腎臓病死亡をアウトカムとした研究にも着手している。

E. 結論

JACC研究並びに筑西・神栖コホート研究において、循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病をアウトカムとする分析を行うための体制を整備し、さらに慢性腎臓病を含め、これらをアウトカムとする分析を進めた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura H, Yamagishi K, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H. Prospective cohort study on potato intake and mortality from cardiovascular diseases: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study). *European Journal of Nutrition* 2023;62(4):1859-1866.
2. Teramoto M, Yamagishi K, Shirai K, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H. Television viewing time and all-cause and cardiovascular disease mortality among Japanese adults with and without a history of stroke or myocardial infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2023; 30(12):1817-1827.
3. Yaegashi A, Kimura T, Hirata T, Iso H, Tamakoshi A. Association between low-carbohydrate diet score and incidence of type 2 diabetes among Japanese adults: the JACC Study. *Journal of Nutritional Science* 2023; 12:e50.

4. Yaegashi A, Kimura T, Wakai K, Iso H, Tamakoshi A. Association between total fat and fatty acid intake and the risk of type 2 diabetes mellitus among Japanese adults: Analysis based on the JACC study. Journal of Epidemiology (in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 筑西市コホートにおける循環器疾患粗死亡率（10 万人年対）

		人数	循環器疾患	脳卒中	虚血性心疾患
喫煙歴	非喫煙（未回答・時々を含む）	18450	39.3	13.8	10.9
	過去喫煙	7138	47.1	10.7	19.3
	現在喫煙	4202	36.0	16.6	8.3
飲酒歴	非飲酒（未回答を含む）	18179	42.6	14.2	14.2
	機会飲酒	4780	32.2	13.4	8.1
	現在飲酒	6831	40.6	12.2	10.1
血圧区分	正常	15498	16.3	3.4	6.9
	高血圧	14292	67.3	25.0	18.3
LDL コレス テロール区分	140mg/dl 未満	18340	37.1	13.0	9.1
	140mg/dl 以上又は脂質異常症で通院中	11450	47.9	15.0	19.4
HDL コレス テロール区分	40mg/dl 未満	2939	40.1	13.4	22.3
	40mg/dl 以上	26851	40.4	13.6	11.1
中性脂肪区分	150mg/dl 未満	23766	40.8	14.4	11.5
	150mg/dl 以上	6024	38.9	10.8	15.1
Body mass index 区分	25 未満	21251	38.8	13.6	12.3
	25 以上	8539	44.1	13.7	12.2
耐糖能区分	正常	25928	40.1	12.9	11.8
	糖尿病	3862	42.2	19.2	15.4

高血圧：収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上又は高血圧で通院中

糖尿病：空腹時血糖 126mg/dl 以上又は随時血糖 200mg/dl 以上又は HbA1c6.5 以上又は糖尿病で通院中

表2. JACC Study における糖尿病、COPDに関するこれまでの公表論文

アウトカム	曝露要因	文献	参考
COPD	禁煙期間	Li Y, Yamagishi K, Yatsuya H, Tamakoshi A, Iso H. Smoking cessation and COPD mortality among Japanese men and women: the JACC study. <i>Prev Med.</i> 2012 Dec;55(6):639-43. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.09.006. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22982769.	http://jaccstudy.jp/report/805/
	受動喫煙	Ukawa S, Tamakoshi A, Yatsuya H, Yamagishi K, Ando M, Iso H; JACC Study Group. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease mortality: findings from the Japan collaborative cohort study. <i>Int J Public Health.</i> 2017 May;62(4):489-494. doi: 10.1007/s00038-016-0938-1. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28213785.	http://jaccstudy.jp/report/640/
	テレビ視聴時間	Ukawa S, Tamakoshi A, Yatsuya H, Yamagishi K, Ando M, Iso H. Association Between Average Daily Television Viewing Time and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Related Mortality: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study. <i>J Epidemiol.</i> 2015;25(6):431-6. doi: 10.2188/jea.JE20140185. Epub 2015 May 2. PMID: 25947581; PMCID: PMC4444497.	http://jaccstudy.jp/report/633/
	糖尿病	Wang M, Muraki I, Liu K, Shirai K, Tamakoshi A, Hu Y, Iso H. Diabetes and Mortality From Respiratory Diseases: The Japan Collaborative Cohort Study. <i>J Epidemiol.</i> 2020 Oct 5;30(10):457-463. doi: 10.2188/jea.JE20190091. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31839642; PMCID: PMC7492709.	
	やせ・体重減少	Wada H, Ikeda A, Maruyama K, Yamagishi K, Barnes PJ, Tanigawa T, Tamakoshi A, Iso H. Low BMI and weight loss aggravate COPD mortality in men, findings from a large prospective cohort: the JACC study. <i>Sci Rep.</i> 2021 Jan 15;11(1):1531. doi: 10.1038/s41598-020-79860-4. PMID: 33452329; PMCID: PMC7810869.	
5年累積 糖尿病発症	緑茶・カフェイン 摂取	Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. <i>Ann Intern Med.</i> 2006 Apr 18;144(8):554-62. doi: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00005. PMID: 16618952.	http://jaccstudy.jp/report/733/
	マグネシウム摂取	Kirii K, Iso H, Date C, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. <i>J Am Coll Nutr.</i> 2010 Apr;29(2):99-106. doi: 10.1080/07315724.2010.10719822. PMID: 20679144.	http://jaccstudy.jp/report/801/

鉄・銅・亜鉛摂取	Eshak ES, Iso H, Maruyama K, Muraki I, Tamakoshi A. Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: A large population-based prospective cohort study. Clin Nutr. 2018 Apr;37(2):667-674. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.010. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28285974.	http://jacccstudy.jp/report/643/
テレビ視聴時間	Ikehara S, Iso H, Maruyama K, Ukawa S, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study. Television viewing time, walking time, and risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: The Japan Collaborative Cohort Study. Prev Med. 2019 Jan;118:220-225. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.11.006. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30408447.	http://jacccstudy.jp/report/622/
脂溶性ビタミン摂取	Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A. Fat-soluble vitamins from diet in relation to risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese population. Br J Nutr. 2019 Mar 28;121(6):647-653. doi: 10.1017/S000711451800377X. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30567614.	
水溶性ビタミン摂取	Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A. Among the water-soluble vitamins, dietary intakes of vitamins C, B2 and folate are associated with the reduced risk of diabetes in Japanese women but not men. Br J Nutr. 2019 Jun;121(12):1357-1364. doi: 10.1017/S000711451900062X. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30890201.	
マンガン摂取	Eshak ES, Muraki I, Imano H, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H. Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes. Maturitas. 2021 Jan;143:127-131. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.10.009. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33308618.	
大豆・イソフラボン摂取	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 Jan 10;8:813742. doi: 10.3389/fnut.2021.813742. PMID: 35083266; PMCID: PMC8784605.	
低糖質食	Yaegashi A, Kimura T, Hirata T, Iso H, Tamakoshi A. Association between low-carbohydrate diet score and incidence of type 2 diabetes among Japanese adults: the JACC Study. J Nutr Sci. 2023 Apr 14;12:e50. doi: 10.1017/jns.2022.122. PMID: 37123394; PMCID: PMC10131049.	
睡眠時間・仮眠	Okada R, Teramoto M, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H. Sleep Duration and Daytime Napping and Risk of Type 2 Diabetes Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. J Epidemiol. 2023 Nov 5;33(11):562-568. doi: 10.2188/jea.JE20220118. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36155360; PMCID: PMC10518376.	

	<p>Yaegashi A, Kimura T, Wakai K, Iso H, Tamakoshi A. Association between total fat and fatty acid intake and the risk of type 2 diabetes mellitus among Japanese adults: Analysis based on the JACC study. J Epidemiol. 2023 Nov 18. doi: 10.2188/jea.JE20230076. Epub ahead of print. PMID: 37981321.</p>	
--	---	--

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツ
ール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

大崎国保コホート、大崎コホート2006、および宮城県コホート研究における進捗状況

研究分担者 寶澤 篤 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 菅原 由美 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・助教

研究要旨

宮城県コホートは、1990年に宮城県内14市町村の地域住民を対象に開始され、住民の生活習慣が発がんおよび死亡リスク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。大崎国保コホートは、1994年に宮城県大崎市の地域住民を対象に開始され、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ている。また、大崎コホート2006は、大崎国保コホートと同じ地域で実施されたコホートであり、2006年に開始され、65歳以上の高齢者の生活習慣と要介護状態リスクとの関連を評価することを目的としている。

本年度は、大崎コホート2006研究のデータを用いて、乳製品の摂取と認知症発症リスクとの関連を分析した(研究①)。その結果、日本人高齢者ではヨーグルトの摂取頻度が高いほど認知症のリスクは軽減する傾向がみられた。また、チーズを毎日摂取すると認知症のリスクは増加する傾向がみられた。さらに、宮城県コホートと大崎国保コホート、両調査のデータを用いて、睡眠時間と子宮内膜がん罹患リスクとの関連を分析した(研究②)。その結果、睡眠時間は子宮内膜がん罹患リスクと関連しないことを明らかにした。

A. 研究目的

これまでに、地域住民を対象とする複数の前向きコホート研究を行い、様々な生活習慣が疾患及び死亡リスクに及ぼす影響について明らかにし、効果的な生活習慣の提示を行ってきた。

本研究は、循環器疾患のリスク評価ツールの開発に向けて、現行で行われてい

る大規模コホート研究の結果を提供し、より確かなエビデンスの構築を行うことを目的とする。

B. 研究方法

分析に用いたコホート研究の概要を述べる。以下の3つのコホート研究のデータを用いて、本年度は2件の研究結果を

報告した。

1) 宮城県コホート研究のデザイン

1990年6月から8月にかけて、宮城県内の14町村に居住する、40歳から64歳の男女51,921人を対象に生活習慣や健康状態に関する自己記入式アンケートを配付し、うち47,605人から有効回答を得ている(有効回答率91.7%)。その後、死亡・がん罹患の状況を追跡している。様々な生活習慣が発がんや死亡リスク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。

2) 大崎国保コホート研究のデザイン

1994年10月から12月にかけて、宮城県の大崎保健所が管轄する14市町(当時)に居住する、40歳から79歳の国民健康保険の加入者54,996人を対象に生活習慣や健康状態などに関する自己記入式アンケートを配付し、うち52,029人から有効回答を得ている(有効回答率94.6%)。その後、死亡・がん罹患の状況に加えて、医療費を追跡している。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。

3) 大崎コホート2006研究のデザイン

2006年12月に宮城県大崎市に住居する40歳以上の方全員(77,235人)を対象として、生活習慣等に関する自己記入式アンケートを配付し、うち49,855人から有効回答を得ている(有効回答率64.5%)。その後、死亡・死因・がん罹患の状況に加えて、介護保険に関する情報を追跡している。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。

(倫理面への配慮)

本研究は、対象者の同意に基づいて行われている。厚生労働省等「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、個人情報の厳重な保護と対象者の人権尊重を最大限に行うべく、必要な措置を講じている。

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

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。

① 乳製品の摂取と認知症リスクとの関連(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(有効回答率72.9%)。本研究ではこのうち、要介護認定の情報提供に非同意の者、ベースライン時に要介護認定を受けていた者、主治医意見書を利用できない者、乳製品の摂取頻度に未回答であった者を除いた11,636名を解析対象とした。認知症の定義は、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者とした。追跡期間5.7年の間に、計946名の認知症発生がみられた。総乳製品摂取量は男女別に五分位に分類し、最も少ない者を基準とした各群の認知症発生リスクを推定した。その結果、ヨーグルトの摂取頻度が高いほど認知症のリスクは軽減する傾向がみ

られた。一方、チーズを毎日食べると認知症のリスクは増加する傾向がみられた。

② 睡眠時間と子宮内膜がん罹患リスクとの関連（公表論文要約2）

本研究は、宮城県内の2つの研究データを用いて分析を行った。1つ目は宮城県コホート研究で、調査開始時点で40-64歳の女性26,642名を対象にアンケート調査を実施し、24,769名から有効回答を得ている（有効回答率93.0%）。2つ目は大崎国保コホート研究で、調査時点で40-79歳の国民健康保険加入者の女性28,515名を対象にアンケート調査を実施し、27,133名から有効回答を得ている（有効回答率95.2%）。本研究ではこのうち、追跡開始日以前に異動した者、両コホートに重複して参加していた者の大崎国保コホートのデータ分を除外し、さらに、ベースライン調査時点でがん既往歴があった者、睡眠時間の質問に未回答であった者を除いた36,537名を解析対象とした。追跡期間は、宮城県コホート研究で24.5年間、大崎国保コホート研究で19.5年間であり、この間に計146名の子宮内膜がん罹患を確認した。睡眠時間は6時間以下、7-8時間、9時間以上の3群に分類し、「7-8時間」群を基準として他の群の子宮内膜がん罹患リスクを推定した。その結果、睡眠時間は、子宮内膜がん罹患リスクとは関連しないことを明らかにした。

D, E. 考察および結論

大崎コホート2006研究のデータを用いて、ヨーグルトの摂取頻度が高いほど認知症のリスクは軽減する傾向がある一方で、チーズを毎日食べると認知症のリス

クは増加する可能性が示された。また、宮城県コホート、大崎国保コホート研究のデータを用いて、睡眠時間は子宮内膜がん罹患リスクと関連しないことを明らかにした。以上のように、日本人における食事および睡眠時間などの生活習慣と疾患リスクとの関連に関するエビデンスを発信することができた。今後、さらに生活習慣を曝露因子として、様々な健康アウトカムとの関連を検討し、循環器疾患のリスク評価ツールの開発に向けてエビデンスを提供する予定である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Seaweed consumption and the risk of prostate cancer: the Miyagi cohort study. Matsumoto K, Sugawara Y, Sone T, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I. *European Journal of Cancer Prevention*. 2023;32(5):423-430.

2) Psychological distress in later life and incident dementia: The Ohsaki Cohort 2006 Study. Lu Y, Sugawara Y, Inomata S, Tsuji I. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2023; 113:105053.

3) Association between psychological distress and disability-free life expectancy in the older Japanese adults. Lu Y, Murakami Y, Nishi D, Tsuji I. *Journal of Affective Disorders*. 2023; 337:195-201.

4) Association between dairy intake and risk of incident dementia: the Ohsaki Cohort 2006 Study. Lu Y, Sugawara Y, Tsuji I. European Journal of Nutrition, 2023; 62(7):2751-2761.

5) Sleep duration and the risk of endometrial cancer incidence among Japanese women: A pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and the Ohsaki Cohort Study. Sugawara Y, Lu Y, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I. Cancer Epidemiology, 2023 Jul 20;86:102427.

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

公表論文要約 1

Association between dairy intake and risk of incident dementia: the Ohsaki Cohort 2006 Study.

Lu Y, Sugawara Y, Tsuji I.

Eur J Nutr. 2023 Oct;62(7):2751-2761. doi: 10.1007/s00394-023-03189-7.

【背景・目的】 乳製品には、ビタミンB12 やカルシウムなどの栄養素が含まれているため、認知症の予防に役立つ可能性がある。しかし、これまで、乳製品の摂取は認知症発生リスクにどのような影響を与えるかを検討した疫学研究は少なく、結果が明確に一致していなかった。本研究では、日本人高齢者における乳製品の摂取と認知症発生リスクとの関連を前向き地域住民コホート研究により検証した。

【方法】 本研究は、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（大崎コホート2006研究）。ベースライン調査に回答した65歳以上高齢者のうち、介護保険認定情報提供に非同意の者、追跡開始日前に要介護認定を受けた者、追跡開始日前に死亡または転出により異動した者、乳製品の摂取頻度に未回答の者などを除外した11,636名を解析対象とした。主要アウトカムは認知症発生であり、要介護認定を受けた者で、かつ主治医意見書における「認知症高齢者の日常生活自立度」がⅡ以上の者を認知症と定義した。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に分類し、総乳製品摂取量が最も少ない者を基準群とした各群の認知症発生リスクのハザード比（HR）と95%信頼区間（CI）をCox比例ハザードモデルによって算出した。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、「ほとんど食べない」群を基準として認知症発生リスクとの関連を検討した。

【結果】 追跡期間5.7年の間に、計946名の認知症の発生がみられた。ヨーグルト摂取頻度のほとんど食べない群と比較して、その他の群の多変量調整HR（95%CI）は、1-2回/月摂取群は0.98（0.81, 1.20）、1-2回/週摂取群は0.99（0.82, 1.20）、3-4回/週摂取群は0.91（0.73, 1.13）、毎日食べる群は0.89（0.74, 1.09）となり、ヨーグルトの摂取頻度が高いほど認知症のリスクは軽減する傾向がみられた。一方、チーズを毎日食べる群では認知症のリスクは増加する可能性が示された（HR:1.28, 95%CI:0.91, 1.79）。

【結論】 日本人高齢者を対象とした前向きコホート研究の結果、ヨーグルトの摂取頻度が高いほど認知症のリスクは軽減する傾向がみられた。一方、チーズを毎日食べると認知症のリスクは増加する可能性が示された。

公表論文要約 2

Sleep duration and the risk of endometrial cancer incidence among Japanese women: A pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and the Ohsaki Cohort Study. Sugawara Y, Lu Y, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I. *Cancer Epidemiol.* 2023 Oct;86:102427. doi: 10.1016/j.canep.2023.102427.

【背景・目的】近年、子宮内膜がんの罹患率は世界的に増加している。子宮内膜がんの主なリスク要因としては、女性ホルモンに関連する要因（初潮年齢、閉経年齢、未経産、ホルモン補充療法等）が示唆されている。一方、先行研究では、生活習慣（喫煙、不健康な食習慣、低身体活動量、肥満）と子宮内膜がんとの関連も報告されているものの、睡眠時間と子宮内膜がん罹患との関連は、研究数が少なく、結果も一致していなかった。そこで本研究は、2つの大規模な前向きコホート研究のデータを統合して、睡眠時間が子宮内膜がん罹患リスクに影響するかどうかを検証した。

【方法】本研究では、宮城県コホートと大崎国保コホートのデータを用いた。両ベースライン調査に回答した女性のうち、追跡開始日以前に異動した者、両コホートに重複して参加していた者の大崎国保コホートのデータ分を除外し、さらに、ベースライン調査時点でがん既往歴があった者、睡眠時間の質問に未回答であった者を除いた36,537名を解析対象者とした。解析対象者を前向きに宮城県コホート研究で24.5年間、大崎国保コホート研究で19.5年間追跡した。主要アウトカムは子宮内膜がん罹患であり、宮城県がん登録データとの照合により確認した。自記式調査票の回答に基づいて、睡眠時間を6時間以下、7-8時間、9時間以上の3群に分類し、「7-8時間」群を基準として他の群の子宮内膜がん罹患リスクのハザード比（HR）と95%信頼区間（CI）をCox比例ハザードモデルによって算出した。

【結果】平均追跡期間20.6年で、146件の子宮内膜がん罹患を確認した。睡眠時間7-8時間群と比較した子宮内膜がん罹患の多変量調整HR(95% CI)は、6時間以下群は1.07(0.72, 1.60)、9時間以上群は1.05(0.57, 1.93)となり、睡眠時間と子宮内膜がん罹患リスクに関連はみられなかった。層別化解析の結果、BMI25以上の女性では、睡眠時間7-8時間群と比較して、6時間以下の群の多変量調整HR(95% CI)は1.25(0.75, 2.09)となり、子宮内膜がん罹患リスクが増加する傾向がみられたが、統計学的に有意な関連ではなかった。

【結論】日本人女性を対象とした前向きコホート研究の結果、睡眠時間と子宮内膜がん罹患リスクに関連はみられなかった。

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」
分担研究報告書

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	山口 哲史	東北大学大学院歯学研究科加齢歯科学分野・准教授
	佐藤 倫広	東北医科薬科大学衛生学公衆衛生学・講師
	野村 恭子	秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座・教授
	中山 晋吾	東北医科薬科大学腎臓内分泌内科・助教

研究要旨:

大迫（おおはさま）コホート研究は、家庭における自己測定血圧（家庭血圧）および24時間自由行動下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、軽度の歯周炎患者では歯の数が少ないほど左海馬の萎縮速度が速いが、重度の歯周炎患者では歯の数が多きほど萎縮速度が速いこと、妊娠・出産回数が多い女性で脳および頸動脈の潜在的な動脈硬化が進展していること、白衣効果の低い長期再現性には診察室血圧のばらつきが大きく寄与していること、家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えることで予測モデルが改善すること、等を明らかにした。

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

A. 研究目的

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

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

学会(ISH)ガイドラインから2014年米国予防医療サービス対策委員会(USPSTF)勧告に至る国際的ガイドライン、また諸外国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

以下に、本コホートの概要、及び本年度に得られた主要結果について概説する。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南30kmに位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成

り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の4地区に分かれている。

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

本研究の開始時(1986年)、大迫町の人口は約9300人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約4500人(2023年)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)、2022年- (第8期)の8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、参加人数制限等の感染予防を行い、従前に近い形で事業を再開した。2023年度は、制限もほぼ撤廃し、従前どおりの形態で実施している。

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

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第1期4236名、第2期2595名、第3期2381名、第4期1493名、第5期1170名、第6期1003名、第7期816名、第8期290名(継続中)が、家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業

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

(2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名、第4期524名、第5期471名、第6期495名、第7期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)、第8期163名(以前と同様に実施)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、眼底、腹囲、認知機能検査(ミニメンタルテスト)、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、リポ蛋白質(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

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。なお、第8期からは、感染対策・対象者の負担等を考慮して OGTT を中止し、持続自己血糖測定器(リブレ)による10日間の持続血糖測定を、空腹時採血による血糖・糖代謝関連因子測定とともに開始した。第8期は128名(継続中)が参加した。

(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. 認知機能低下のない55歳以上の一般住民172名を対象として、歯周炎の重症度と現在歯数が4年後の海馬萎縮に及ぼす影響を縦断的に検討した。軽度の歯周炎患者では歯の数が少ないほど左海馬の萎縮速度が速かったが、重度の歯周炎患者では歯の数が多きほど萎縮速度が速かった。これより、単に多くの歯を残すだけでなく、歯周炎のない健康な歯を多く残すことの認知症予防における重要性が示唆された(公表論文1)。

2. 1998年時点で55歳以上の女性を対象に女性特有の生殖ライフイベントと脳および頸動脈における潜在的動脈硬化との関連を横断的に検討した。妊娠・出産回数が多い女性で潜在的動脈硬化が進展していることが示された(公表論文2)。

3. 高血圧未治療の一般住民153名を対象に、家庭血圧によって捉えられる白衣効果の、4年後の再現性について検討した。白衣効果の集団における平均値はベースラインと4年後でほぼ一致していた。しかし、級内相関係数の値からは白衣効果の4年後の再現性は良好とは言えなかった。家庭血圧に比べ、診察室血圧の4年後の再現性が低いことから、白衣効果の低い長期再現性には診察室血圧のばらつきが大きく寄与していることが示唆された(公表論文3)。

4. 高血圧のない住民410名を対象に、24時間収縮期血圧と家庭高血圧発症(家庭血圧 $\geq 135/ \geq 85$ mmHg または降圧治療開始)との関連を検討した。24時間収縮期血圧が家庭高血圧発症に関連し、家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えることで、予測モデルが改善した。家庭血圧と24時間血圧が相互に関連することが示された(公表論文4)。

D. E. 考察および結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoshi Yamaguchi, Takahisa Murakami, Michihiro Satoh, Takamasa Komiyama, Takashi Ohi, Yoshitada Miyoshi, Kosei Endo, Takako Hiratsuka, Azusa Hara, Yukako Tatsumi, Tomoko Totsune, Kei Asayama, Masahiro Kikuya,

Kyoko Nomura, Atsushi Hozawa, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Makoto Watanabe, Takayoshi Ohkubo, Yoshinori Hattori. Associations of Dental Health With the Progression of Hippocampal Atrophy in Community-Dwelling Individuals: The Ohasama Study.

Neurology. 2023 Sep 5;101(10):e1056-e1068. doi: 10.1212/WNL.0000000000207579.

2) Wakana Sato, Kyoko Nomura, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Megumi Tsubota-Utsugi, Takahisa Murakami, Kei Asayama, Yukako Tatsumi, Yuki Kobayashi, Takuo Hirose, Ryusuke Inoue, Tomoko Totsune, Masahiro Kikuya, Atsushi Hozawa, Hirohito Metoki, Yutaka Imai, Hiroyuki Watanabe, Takayoshi Ohkubo.

Female Reproductive Events and Subclinical Atherosclerosis of the Brain and Carotid Arteriopathy: the Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2023 Aug 1;30(8):956-978. doi: 10.5551/jat.63592.

3) Michihiro Satoh, Tomoya Yoshida, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Yukako Tatsumi,

Takuo Hirose, Kyosuke Takabatake, Megumi Tsubota-Utsugi, Azusa Hara, Kyoko Nomura, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

The long-term reproducibility of the white-coat effect on blood pressure as a continuous variable from the Ohasama Study. Sci Rep. 2023 Mar 27;13(1):4985. doi: 10.1038/s41598-023-31861-9.

4) Shingo Nakayama, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Takahisa Murakami, Yukako Tatsumi, Kei Asayama, Azusa Hara, Takuo Hirose, Megumi Tsubota-Utsugi, Masahiro Kikuya, Takefumi Mori, Atsushi Hozawa, Yutaka Imai, Takayoshi Ohkubo.

Association Between Ambulatory Blood Pressure and Risk of Home Hypertension in a Normotensive Population: The Ohasama Study. Am J Hypertens. 2023 Feb 24;36(3):151-158. doi: 10.1093/ajh/hpac121.

H. 知的所有権の取得状況

なし

公表論文要訳 1.

○ Yamaguchi S, Murakami T, Satoh M, Komiyama T, Ohi T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Hara A, Tatsumi Y, Totsune T, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Watanabe M, Ohkubo T, Hattori Y.

Associations of Dental Health With the Progression of Hippocampal Atrophy in Community-Dwelling Individuals: The Ohasama Study.

Neurology. 2023 Sep 5;101(10):e1056-e1068. doi: 10.1212/WNL.0000000000207579.

【目的】 歯の喪失や歯周炎はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の危険因子である可能性が示唆されているが、近年の縦断研究では AD の画像バイオマーカーである海馬萎縮との関連について否定的な結果が報告されている。この矛盾の背景として、重度歯周炎の患者では歯数が多いほど口腔内全体の炎症が増大することで逆に海馬萎縮を惹起している可能性が考えられる。そこで本研究では、地域在住の一般住民を対象として、歯周炎の重症度に依存した現在歯数 (Number of teeth present : NTP) と海馬萎縮との縦断的関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 本研究では、岩手県花巻市大迫町に在住する認知機能低下のない 55 歳以上の地域一般住民を対象とし、4 年間隔で 2 回、脳 MRI 検査と口腔および全身のデータ収集を行った。海馬体積は MRI から自動関心領域解析によって算出した。歯周炎の指標として平均歯周ポケット深さ (Periodontal probing depth: PD) を用いた。海馬体積の年間対称変化率 (Symmetric percentage change: SPC) を従属変数とし、独立変数に NTP と平均 PD の交互作用項を含む重回帰分析を行った。交互作用の詳細は、Johnson-Neyman 法と単純傾斜分析を用いて検討した。感度分析として、海馬容積に対する NTP、平均 PD、時間の 3 元交互作用を線形混合効果モデルにて解析し、NTP と時間の交互作用は平均 PD の中央値で分割したサブグループで検討した。すべてのモデルにおいて、脱落バイアスを逆確率重み付けにより調整した。

【結果】 172 名のデータを解析した。NTP と平均 PD との質的相互作用が、左海馬の年間 SPC において有意であった。左海馬の年間 SPC に対する NTP の回帰係数は、低レベルの平均 PD (平均-1SD) では正 ($B = 0.038$, $p = 0.026$)、高レベルの平均 PD (平均+1SD) では負 ($B = -0.054$, $p = 0.001$) であった。線形混合効果モデルでも同様の結果が得られ、NTP と時間の交互作用は平均 PD が高いサブグループで有意であった。

【結論】 軽度の歯周炎患者では歯の数が少ないほど左海馬の萎縮速度が速く、重度の歯周炎患者では歯の数が多くほど萎縮速度が速かった。単に多くの歯を残すだけでなく、歯周炎のない健康な歯を多く残すことの重要性が示唆された。

公表論文要訳 2.

○ Sato W, Nomura K, Satoh M, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Murakami T, Asayama K, Tatsumi Y, Kobayashi Y, Hirose T, Inoue R, Totsune T, Kikuya M, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Watanabe H, Ohkubo T.

Female Reproductive Events and Subclinical Atherosclerosis of the Brain and Carotid Arteriopathy: the Ohasama Study.

J Atheroscler Thromb. 2023 Aug 1;30(8):956-978. doi: 10.5551/jat.63592.

【目的】 妊娠、出産、初潮・閉経年齢などの女性特有の生殖ライフイベントが脳心血管疾患のリスク因子であることが報告されている。しかし、これらの生殖ライフイベントと脳病変および頸動脈アテローム性動脈硬化との関連に関する報告は乏しい。本研究では、日本人の一般地域住民を対象に、妊娠、出産、初潮・閉経年齢、エストロゲン曝露期間と脳および頸動脈における潜在的動脈硬化との関連を検討した。

【方法】 本研究は、1986年に岩手県花巻市大迫町住民を対象として開始された大迫コホート研究の一環である。無症候性脳血管障害として、頭部MRI画像に基づき、白質病変(WMH)およびラクナ梗塞を評価した。頸動脈病変として、超音波検査に基づき、総頸動脈の頸動脈内膜中膜厚(IMT)およびプラークを評価した。質問紙調査によって得られた生殖イベント情報と無症候性脳血管障害および頸動脈肥厚との関連の解析には、共変量で調整したロジスティック回帰分析を用いた。

【結果】 1998年時点で55歳以上の女性966名のうち、1992~2008年の頭部MRI撮影を受けた女性は622名(平均年齢:69.2歳)、1993~2018年に実施された頸動脈超音波検査を受けた女性は711名(平均年齢:69.7歳)であった。妊娠回数はラクナ梗塞と有意に関連しなかったものの、WMH有病オッズ比(95%信頼区間)は、妊娠回数3回の群に比べ、それぞれ妊娠0~2回の群で1.36(0.80-2.34)、妊娠3回の群で1.30(0.75-2.26)、および妊娠4回以上の群で1.74(1.02-2.98)であった。頸動脈プラーク有病オッズ比(95%信頼区間)は、妊娠回数3回の群に比べ、それぞれ妊娠0~2回の群で1.05(0.64-1.72)、妊娠3回の群で1.06(0.63-1.80)、および妊娠4回以上の群で2.06(1.26-3.37)であり、IMT値も妊娠4回以上の群で有意に高値を示した。妊娠回数と同様に、出産回数も各動脈硬化性疾患と関連していた。初潮年齢、閉経年齢、および閉経年齢から初潮年齢を差し引いて推定したエストロゲン曝露期間と、各動脈硬化指標との有意な関連は認められなかった。

【結論】 本研究の結果、一般住民において、妊娠・出産回数が脳および頸動脈の潜在的な動脈硬化と関連することが示唆された。

公表論文要訳 3.

○ Satoh M, Yoshida T, Metoki H, Murakami T, Tatsumi Y, Hirose T, Takabatake K, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Nomura K, Asayama K, Kikuya M, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T. The long-term reproducibility of the white-coat effect on blood pressure as a continuous variable from the Ohasama Study. Sci Rep. 2023 Mar 27;13(1):4985. doi: 10.1038/s41598-023-31861-9.

【目的】家庭血圧によって捉えられる白衣効果について、短期間の再現性に関する報告は存在するが、年単位の長期再現性に関する情報は乏しい。そこで本研究では、4年後の白衣効果の再現性について検討した。

【方法】岩手県花巻市大迫町に在住で高血圧未治療の153名（男性：22.9%、平均年齢：64.4歳）を対象とした。白衣効果を診察室血圧と家庭血圧の差として評価した。ベースラインと4年後の各指標の再現性を、Bland-Altmanプロットおよび級内相関係数（ICC： ≥ 0.7 で再現性良好）で評価した。

【成績】収縮期/拡張期血圧に基づく白衣効果の4年後の変化は、それぞれ $-0.17 \pm 14.53 / -1.56 \pm 8.47$ mmHgであった。Bland-Altmanプロットでは、ベースラインと4年後との白衣効果の差と平均値との間に有意な関連は認められず、系統誤差は無いと判断された（図）。ベースラインと4年後の収縮期血圧指標のICC（95%信頼区間）は、白衣効果で0.41（0.27-0.53）、診察室血圧で0.64（0.52-0.74）、家庭血圧で0.74（0.47-0.86）であった。拡張期血圧指標でも結果はほぼ同様であった。

【結論】白衣効果の集団における平均値はベースラインと4年後でほぼ一致していた。しかし、ICCの値から白衣効果の4年後の再現性は良好とは言えなかった。家庭血圧に比べ、診察室血圧の4年後の再現性が低いことから、白衣効果の低い長期再現性には診察室血圧のばらつきが大きく寄与していることが示唆される。

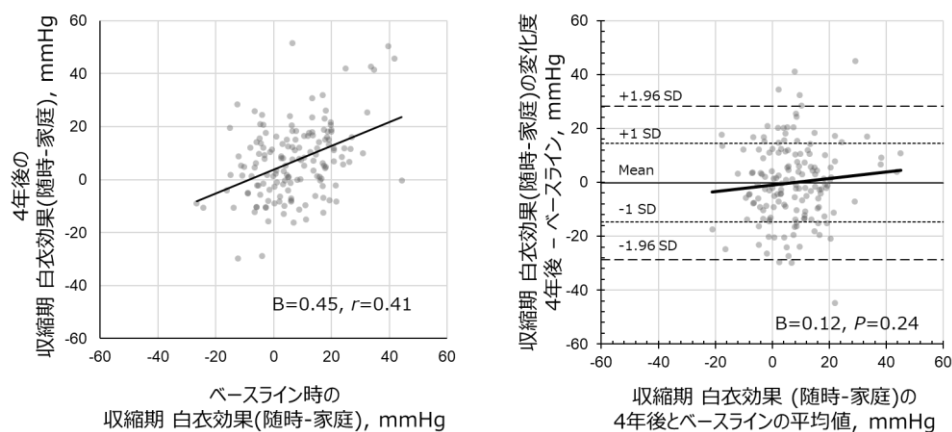


図. 収縮期血圧の白衣効果における相関とBland-Altman plot

公表論文要訳 4.

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

Association Between Ambulatory Blood Pressure and Risk of Home Hypertension in a Normotensive Population: The Ohasama Study.

Am J Hypertens. 2023 Feb 24;36(3):151-158. doi: 10.1093/ajh/hpac121.

【目的】 高血圧は脳心血管疾患のリスク因子であり、24時間自由行動下血圧(ABPM)と家庭血圧はいずれも脳心血管疾患リスクと関連する。ABPMが非高血圧であっても家庭高血圧は脳卒中発症リスクと関連しており、家庭高血圧発症を予測することは重要である。近年、大迫研究において、性別、年齢、BMI、喫煙、随時収縮期血圧、家庭収縮期血圧を使用した家庭高血圧発症10年予測モデルが開発されている。ABPMが家庭高血圧発症リスクの独立したリスク因子である場合、ABPMを考慮することで、家庭高血圧発症10年予測モデルを改善できる可能性がある。本研究の目的は、非高血圧者において、ABPMと家庭高血圧発症リスクとの関連を解明し、ABPMが家庭高血圧発症10年予測モデルを改善するのかを検討することである。

【方法】 高血圧のない岩手県花巻市大迫町住民410名(女性83.2%、平均年齢53.6歳)を対象に、24時間収縮期血圧と家庭高血圧発症(家庭血圧 $\geq 135/\geq 85$ mmHgまたは降圧治療開始)との関連をCoxモデルで検討した。過去に開発した家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えた時の家庭高血圧発症予測能の改善度をHarrellのC統計量、NRI(Net reclassification improvement)、IDI(Integrated discrimination improvement)で評価した。

【結果】 平均14.2年の追跡期間で、家庭高血圧発症は225例であった。ベースライン時の家庭収縮期血圧を含む各種交絡因子で補正後、24時間収縮期血圧(1-SD [=6.76 mmHg]上昇毎)の家庭高血圧発症ハザード比(95%信頼区間)は、1.59(1.33-1.90)であった。また、過去に開発した家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えたところ、HarrellのC統計量が0.72から0.73($P=0.11$)となり、わずかな増加にとどまったが、NRIは0.53($P<0.0001$)、IDIは0.028($P=0.0014$)と有意な改善が認められた。

【結論】 非高血圧者において、24時間収縮期血圧が家庭高血圧発症に関連した。家庭高血圧発症10年予測モデルに24時間収縮期血圧を加えることで、家庭高血圧発症10年予測モデルが改善した。家庭血圧と24時間血圧が相互に関連することが示唆された。

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

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	特任教授
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	嘱託教授
	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。

2023年度は、睡眠時間と糖尿病発症との関連を検討した。睡眠時間の平均値は6.4時間/日であった。12年間で376名の糖尿病発症を確認した。12年間の累積発症率は、11.1(対1000人年)であった。スプライン解析で、睡眠時間と糖尿病発症と関連を評価したところ、睡眠時間6時間が最も糖尿病発症率は低く、睡眠時間が短いと有意に発症リスクは高く、また、睡眠時間の長い者でも糖尿病発症リスクが高まる傾向を認め、U字型の関係が確認された。

睡眠の質の点数の高低と糖尿病発症とは有意な関連は認められなかった。感受性分析として、性や年齢、肥満や糖尿病家族歴の有無で同様の解析を行ったが、これらの指標と睡眠時間とのあいだに有意な交互作用は認められなかった。

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、途中退職も比較的に少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。2023年の調査では、2017年以降の退職者696名に対して郵送による調査票を送付し、598名の調査票を回収した（回収率85.9%）。このうち、6名について心血管疾患の発症（脳卒中2名、心臓病4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、ここ数年は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

睡眠時間・睡眠の質と糖尿病発症の関連

（投稿中）

【背景】適切な睡眠習慣は健康の維持に不可欠であり、睡眠不足は作業効率の低下や事故、肥満、高血圧、糖尿病や心血管疾患などのリスクを高めることが報告されている。日本人は睡眠時間が短く、1日の平均睡眠時間が6時間未満の者の割合は、男性37.5%、女性40.6%であり、特に男性の30～50歳代、女性の40～50歳代では4割以上を占めている。国民一人ひとりの十分な

睡眠の確保は重要な健康課題であり、健康日本21（第3次）の目標にも「睡眠時間が十分確保できている者の増加」が掲げられ、睡眠時間6時間未満の短時間睡眠者への対応が求められている。そこで、今回、睡眠時間・睡眠の質と糖尿病発症の関連を検討した。

【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35歳以上の在籍者、男性2,337名、女性1,391名である。2004年に、睡眠時間および睡眠の質を評価した。睡眠の質の評価には、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）日本語版を使用した。毎年の健康診断の結果から、糖尿病の発症を確認した。糖尿病発症は、健診の空腹時血糖値126mg/dL、HbA1c 6.5%以上、投薬開始のいずれかを満たすものとした。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、睡眠と糖尿病発症との関連を評価した。睡眠時間（連続変数）と糖尿病発症との関連は、スプライン曲線を用いてあらわした。ハザード比は、性、年齢、糖尿病家族歴、喫煙、飲酒、運動習慣で調整した。

【結果】睡眠時間の平均値は6.4時間/日であった。睡眠時間6時間未満の短時間睡眠者の割合は、女性、若年者、喫煙者が多く、ホワイトカラー労働者に多かった。

12年間で376名の糖尿病発症を確認した。12年間の累積発症率は、11.1（対1000人年）であった。スプライン解析で、睡眠時間と糖尿病発症と関連を評価した（図1）。睡眠時間6時間が最も糖尿病発症率は低く、睡眠時間が短いと有意に発症リスクは高く、また、睡眠時間の長い者でも糖尿病発症リスクが高まる傾向を認め、U字型の関係が確認された。

睡眠時間を6時間未満、6-7時間、7-8時間、8時間以上の4群に分けると、各々の糖尿病

発症率(対千人年)は、各々11.2, 9.3, 12.8, 14.7であり、多変量調整糖尿病発症ハザード比は各々1.38 (1.04-1.84), 1.00 (reference), 1.24 (0.98-1.58), and 1.31 (0.90-1.92)であった。PSQIで求めた睡眠の質と糖尿病発症との関連を検討すると、睡眠の質の点数の高低と糖尿病発症とは有意な関連は認められなかった(表1)。感受性分析として、性や年齢、肥満や糖尿病家族歴の有無で同様の解析を行ったが、これらの指標と睡眠時間とのあいだに有意な交互作用は認められなかった。

【考察】今回、睡眠時間と糖尿病発症との関連において、U字型の関連を認めた。睡眠時間6時間で糖尿病発症リスクが最も低く、特に短時間睡眠では有意な糖尿病発症リスクの上昇を認めた。一方、PSQIで評価した睡眠の質と糖尿病発症との間に有意な関連は認められなかった。

睡眠時間と糖尿病発症のU字型の関連はこれまでの報告でも認められている。本研究と同様にスプライン曲線を用いて睡眠時間と糖尿病発症との関連を検討した報告では、同様にU字型の関連を認めているが、先行研究では睡眠時間7時間で糖尿病発症のリスクが一番低かった。先行研究では対象が地域住民で平均年齢が52歳であり、われわれの方は職域で平均年齢が46歳と比較的若い集団である。これらの違いが結果の違いに影響している可能性がある。

短時間睡眠が糖尿病の発症リスクを高める理由としては、食欲や食事摂取との関連が考えられている。その背景として、短時間睡眠は、血中レプチンやグレリン、コルチゾールなどホルモンに影響を与えることが知られている。また、短時間睡眠は慢性炎症と関連し、これが糖尿病リスクを高めている可能性がある。さらには短時間睡眠による交感神経活動の亢進はインスリン抵抗性や膵

β細胞機能の低下とも関連することが考えられている。

一方、長時間睡眠と糖尿病発症リスクの上昇の機序は、あまりわかっていない。睡眠時無呼吸症候群などによる併存疾患が長時間睡眠と糖尿病発症の両者に影響を与えている可能性なども考えられている。さらには、睡眠時間が長いことによる覚醒時間の減少や不活動化、倦怠感なども糖尿病リスクを高めている可能性がある。

今回、PSQIで評価した睡眠の質と糖尿病発症とのあいだに有意な関連は認められなかった。これまで、中途覚醒や入眠困難が糖尿病リスクを約1.5倍高めることが報告されている。今回、明らかな有意な関連は認められなかったものの、いくつかの睡眠の質の指標の低下によりハザード比は1.2-1.3程度であり、睡眠の質の低下が糖尿病発症を高めている可能性は否定できない。睡眠の質と糖尿病発症の関連についての報告はまだ少なく、今後、更なる解析が必要となるであろう。

我が国の健康日本21は第3期が2024年からスタートするが、今回の第3期から、睡眠・休養の目標として、適切な睡眠時間(6-9時間、60歳以上では6-8時間)の確保が追加されている。最近の国民健康栄養調査の結果では、睡眠時間6時間未満の者の割合は男性で37.5%、女性で40.6%である。特に働き盛りの中年では、45%以上の者で睡眠が足りていないことが報告されている。本研究結果からも、6時間未満の糖尿病発症リスクは高く、糖尿病予防の観点からも、適切な睡眠時間の確保は重要と考えられた。

【結語】本研究でも、睡眠時間と糖尿病発症予防とのあいだに、U字型の関連を認め、特に、6時間以上の適切な睡眠時間の確保が糖尿病の発症予防にも有用であることが考えられた。

D. まとめ

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

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

米田一香, 櫻井 勝, 中島素子, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭, 石崎昌夫. 職域の日本人中年男女の歯周病と 12 年間の糖尿病発症との関連. 第 82 回日本公衆衛生学会総会, つくば, 2023 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

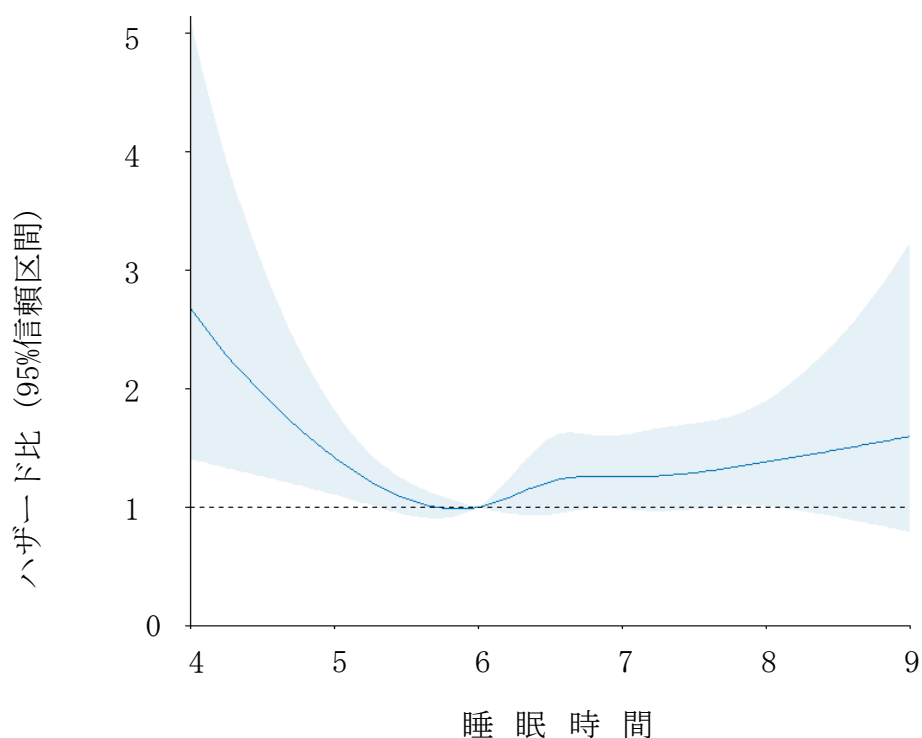


図 1. 睡眠時間と糖尿病発症と関連.

性, 年齢, 糖尿病家族歴, 喫煙, 飲酒, 運動習慣で調整

表 1. 睡眠の質と糖尿病発症との関連

PSQI	ハザード比 (95%信頼区間)
グローバルスコア ≥ 5.5 (vs. <5.5)	0.91 (0.74-1.13)
睡眠の質 2, 3点 (vs. 0, 1点)	1.00 (0.80-1.26)
入眠時間 2, 3点 (vs. 0, 1点)	1.24 (0.83-1.84)
睡眠時間 2, 3点 (vs. 0, 1点)	0.87 (0.71-1.08)
睡眠効率 2, 3点 (vs. 0, 1点)	1.22 (0.69-2.17)
睡眠困難 2, 3点 (vs. 0, 1点)	1.07 (0.82-1.39)
眠剤の使用 1-3点 (vs. 0点)	1.33 (0.77-2.32)
日中覚醒困難 2, 3点 (vs. 0, 1点)	0.93 (0.69-1.25)

ハザード比は性, 性, 年齢, 糖尿病家族歴, 喫煙, 飲酒, 運動習慣で調整した

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病， COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究（23FA1006）」2023年度分担研究報告書

岩手県北地域コホート研究

研究分担者	丹野高三	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	大澤正樹	岩手医科大学医学部	内科学講座循環器内科分野	非常勤講師
研究協力者	栗林 徹	岩手大学	名誉教授	
研究協力者	坪田 恵	岩手医科大学医学部	衛生学公衆衛生学講座	非常勤講師
研究協力者	高梨信之	岩手医科大学医学部	衛生学公衆衛生学講座	助教
研究協力者	高橋直美	岩手医科大学医学部	衛生学公衆衛生学講座	大学院生

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。本稿では令和5年度（2023年度）の研究実施状況を報告する。

【方法】LDL コレステロール（LDLC）と循環器疾患罹患リスクの関係を検討するため，岩手県北地域コホート参加者のうち，脳卒中，心筋梗塞，心不全，心房細動の既往がない 23,037 人（男性 40-69 歳 5,134 人，70-84 歳 2,702 人，女性 40-69 歳 11,525 人，70-84 歳 3,946 人）を解析対象とした。LDLC（mg/dL）は直接酵素法によって測定され，4 群に分類した：<120（基準），120-139，140-159，≥160。4 群でアテローム硬化性疾患（脳梗塞罹患または心筋梗塞罹患）の粗罹患率を求めた。次にアテローム硬化性疾患粗罹患率の分布から LDLC 高値群と非高値群に分けて，非高値群を基準とした高値群の年齢調整または多変量調整比例ハザード比を Cox 比例ハザードモデルによって求めた。調整因子は年齢・血圧・HDL コレステロール・糖尿病・現在喫煙・運動習慣とした。

【結果】40-69歳ではLDLC値が男性では160 mg/dLを境に，女性では120 mg/dLを境にLDLCが高いほどアテローム硬化性疾患の粗罹患率が高くなっていった。70-79歳では男性ではLDLCは160mg/dL以上で粗罹患率の上昇がみられたが，女性ではLDLCが高くなるほどアテローム硬化性疾患罹患率が上昇する傾向はみられなかった。Cox比例ハザードモデルによる解析では，40-69歳において男性では低値群と比較してLDLC 160 mg/dL以上の群で1.8倍の有意なリスク上昇が観察された。女性では年齢調整において低値群と比較してLDLC 120 mg/dL以上の群で1.4倍の有意なリスク上昇が観察されたが，多変量調整では統計学的有意性が減弱した。70-79歳において男性では低値群と比較してLDLC 160 mg/dL以上の群で1.6倍の有意なリスク上昇が観察されたが，女性ではLDLC 140 mg/dL以上群で有意なリスク上昇は認められなかった。

【結論】40-69歳ではLDLC高値は、日本人男性のみならず、日本人女性においてもアテローム硬化性疾患罹患リスク上昇に寄与する可能性が高い。70-79歳の男性では40-69歳の男性と同様、アテローム硬化性疾患罹患リスク上昇に寄与する可能性が高いが、女性ではリスク上昇に寄与しない可能性が考えられた。

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。本稿では令和5年度（2023年度）の研究実施状況を報告する。

B. 研究方法

1. 岩手県北地域コホート研究

岩手県北地域コホート研究（県北コホート研究）は、循環器疾患ならびに要介護状態（身体機能障害および認知機能障害）の危険因子を明らかにし、地域の循環器疾患予防対策ならびに介護予防対策に資することを目的として、平成14年度（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 his-

tory 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、生年月日、住所が一致した場合、その個人が住民基本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。

（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：2022年7月25日）

C. 研究結果

1) 追跡調査実施状況

令和5年度（2023年度）は、二戸地域（二戸市、軽米町、一戸町、九戸村）と久慈地域（久慈市、洋野町、野田村、

普代村）で住民異動調査を実施した。また、二戸地域及び久慈地域の広域行政で介護認定情報の収集を実施した。

2) 成果公表

10年の追跡データを用いて、第59回日本循環器病予防学会学術集会に1編、第82回日本公衆衛生学会総会に2編、第34回日本疫学会学術集会に2編、第34回岩手公衆衛生学会学術集会2編の計7編の学会発表を行った。

このうち第34回日本疫学会学術集会に発表したLDLコレステロールと循環器疾患リスクの関連について報告する。

3) LDLコレステロール値の循環器疾患罹患リスクへの定量的評価

【目的】女性のLDLコレステロール(LDLC)と循環器疾患発症リスクの関連を明らかにすること

【方法】解析対象は、岩手県北地域コホート参加者のうち、脳卒中、心筋梗塞、心不全、心房細動の既往がない23,037人（男性40-69歳5,134人、70-84歳2,702人、女性40-69歳11,525人、70-84歳3,946人）とした。LDLC(mg/dL)は直接酵素法によって測定され、4群に分類した:<120(基準), 120-139, 140-159, ≥160. 4群でアテローム硬化性疾患(脳梗塞罹患または心筋梗塞罹患)の粗罹患率を求めた。次にアテローム硬化性疾患粗罹患率の分布からLDL-C高値群と非高値群に分けて、非高値群を基準とした高値群の年齢調整または多変量調整比例ハザード比をCox比例ハザードモデルによって求めた。調整因子は年齢・血圧・HDLコレ

ステロール・糖尿病・現在喫煙・運動習慣とした。

【結果】40-69歳ではLDLC値が男性では160 mg/dLを境に、女性では120 mg/dLを境にLDLCが高いほどアテローム硬化性疾患の粗罹患率が高くなっていた。70-79歳では男性ではLDLCは160 mg/dL以上で粗罹患率の上昇がみられたが、女性ではLDLCが高くなるほど粗罹患率が上昇する傾向はみられなかった。(図2)

Cox 比例ハザードモデルによる解析では、40-69歳において男性では低値群と比較してLDLC 160 mg/dL以上の群で1.8倍の有意なリスク上昇が観察された。女性では年齢調整において低値群と比較してLDLC 120 mg/dL以上の群で1.4倍の有意なリスク上昇が観察されたが、多変量調整では統計学的有意性が減弱した。70-79歳において男性では低値群と比較してLDLC 160 mg/dL以上の群で1.6倍の有意なリスク上昇が観察されたが、女性ではLDLC 140 mg/dL以上群で有意なリスク上昇は認められなかった。(表1)

D. 結論

40-69歳ではLDLC高値は、日本人男性のみならず、日本人女性においてもアテローム硬化性疾患罹患リスク上昇に寄与する可能性が高い。70-79歳の男性では40-69歳の男性と同様、アテローム硬化性疾患罹患リスク上昇に寄与する可能性が高いが、女性ではリスク上昇に寄与しない可能性が考えられた。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsubota-Utsugi M, Tanno K, Takahashi N, Onoda T, Yonekura Y, Ohsawa M, Takahashi S, Kuribayashi T, Itabashi R, Tanaka F, Asahi K, Omama S, Ogasawara K, Ishigaki Y, Takahashi F, Soma A, Takanashi N, Sakata K, Ohkubo T, Okayama A. Rapid weight change as a predictor of disability among community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2023;23:809-816. doi: 10.1111/ggi.14687.

2. 大澤 正樹, 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 大間々 真一, 米倉 祐貴, 坪田 恵, 田中文隆, 高梨 信之, 栗林 徹, 高橋 宗康, 小野田 敏行, 旭 浩一, 森野 禎浩, 伊藤 智範, 石垣 泰, 伊藤 薫樹, 板橋 亮, 高橋 史朗, 腰山 誠, 岡山 明. 高血圧治療ガイドライン2019血圧分類別の脳心血管疾患罹患リスク及び死亡リスクの検討. *日本循環器病予防学会誌* 2023;58:210-228.

2. 学会発表

1) 大澤 正樹(岩手医科大学), 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 大間々 真一, 田中文隆, 高梨 信之, 米倉 祐貴, 坪田 恵, 小野田 敏行, 栗林 徹, 岡山 明. 久山リスクスコア・吹田リスクスコアの循環器疾患罹患死亡の絶対リスク評価と予後予測能力検証. 第59回日本循環器病予防学会. 2023年6月. 鹿児島市.

2) 丹野 高三. 大規模データサイエンスが解き明かす日本人の動脈硬化 岩手県の

地域住民を対象とした大規模前向きコホート研究. 第 55 回日本動脈硬化学会. 2023 年 7 月. 宇都宮市.

3) 大澤 正樹, 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 高梨 信之, 大間々 真一, 田中 文隆, 米倉 佑貴, 坪田 恵, 高橋 宗康, 栗林 徹, 小野田 敏行, 旭 浩一, 石垣 泰, 高橋 史朗, 板橋 亮, 森野 禎浩, 伊藤 智範, 腰山 誠, 岡山 明. フラミンガムリスクスコア・吹田リスクスコア・久山リスクスコアによる絶対リスク推計. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 11 月. つくば市.

4) 坂本 智恵子, 丹野 高三, 高梨 信之, 田鎖 愛理, 大澤 正樹, 小野田 敏行, 栗林 徹, 坂田 清美, 岡山 明. 地域在住高齢者の生活満足感と要介護認定の関連: 岩手県北地域コホート研究. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 11 月. つくば市.

5) 栗林 徹, 大澤 正樹, 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 小野田 敏行, 大間々 真一, 田中 文隆, 坪田 恵, 高梨 信之, 旭 浩一, 石垣 泰, 高橋 史朗, 板橋 亮, 森野 禎浩, 伊藤 智範, 腰山 誠, 岡山 明. LDL コレステロール値の循環器疾患罹患リスクへの定量的評価 高齢男女での検討ー岩手県北コホート研究. 第 34 回日本疫学会学術集会. 2024 年 2 月. 大津市.

6) 大澤 正樹, 栗林 徹, 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 小野田 敏行, 大間々 真一, 田中 文隆, 坪田 恵, 高梨 信之, 旭 浩一, 石垣 泰, 高橋 史朗, 板橋 亮, 森野 禎浩, 伊藤 智範, 腰山 誠, 岡山 明. LDL コレ

ステロール値の循環器疾患罹患リスクへの定量的評価 中年男女での検討ー岩手県北コホート研究. 第 34 回日本疫学会学術集会. 2024 年 2 月. 大津市.

7) 栗林 徹, 大澤 正樹, 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 小野田 敏行, 大間々 真一, 田中文隆, 坪田 恵, 高梨 信之, 事崎 由佳, 旭 浩一, 石垣 泰, 高橋 史朗, 板橋 亮, 森野 禎浩, 伊藤 智範, 腰山 誠, 岡山 明, 板井 一好. 岩手県北地域における死因別死亡, 循環器疾患罹患, 要介護認定状況についてー岩手県北コホート研究平均 10.5 年間の追跡結果からー. 第 34 回岩手公衆衛生学会. 2024 年 3 月. 盛岡市.

8) 大澤 正樹, 栗林 徹, 丹野 高三, 小笠原 邦昭, 小野田 敏行, 大間々 真一, 田中文隆, 坪田 恵, 高梨 信之, 事崎 由佳, 旭 浩一, 石垣 泰, 高橋 史朗, 板橋 亮, 森野 禎浩, 伊藤 智範, 腰山 誠, 岡山 明, 板井 一好. 岩手県北コホート研究参加者を対象とした死因情報収集と死因同定. 第 34 回岩手公衆衛生学会. 2024 年 3 月. 盛岡市.

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

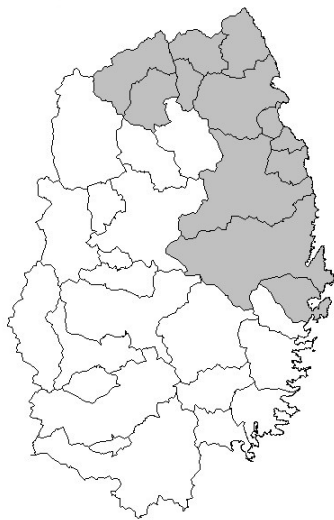


図1 研究対象地域（灰色部）

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

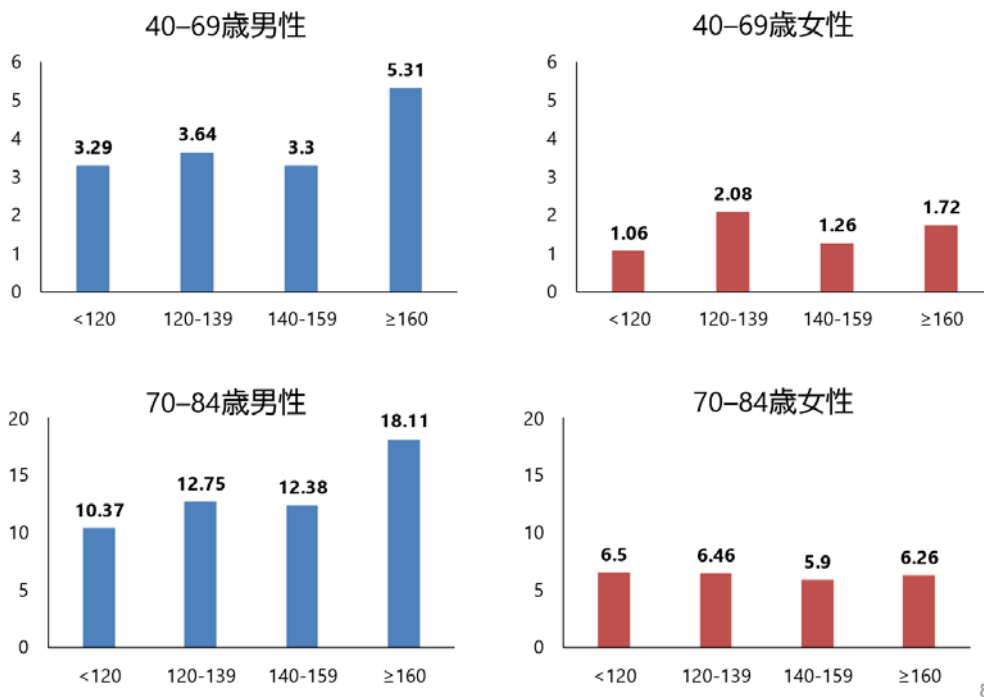


図2 LDL-C 群別のアテローム硬化性疾患（脳梗塞罹患または心筋梗塞罹患）の粗罹患率（1000人年対）

表 1 LDLC2 区分とアテローム硬化性疾患のハザード比

■ 40-69歳

	男性		女性	
	<160	≥160	<120	≥120
LDLC, mg/dL	<160	≥160	<120	≥120
対象数	4,774	360	5,129	6,396
罹患数	163	20	58	120
HR1 (95% CI)	1	1.85 (1.16-2.94)	1	1.41 (1.03-1.93)
HR2 (95% CI)	1	1.77 (1.11-2.83)	1	1.31 (0.96-1.80)

■ 70-84歳

	男性		女性	
	<160	≥160	<140	≥140
LDLC	<160	≥160	<140	≥140
対象数	2,585	117	2,890	1,056
罹患数	259	19	186	64
HR1 (95% CI)	1	1.61 (1.01-2.56)	1	0.95 (0.71-1.26)
HR2 (95% CI)	1	1.61 (1.01-2.57)	1	0.91 (0.69-1.21)

HR1: 年齢調整HR; HR2: 多変量調整HR.
調整因子: 年齢・血圧・HDL-C・糖尿病・現在喫煙・運動習慣・アルブミン尿

10

○高血圧治療ガイドライン 2019 血圧分類別の脳心血管疾患罹患リスク及び死亡リスクの検討. 日本循環器病予防学会誌 2023;58:210-228.

要約【目的】高血圧治療ガイドライン 2019 で定義された血圧分類別に脳心血管疾患死亡・脳心血管疾患罹患リスクを評価すること.

【対象と方法】岩手県北コホート研究に参加した脳心血管疾患既往のない 40 歳以上の男女 23,992 名を対象とし, 40 歳から 69 歳を中年, 70 歳以上を高齢者と定義して 2 群に分けた. さらに高血圧治療ガイドライン 2019 を基に正常血圧 (G1)・正常高値血圧 (G2)・高値血圧 (G3)・高血圧 (G4)・降圧薬服用群 (G5) の 5 群に分類した. アウトカムは総死亡・脳心血管死亡・心筋梗塞罹患・脳卒中罹患・心不全罹患・複合エンドポイント (心筋梗塞・脳卒中・心不全のどれか) である. 各群のアウトカム別粗罹患率を 10 万人年あたりで算出した. ポアソン回帰分析を用いてアウトカム別年齢調整罹患率と多変量調整罹患率を算出した. 正常血圧群を基準として, 各群の年齢調整または多変量調整罹患率比をポアソン回帰分析で求めた.

【結果】正常血圧群と比較して, 中年の男女では G2 G3 群の総死亡率と脳心血管死亡率の有意な差はみられなかったが, 脳心血管罹患率は G2 群 (多変量調整罹患率比男性 2.05, 女性 2.12) と G3 群 (男性 1.62, 女性 1.88) で 2 倍, G4 群 (男性 3.77, 女性 3.79) と G5 群 (男性 3.58, 女性 4.01) で 4 倍の罹患率上昇が観察された. 高齢者では G2 群 G3 群 G4 群の総死亡率・脳心血管死亡率の上昇は観察されなかったが, G4 群 (多変量調整罹患率比男性 1.72, 女性 2.21) G5 群 (男性 1.57, 女性 2.03) で 2 倍の脳心血管罹患率が観察された.

【結論】中年の男女では, 正常高値血圧群と高値血圧群の対象者の脳心血管疾患罹患率が有意に上昇しているにもかかわらず, 脳心血管疾患死亡率は正常血圧群とほぼ同様であり, 高齢者では正常高値血圧群と高値血圧群の脳心血管疾患罹患率と死亡率は正常血圧群と差がなかった. 2000 年代に日本の東北地方で行われた当研究では, 軽度の血圧上昇による脳心血管疾患罹患リスクが中年男女では明らかに上昇するものの, 脳心血管疾患死亡率の上昇は観察されなかった. 脳心血管疾患治療の進歩により, 急性期死亡率が改善してきている現在の日本においては, 軽度の血圧上昇が予後に与える影響を見るためには死亡リスク評価のみではなく, 疾患罹患リスク評価が必要と思われる.

○地域在住日本人高齢者における要介護認定の予測因子としての急激な体重変化
Rapid weight change as a predictor of disability among community-dwelling
Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int 2023; 23: 809-816.

目的：地域在住の日本人高齢者における急激な体重変化と要介護認定発生の関連を明らかにすること。

【方法】 ベースライン時に要介護認定を受けておらず、2002～2005年に研究に参加した65歳以上の地域在住日本人高齢者10,375人を対象とした縦断研究のデータを解析した。体重変化（%）は、研究開始時の健康診断で測定された体重から参加者の前年の体重を差し引いて算出した。体重変化のカテゴリーは、大幅な体重減少（ $\leq -8.0\%$ ）から大幅な体重増加（ $\geq +8.0\%$ ）の5種類とした。アウトカムの要介護認定は要支援以上の認定とした。ハザード比（HR）および95%信頼区間は、死亡の競合リスクに対する重み付けを行った比例部分分布ハザード回帰モデルを適合させたCox比例ハザードモデルを用いて、新たに発生した要介護認定について算出した。

【結果】 平均10.5年の追跡期間中に2,994人の参加者が要介護認定を受けた。大幅な体重減少（HR [95%信頼区間], 1.41 [1.17-1.71]）および体重減少（1.20 [1.05-1.36]）は、要介護認定発生の有意な予測因子であった。大幅な体重増加（1.45 [1.07-1.97]）は重度の要介護認定（要介護2以上）でも有意に上昇と関連した。生活習慣および前年の肥満度のカテゴリーによる層別化分析では、不健康な生活習慣および前年の肥満度が正常値以下の群において、体重変化と要介護認定発生の間の関連がより顕著であった。

【結論】 急激かつ大幅な体重増加は、高齢者における要介護認定発生リスクの新たな基準となりうる。

令和5年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの
開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

秋田・大阪コホート研究

分担研究者 清水悠路 大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課 課長
研究協力者 高田碧 大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課 研究員
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 青木鐘子 筑波大学大学院人間総合科学学術院

研究要旨

高齢社会に達した我が国において、認知症の一次予防に関するエビデンスの構築は喫緊の課題である。秋田・大阪コホート研究を含む Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) では、介護保険データを活用した要介護認知症の危険・抑制因子についての分析を行ってきた。本研究では、きのこの摂取と要介護認知症リスクとの関連を検討した。

CIRCSの秋田・大阪・茨城地区において、1981年から1994年までの循環器健診時に24時間思い出し法による食事調査を行った40~64歳の男女3,739人を対象とした。24時間思い出し法によりきのこの類の摂取量を推定し、3群[摂取なし、0.1-14.9g/日、15g/日以上]に分けた。摂取なし群に対する他の群の全要介護認知症、脳卒中既往のある要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)をCox比例ハザードモデルを用いて男女別にそれぞれ算出した。地域を層別し、年齢、エネルギー摂取、喫煙、飲酒、野菜類摂取、果実類摂取、肉類摂取、魚類摂取、ナトリウム摂取を調整した。

平均16.0年の追跡期間中に、670人が要介護認知症を発症した。女性においてきのこの類摂取と全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症との負の関連を認めた。摂取量なしに対する15g/日以上での多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は全要介護認知症で0.56(0.42-0.75)(傾向性 $p=0.003$)、脳卒中既往のない要介護認知症で0.55(0.38-0.79)(傾向性 $p=0.01$)であった。これらの関連は水溶性食物繊維、不溶性食物繊維それぞれで調整した後も認められた。一方で女性においても脳卒中既往のある要介護認知症との関連は認めなかった。男性ではきのこの類摂取と要介護認知症との関連は認めなかった。

本研究により、きのこの類の摂取は女性の要介護認知症リスクを低下させる可能性が示された。

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・大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門、現大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課）が開始し、2022年で60年を迎えた現在も継続中の循環器疾患等生活習慣病の疫学研究である。現在は大阪健康安全基盤研究所、近畿大学、大阪大学、筑波大学、順天堂大学、福島県立医科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。

高齢社会に達した我が国において、認知症の一次予防に関するエビデンスの構築は喫緊の課題である。CIRCSでは、介護保険データを活用した要介護認知症の危険・抑制因子についての分析も行っており、今年度は、きのこの摂取量と要介護認知症発症との関連を検討した。

B. 研究方法

1. 研究対象者

CIRCS)の茨城・秋田・大阪地区において、1981～1994年の循環器健診時に24時間思い出し法による食事調査を行った40～64歳の男女3,750人を対象とした。このうち食事調査後5年以内に認知症を発症した者2人と食事データに欠損のある者9人を除外した3,739人を解析対象とした。

2. ベースライン調査

食事調査は、循環器健診受診時に24時間思い出し法により行った。日本食品標準成分表2015年版（七訂）に基づき、栄養摂取量を算出した。きのこの類の摂取量は、摂取ありを中央値で2群にわけ、摂取なしと合わせて3群にわけた(0g、0.1-14.9g/日、15g以上/日)。

食事調査を行った循環器健診受診時の喫煙状況、飲酒状況、既往歴、血圧値、血糖値、総コレステロール値、body mass index (BMI)を採用した。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200mg/dL以上、または糖尿病治療中と定義した。脂質異常症については、総コレステロール値220mg/dL以上または脂質異常症治療中と定義した。

3. 認知症発症調査

本研究では、要介護認定を受け、認知症高齢者の日常生活度がⅡa以上（日常生活に支障を来すような症状・行動や意志疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意すれば自立できる状態）と新規に判定された要介護認知症を発症例と定義した。この要介護認知症の診断基準は、精神科専門医の診断との比較をすることにより、先行研究においてその妥当性が疫学的に確認されている（精神科医の診断に対し、感度73%、特異度96%）(Noda et al, Geriatr Gerontol Int 2018)。茨城地区は1999～2020年（2005年4月から2008年4月を除く）、秋田地区は1999～2019年、大阪地区は2006～2019年まで要介護認知症の発症を追跡し、認知症発症、転出、死亡、追跡終了のうち、いずれかの早い時点を打

ち切りとした。また、要介護認知症発症の追跡中に発症した脳卒中、ベースラインの循環器健診受診時の脳卒中既往により、要介護認知症を脳卒中既往の有無別に分類した。脳卒中の発症は茨城地区で 2015 年、秋田地区と大阪地区で 2018 年まで追跡した。

4. 統計解析

きのこ類摂取なし群に対する他の群の全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症、脳卒中既往のある要介護認知症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）をCox 比例ハザードモデルにより男女別にそれぞれ算出した。モデル 1 では地域で層別化し、年齢を調整した。モデル 2 ではモデル 1 に加えてエネルギー摂取、喫煙、飲酒、野菜類摂取、果実類摂取、肉類摂取、魚介類摂取、ナトリウム摂取を調整した。モデル 3 ではモデル 2 に加えて水溶性食物繊維、モデル 4 では不溶性食物繊維を調整した。

統計解析ソフトは 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、大阪健康安全基盤研究所倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

きのこ類の摂取量ごとの対象者の基本属性を表 1 に示す。豆類の摂取が高い群は、

低い群に比べ、女性と脂質異常症の割合が高く、拡張期血圧が高く、脂肪、タンパク質、食物繊維、野菜、肉、ナトリウムの摂取が多かった。

平均 16.0 年の追跡期間中に、670 人の要介護認知症の発症を認めた。

きのこ類摂取に対する要介護認知症の男女別の多変量調整ハザード比及び 95%信頼区間を表 2 に示す。女性において、きのこ類摂取と全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症との負の関連を認めた。摂取なし群を基準とした 0.1-14.9g/日、15g/日以上女性の全要介護認知症発症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は 0.81（0.62-1.06）、0.56（0.42-0.75）、（傾向性 $p=0.003$ ）、脳卒中既往のない要介護認知症では 0.66（0.47-0.93）、0.55（0.38-0.79）、（傾向性 $p=0.01$ ）であった。モデル 3、モデル 4 で水溶性食物繊維摂取と不溶性食物繊維摂取をそれぞれ調整した後も上記と同様の関連が見られた。しかし女性において脳卒中既往のある要介護認知症との関連は認めなかった。また男性においては、きのこ類摂取と全要介護認知症、脳卒中既往のない要介護認知症、脳卒中既往のある要介護認知症との関連は認めなかった。

D. 考察

本研究では、女性のみにおいてきのこ類の摂取量と要介護認知症、特に脳卒中既往のない要介護認知症との負の関連を認めた。

日本で実施されたコホート研究でも同様の結果が示され、女性のみできのこ類の

摂取量と認知症発症リスクとの関連が報告されている (Zhang et al, J Am Geriatr Soc 2017)。

想定されるメカニズムとしては、きのこ類に含まれる食物繊維の寄与が考えられる。CIRCS 研究において、食物繊維摂取と要介護認知症との関連が報告されている (Yamagishi et al, Nutr Neurosci 2023)。しかし本研究では食物繊維摂取で調整後も同様の関連が見られたため、食物繊維以外の栄養素も寄与していると考えられる。ビタミンB、ビタミンD、ポリフェノールなどの抗酸化物質はアミロイドβによる脳神経の酸化ストレスを抑えるという報告がある (Butterfield et al, J Nutr Biochem 2002)。また、きのこ類に含まれるエルゴチオネインの摂取は動物実験で記憶と学習能力を向上させることが報告されている (Yang et al, Food Chem Toxicol 2012)。

本研究では女性のみできのこ類摂取と要介護認知症との関連を認めた。男女で結果が相違した理由は明らかでないが、きのこ類に含まれる抗酸化物質による酸化ストレスへの作用は、男性と比較して女性でより効果的とする報告があり (Schuessel et al, J Neural Transm 2004)、それが影響した可能性が考えられる。

本研究では対象者の社会的背景を十分に調査できていない。2016年の国民栄養調査できのこ類摂取は世帯年収に関連するとの報告があるため、対象者の社会的背景が結果に影響を及ぼした可能性が否定できない。また、きのこ類の摂取量は24時間思い出し法に基づいて評価しており、普段

きのこ類を摂取しない人が調査の前日にたまたまきのこ類を摂取した場合は摂取量の誤分類が起きる可能性がある。ベースライン時の食事調査を用いたため、追跡期間中に変化した食習慣は考慮できていない。さらに、ベースライン時点で要介護認知症の既往を調査していないため、因果の逆転の可能性が否定できない。そのため、ベースラインから5年以内に要介護認知症を発症した人を除外することで、これらの影響を最小限にするよう努めた。しかしながら、今後これらの可能性を配慮したさらなる検討が必要である。

E. 結論

きのこ類の摂取は、女性の全要介護認知症、特に脳卒中の既往がない要介護認知症のリスクを低下させる可能性が示された。

なお、本研究内容は British Journal of Nutrition 誌に原著論文として公表した⁽¹⁾。

(doi:10.1017/S000711452400014X)

F. 健康危険情報

なし

G. 論文発表

1. Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Nagao M, Noda H, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada C, Tanaka M, Kishida R, Kihara T, Takada M, Shimizu Y, Ohira T, Imano H, Sankai T, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. (2024) Mushroom intake and risk of incident disabling dementia: the Circulatory

Risk in Communities Study (CIRCS). *Br
J Nutr*, 1-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1. きのご類摂取量による対象者特性

	きのご類摂取量 (g/日)			傾向性 P
	0	0.1-14.9	15	
人数	2560	528	651	
年齢†	51.4	51.2	50.9	0.11
女性, %††	51.7	65.0	65.0	<.001
Body mass index, kg/m2*	23.8	23.8	23.7	0.68
現在喫煙, %*	30.0	22.2	20.9	0.31
現在飲酒, %*	41.4	33.7	35.5	0.22
収縮期血圧, mmHg*	130	131	131	0.18
拡張期血圧, mmHg*	81.1	81.3	81.9	0.02
高血圧治療, %*	12.5	11.0	13.1	0.44
糖尿病, %*	4.9	4.7	4.1	0.90
脳卒中既往, %*	1.0	0.8	1.2	0.61
血清総コレステロール, md/dL*	199	202	202	0.43
脂質異常症治療, %*	1.9	1.7	3.5	0.03
エネルギー, kcal/日*	1989	1948	1950	0.23
炭水化物, g/日*	291	281	278	0.49
脂質, g/d 日*	46.5	46.5	49.1	0.0009
タンパク質, g/日*	69.9	71.0	72.0	<.001
食物繊維, g/日*	14.3	15.4	16.9	<.001
水溶性食物繊維, g/日*	3.0	3.1	3.5	<.001
不溶性食物繊維, g/日*	10.5	11.5	12.7	<.001
野菜類摂取, g/日*	267	267	318	<.001
果実類摂取, g/日*	142	139	161	0.07
魚介類摂取, g/日*	97.7	97.7	91.3	0.35
肉類摂取, g/日*	46.5	49.4	56.4	<.001
ナトリウム摂取, mg/日*	4522	4664	4764	<.001
しいたけ摂取, g/日*	0	3.4	13.4	<.001
しめじ摂取, g/日*	0	0.9	6.3	<.001
えのきたけ摂取, g/日*	0	0.6	7.4	<.001
なめこ摂取, g/日*	0	0.5	2.2	<.001
ビタミンD 摂取, mg/日*	10	9.5	9.2	<.001

† 性別で調整

†† 年齢で調整

*性別、年齢で調整

表 2. きのご類摂取量による要介護認知症の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)

男性								
きのご類摂取量 (g/日)	0	0.1-15.0		15.0<		傾向性 p	性別による交絡 p	
対象者人数	1237	185		228				
全要介護認知症								
観察人年	19038	2825		3688				
発症数	201	24		35				
1000 人年あたりの発症率	10.6	8.4		9.5				
モデル 1	1.00	0.97 (0.63 - 1.48)		1.12 (0.78 - 1.61)		0.44		0.005
モデル 2	1.00	1.29 (0.59 - 2.82)		0.84 (0.38 - 1.88)		0.29		0.006
モデル 3	1.00	1.12 (0.73 - 1.74)		1.21 (0.84 - 1.76)		0.25		0.006
モデル 4	1.00	1.13 (0.73 - 1.74)		1.20 (0.82 - 1.75)		0.31		0.005
脳卒中既往のない要介護認知症								
観察人年	17127	2533		3320				
発症数	115	12		21				
1000 人年あたりの発症率	6.7	4.7		6.3				
モデル 1	1.00	0.85 (0.47 - 1.55)		1.28 (0.80 - 2.04)		0.25		0.007
モデル 2	1.00	1.09 (0.59 - 2.03)		1.45 (0.90 - 2.36)		0.12		0.006
モデル 3	1.00	1.10 (0.59 - 2.04)		1.49 (0.92 - 2.42)		0.09		0.006
モデル 4	1.00	1.09 (0.58 - 2.03)		1.47 (0.89 - 2.41)		0.12		0.005
脳卒中既往のある要介護認知症								
観察人年	17127	2533		3320				
発症数	54	8		7				
1000 人年あたりの発症率	3.2	3.2		2.1				
モデル 1	1.00	1.20 (0.57 - 2.54)		0.80 (0.36 - 1.77)		0.88		0.31
モデル 2	1.00	1.14 (0.53 - 2.44)		0.86 (0.39 - 1.91)		0.70		0.35
モデル 3	1.00	1.29 (0.59 - 2.82)		0.86 (0.38 - 1.92)		0.89		0.34
モデル 4	1.00	1.30 (0.60 - 2.84)		0.86 (0.38 - 1.95)		0.62		0.34

表2. 続き

女性

きのこ類摂取量 (g/日)	0	0.1-15.0	15.0<	<i>Trend p</i>	
対象者人数	1323	343	423		
全要介護認知症					
観察人年	21260	5600	7270		
発症数	280	72	58		
1000人年あたりの発症率	13.1	12.9	8.0		
モデル1	1.00	0.81 (0.62 - 1.05)	0.55 (0.41 - 0.73)	0.002	
モデル2	1.00	0.81 (0.62 - 1.06)	0.56 (0.42 - 0.75)	0.003	
モデル3	1.00	0.83 (0.63 - 1.08)	0.59 (0.44 - 0.78)	0.007	
モデル4	1.00	0.86 (0.66 - 1.13)	0.60 (0.45 - 0.81)	0.01	
脳卒中既往のない要介護認知症					
観察人年	19063	5007	6416		
発症数	191	41	37		
1000人年あたりの発症率	10.0	8.2	5.8		
モデル1	1.00	0.67 (0.48 - 0.94)	0.55 (0.39 - 0.78)	0.01	
モデル2	1.00	0.66 (0.47 - 0.93)	0.55 (0.38 - 0.79)	0.01	
モデル3	1.00	0.66 (0.47 - 0.93)	0.57 (0.40 - 0.82)	0.03	
モデル4	1.00	0.70 (0.49 - 0.99)	0.60 (0.41 - 0.86)	0.05	
脳卒中既往のある要介護認知症					
観察人年	19063	5007	6416		
発症数	28	9	7		
1000人年あたりの発症率	1.5	1.8	1.1		
モデル1	1.00	1.14 (0.54 - 2.41)	0.71 (0.31 - 1.63)	0.27	
モデル2	1.00	1.15 (0.54 - 2.48)	0.86 (0.37 - 2.01)	0.46	
モデル3	1.00	1.22 (0.56 - 2.64)	0.94 (0.40 - 2.20)	0.58	
モデル4	1.00	1.32 (0.60 - 2.88)	0.91 (0.38 - 2.18)	0.50	

モデル1: 地域で層別し、年齢とエネルギー摂取で調整

モデル2: モデル1に加えて、喫煙、飲酒、野菜類摂取、果実類摂取、魚介類摂取、肉類摂取で調整

モデル3: モデル2に加えて、水溶性食物繊維摂取で調整

モデル4: モデル2に加えて、不溶性食物繊維で調整

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

日本人一般住民におけるCKDによる心血管リスクの性・年齢による違いの検討

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学情報センター 教授

研究協力者 白石裕子 自治医科大学地域医療学センター総合診療部門 助教

研究要旨

日本人一般住民において、慢性腎臓病（CKD）が心血管疾患（CVD）に与える性・年齢別の影響についてはよくわかっていない。今回、日本人の一般住民に対して、CKDのCVDに対するリスクを性別、年齢別で層別に解析した。対象は全国12地区で1992-1995年で収集したベースライン12,490人のうち、eGFRの計算ができた5,163人を対象とした。平均追跡期間は約10年であった。アウトカムは脳卒中、心筋梗塞の発症および突然死とし、合計で175例であった。Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行ったところ、CKDによる全CVD、脳卒中、心筋梗塞、突然死のハザード比は、それぞれ、1.18（95%信頼区間0.83-1.68）、0.96（0.63-1.46）、3.02（1.2-7.62）、1.29（0.43-3.87）であった。年齢別では、心筋梗塞のハザード比は65歳未満で7.24で、65歳以上で1.65であった。性別では、心筋梗塞のハザード比は、男性で3.55、女性で2.09であった。若年および男性でCKDによる心筋梗塞のリスクが上昇していた。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）は、日本のみならず全世界で主要な公衆衛生的な問題となっている。過去の報告では、CKDは人口の13%に上るとされる[1]。CKDは、心血管疾患に発展し、CKDの死亡原因の約50%がCVDとなっている[2, 3]。久山町研究では、40歳以上の2,634人を前向きに追跡したところ、12年間の追跡期間で、CKDによるCVD発症は3倍となっていた[4]。一方、テヘランの都市部住民による研究では、CKDはCVDの独立したリスクとはなっていなかった[5]。日本では、心筋梗塞の発症より脳卒中の発症の方が多く、欧米では、粥状硬化による心筋梗塞の発症

が脳卒中より多い[6]。欧米に比べて、アジアでは高血圧による影響が大きく脳卒中の発症は、心筋梗塞の約2.5倍となっている[7]。

CKDのCVDに対するリスクは年齢、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙が影響する。JMSコホート研究では、日本人の田舎の一般住民を対象に追跡調査を行っており、糖尿病の有病率は低く、心筋梗塞の発症は外国に比べてかなり低かった。CKDのCVDに対するリスクは、性や年齢、人種によって異なっている[8, 9]。

今回JMSコホート研究のデータを用いて、CKDのCVDに対する性、年齢による影響について検討した。

B. 研究方法

対象者

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 [10]。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 10.8 年であった。12,490 人のうち、eGFR が計算でき、追跡調査が行えた 5,163 人(男性 1,866 人、女性 3,297 人)を対象とした。

データ収集

ベースラインデータは、健診受診時に収集した。性別、年齢、BMI、血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒、中性脂肪(TG)、総コレステロール(TC)、血清クレアチニン(Cr)、血糖、HbA1c を収集した。既往歴、生活習慣については自記式調査法で行った。血圧は座位 5 分安静後に自動血圧計(BP203RV-II, 日本コーリン)で測定した。高脂血症は TG \geq 150 mg/dL、TC \geq 220 mg/dL または高脂血症治療中とした。糖尿病は、HbA1c \geq 6.5%、随時血糖 \geq 200 mg/dL または糖尿病治療中とした。eGFR は日本腎臓病学会による補正式(MDRD-eGFR) [11]を用いた。KDOQI ガイドラインにより eGFR < 60 mL/min/1.73 m² を CKD と定義した [12]。

追跡調査

脳卒中、心筋梗塞および突然死を 2005 年まで追跡調査で確認した。毎年の健診

を利用し、確認出来なかった場合は、郵送や電話で直接対象者に確認し、脳卒中または心筋梗塞の発症が疑われる場合には、受診した病院で確認の上、発症登録を行った。死亡については、厚生労働省の許可を得て死亡小票の閲覧により死亡日および死因を確認した。転出は役所において確認した。

アウトカム

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。心筋梗塞は WHO の MONICA の基準に従った [13]。

統計解析

値は平均値 \pm 標準偏差および割合で示した。平均値の差は t 検定、割合は χ^2 検定で行った。Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を計算した。年齢は 65 歳以上と未満で層別に解析し、性別でも層別に解析した。Model 1 は調整なし、Model 2 は性と年齢で調整、Model 3 は年齢、性、BMI、収縮期血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒で調整した。Model 4 は、年齢別では 65 歳未満と 65 歳以上で分けて、性、BMI、収縮期血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒で調整した。Model 5 は、性別で分けて、年齢、BMI、収縮期血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒で調整した。解析には SPSS ver. 26.0 を使い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

今回の研究は倫理審査委員会の承認のも

と行っている（自治医科大学 Epidemiology 03-01）。

C. 研究結果

平均年齢は 59.9 歳±12.2 歳、65 歳以上は 19.7%（1,015 人）であった。CKD（eGFR<60）は、17.8%で、eGFR の CKD 群では、平均は 53.8±5.3 で、非 CKD 群では、82.5±19.5 であった（表 1）。平均追跡期間は 10.0 年±2.3 年で、CVD172 例のうち、CKD 群は 49 例、非 CKD 群は 123 例で、脳卒中、心筋梗塞、突然死はそれぞれ、135 例、21 例、16 例であった。65 才未満と 65 才以上の CKD 群における粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ全イベント 338.6 対 856.9、脳卒中 238.7 対 579.9、心筋梗塞 69.9 対 166.6、突然死 27.8 対 99.5 であった。男性と女性の粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ全イベント 845.8 対 331.9、脳卒中 514.9 対 259.2、MI 252.5 対 28.6、SD 62.5 対 42.8 であった（表 2）。

全イベント、脳卒中、MI、SD の多変量調整 HR（95%CI）は、それぞれ 1.18（0.83-1.68）、0.96（0.63-1.46）、3.02（1.2-7.62）、1.29（0.43-3.87）であった。全イベント、脳卒中、SD の多変量調整 HR は、有意に上昇しなかった。65 才未満の対象者において、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR（95%CI）はそれぞれ 1.67（1.0-2.79）、1.2（0.66-2.18）、7.24（1.82-28.77）、7.81（0.67-90.66）であり、全イベントおよび MI 発症のリスクにおいて有意差が認められた。65 才以上の対象者において、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、

MI、SD の HR（95%CI）は、それぞれ 1.11（0.68-1.8）、1.02（0.57-1.83）、1.65（0.49-5.64）、および 0.89（0.23-3.39）であり、全ての発症のリスクに有意差は認めなかった。

男性では、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR（95%CI）はそれぞれ 1.3（0.81-2.1）、1.01（0.56-1.83）、3.55（1.25-10.06）、0.85（0.17-4.25）で有意差が認められた。女性では、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR（95%CI）はそれぞれ 1.02（0.6-1.72）、0.87（0.48-1.58）、2.09（0.29-14.92）、2.15（0.41-11.27）で有意差は認めなかった（表 3）。

D. 考察

日本の地域住民において CKD の有無にかかわらず、5,163 人の対象者をほぼ 10 年間追跡した。CKD 群は MI の独立した危険因子として同定した。本研究の対象者集団では脳卒中の発症率は MI の発症率よりも高かったが、脳卒中と CKD 群に関連は見られなかった。男性における MI の発症は、CKD 群で非 CKD 群より有意に高く（3.6 倍）、女性では CKD 群と非 CKD 群で有意差はなかった。年齢で層別化した解析では、65 才未満の対象者の MI 発症のリスクは CKD 群で非 CKD 群より有意に高く（7.2 倍）、65 才以上では CKD 群と非 CKD 群で有意差はなかった。CKD 群の、非 CKD 群と比較した MI 発症のリスクは非高齢者および男性で、より顕著であった。脳卒中および SD 発症のリスクは、本研究では CKD 群と非 CKD 群の間で有意差はなかった。冠動脈疾患のリスクは、腎機能の低下と

ともに著しく上昇することがこれまでに報告されている [14]。2016年のメタ解析では、eGFR < 60 mL/min/1.73 m² のCKDに関連するMIのリスクは1.52であった [15]。本研究で、MI発症のリスクをHRで見るとCKD群で非CKD群より3.02倍高く、これまでの知見と一致した。CKD群のMI発症のリスクは、本研究ではメタ解析のそれよりも2倍高かったが、MIの発症率は著しく低かった。本研究においてDMを有する者は3.3%であり、これは日本における他のコホート研究よりも低かった [16, 17]。DMや肥満などの少ない本研究では、動脈硬化、血管の炎症などの危険因子が少なく、CVD発症数が少なかった可能性は考えられる。本第1研究で、年齢、SBP、HLがCKDと相関し、CKDとの関係はTCが増加するほど強くなり、高TG症が独立してCKDと関連していることを示した。DMは従来からあるCKDの危険因子の一つであるが、本第1研究ではCKDやeGFRの低下とは関連しなかった [18]。本研究のようにDMが少ない集団では、HLやHTがCKDやMIの発症に重要な役割を果たす可能性がある。

これまでの研究で、CKDはCVDの発症と独立して関連しており、非古典的な危険因子とみなされていた [19]。非古典的あるいは遺伝的要因は、ゲノム異常、ミネラル代謝異常、酸化的尿毒症蓄積、カルバミル化反応などの影響を受け、微小な炎症と酸化ストレスを増加させることで動脈硬化の発症に寄与すると考えられる [20, 21]。CKDを有する若年成人や男性では、肥満やHLが少ないため、微小血管の炎症が動脈硬化性疾患への移行準備の引き金

になる可能性がある。

本研究では、発症数は脳卒中がMIより多く、CKDは脳卒中の危険因子ではないことを示した。日本の10地域の住民を対象としたコホート研究であるJapan Arteriosclerosis Longitudinal Study Existing Cohort Combineでは、交絡因子を調整しても、男性ではeGFRの低下と脳卒中との間に関係はないが、女性ではeGFRの低下により脳卒中が多かった [22]。eGFRが低いアジア人では、非アジア人よりも脳卒中のリスクが高かった [23]。これら日本と諸外国でのeGFRと脳卒中の関係性の相違は、CKDの有病率が本研究では17.7%、他の研究では10~15%であるなど、対象者の背景の違いに起因している可能性がある。JMSコホート研究の対象者で、肥満、HL、DMなどの代謝性疾患を有する割合が低いにもかかわらず、CKDの有病率が高いという特徴が関連する可能性である。また、日本人の脳卒中の病型が欧米と異なり、アテローム血栓性よりラクナ梗塞が多いことと関連する可能性もある。CKD患者の脳卒中リスクは、その背景によって異なる可能性があり、さらなる研究が必要であろう。CKDは、脳卒中の危険因子としてではなく、特にHTやDMを有する人における血管損傷の重症度を示すバイオマーカーとしての可能性がある [24]。

CKDに関連するMIの発症のリスクは、本研究において非高齢者と男性で増加した。高齢者においては調整した因子の他に調整しきれないリスクの集積のためにCKDは有意な関連とならなかった可能性があり、若年者においてはCKDが単一のリス

クとして有意にMI発症リスクを上昇させた可能性がある。

高リスク群を特定して改善策に取り組むことは、集団へのアプローチとして費用対効果の観点からも重要であると考えられる。本研究の対象者は、CVDのリスクを評価するために長期間追跡され、追跡率も非常に高かったため、得られた結果は、日本の地域住民における、CKDによるCVDのリスクについて重要な示唆を与える。イスラエルで行われた研究では、CKDに年齢差や性差がないことが報告されているが、後方視研究であり2年という短い追跡期間のため、この知見の価値については議論の余地がある [25]。

本研究の限界としては、対象者が、健康診断を受けた地域住民であったために、CVD発症数が少なかった可能性があり、統計解析のための十分な検出力が得られていない可能性がある。しかし、健康な地域住民では、CVD関連のCVD発症が少なかったという結果を示すことは重要である。

E. 結論

本研究対象者は、研究の対象者は、DMを有する割合が低い集団であり、MI発症率は先行研究より顕著に低く、CKDに関連するMIのリスクはメタ解析の先行研究より2倍高く、CKDに関連する脳卒中の発症のリスクは有意でなかった。CKD群における独立したMIの危険因子として、非高齢者層と男性が特定された。リスクグループの層別化、特にCKDを有する、非高齢者層と男性のリスクの管理が、MIの予防に重要であることを示唆している。

CKDは増加傾向にあり、その発症と予後、特にCVD発症との関連について、さらな

る研究が期待される。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiraishi YA, Ishikawa Y, Ishikawa J, Matsumura M, Ishikawa S. Age and sex differences in the risk of cardiovascular diseases by chronic kidney disease in a general Japanese population. *Heart Vessels*. 2023 Sep;38(9):1164-1171.

2. 学会発表

白石裕子, 石川由紀子, 松村正巳, 石川譲治, 石川鎮清. 地域一般住民において慢性腎疾患は心血管疾患のリスクとなるか? 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月. 千葉.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. CKD群と非CKD群の参加者の一般的特徴

変数	全例 (n = 5,169)	CKD 群 (n = 917)	非CKD 群 (n = 4,252)	P値
年齢 (才)	53.9 ± 11.2	59.9 ± 6.8	52.6 ± 11.5	<0.001
男性 (%)	36.2	32.1	37.1	0.004
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.0	23.4 ± 3.0	22.9 ± 3.0	<0.001
SBP (mmHg)	126.1 ± 18.9	131.7 ± 19.0	124.9 ± 18.7	<0.001
DBP (mmHg)	76.3 ± 11.6	78.3 ± 11.1	75.8 ± 11.7	<0.001
TC (mg/dL)	191.2 ± 34.7	202.2 ± 34.7	188.8 ± 34.3	<0.001
TG (mg/dL)	122.5 ± 77.9	132.3 ± 76.1	120.4 ± 78.2	<0.001
高脂血症 (%)	36.6	48.3	34.1	<0.001
血糖 (mg/dL)	107.9 ± 28.3	111.4 ± 31.2	107.2 ± 27.7	<0.001
糖尿病 (%)	3.3	3.3	3.4	0.934
現在の喫煙習慣 (%)	22.9	14.9	24.6	<0.001
現在の飲酒習慣 (%)	41.5	35	42.9	<0.001

表2. 全イベント, 脳卒中, 心筋梗塞, 突然死のイベント数および粗発生率

CKD群と非CKD群の年齢・性別による比較

CKD 群	総数	全イベント		脳卒中		心筋梗塞		突然死		
		CKD 群	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率
総数	917	49	489.8	34	338.2	10	98.5	5	49	
(n = 5, 163)										
年齢群別										
< 65 (才)	639	24	338.6	17	238.7	5	69.9	2	27.8	
(n = 4, 148)										
≥ 65 (才)	278	25	856.9	17	579.9	5	166.6	3	99.5	
(n = 1, 015)										
性別										
男性	294	26	845.8	16	514.9	8	252.5	2	62.5	
(n = 1, 866)										
女性	623	23	331.9	18	259.2	2	28.6	3	42.8	
(n = 3, 297)										
非CKD 群	総数	全イベント		脳卒中		心筋梗塞		突然死		
		非CKD 群	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率
総数	4,246	123	272.1	101	223.1	11	24.1	11	24.1	
(n = 5, 163)										
年齢群別										
< 65 (才)	3,509	67	177.5	61	161.5	5	13.2	1	2.6	
(n = 4, 148)										
≥ 65 (才)	737	56	750.1	40	532.9	6	78.7	10	130.5	
(n = 1, 015)										
性別										
男性	1,572	70	424.2	53	320.2	9	53.8	8	47.7	
(n = 1, 866)										
女性	2,674	53	184.6	48	167.2	2	6.9	3	10.4	
(n = 3, 297)										

表3. CKD群における非CKD群に対するイベントの単変量解析および多変量解析

	総数			全イベント			脳卒中			心筋梗塞			
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	
総数													
model 1	1.84	1.31 - 2.6	0.001	1.48	0.98 - 2.24	0.06	4.74	1.97 - 11.39	0.001	2.26	0.77 - 6.64	0	
model 2	年齢, 性別	1.25	0.88 - 1.77	0.21	1.02	0.67 - 1.54	0.93	3.48	1.42 - 8.54	0.01	1.25	0.43 - 3.69	0.68
model 3	多変量	1.18	0.83 - 1.68	0.36	0.96	0.63 - 1.46	0.85	3.02	1.2 - 7.62	0.02	1.29	0.43 - 3.87	0.65
年齢群別													
< 65 (Age)													
model 1		1.88	1.18 - 3.01	0.01	1.46	0.85 - 2.5	0.17	5.19	1.5 - 17.99	0.01	10.49	0.95 - 115.7	0.06
model 4	多変量	1.67	1 - 2.79	0.05	1.2	0.66 - 2.18	0.55	7.24	1.82 - 28.77	0.005	7.81	0.67 - 90.66	0.1
≥ 65 (Age)													
model 1		1.17	0.73 - 1.88	0.51	1.1	0.63 - 1.95	0.73	2.19	0.67 - 7.18	0.2	0.8	0.22 - 2.95	0.73
model 4	多変量	1.11	0.68 - 1.8	0.68	1.02	0.57 - 1.83	0.96	1.65	0.49 - 5.64	0.42	0.89	0.23 - 3.39	0.89
性別													
男性													
model 1		2.04	1.3 - 3.2	0.002	1.63	0.93 - 2.85	0.09	4.71	1.82 - 12.2	0.001	1.43	0.3 - 6.91	0.65
model 5	多変量	1.3	0.81 - 2.1	0.28	1.01	0.56 - 1.83	0.97	3.55	1.25 - 10.06	0.02	0.85	0.17 - 4.25	0.85
女性													
model 1		1.75	1.07 - 2.86	0.03	1.49	0.86 - 2.58	0.15	4.27	0.6 - 30.32	0.15	4.18	0.84 - 20.74	0.08
model 5	多変量	1.02	0.6 - 1.72	0.95	0.87	0.48 - 1.58	0.65	2.09	0.29 - 14.92	0.46	2.15	0.41 - 11.27	0.36

CKD: 慢性腎臓病, HR: ハザード比, CI: 信頼区間, BMI: 体格指数, SBP: 収縮期血圧

CKD群は, 本研究において, 腎臓病推定糸球体濾過量 (MDRD-eGFR) < 60mL/min/1.73m²と定義した. CKD群における非CKD群に対する解析はCox比例ハザード解析による (Model1~5). model 1: 調整なし. model 2: 年齢と性別で調整. model 3: 年齢, 性別, BMI, SBP, 高脂血症, 糖尿病, 現在の喫煙および飲酒習慣で調整. model 4: 各年齢群の性, BMI, SBP, 高脂血症, 糖尿病, 現在の喫煙および飲酒習慣で調整. model 5: 各性別の年齢, BMI, SBP, 高脂血症, 糖尿病, 現在の喫煙および飲酒習慣で調整.

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

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 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
宋 澤安 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
洪 英在 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
Lin Jingyi 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
Saif-Ur-Rahman KM 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 客員研究者
Al-Shoaibi AAA 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 客員研究者
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
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。追跡調査を継続するとともに、2023年には、同対象職域の在職者に対して第6次となる調査を実施した。また、健診成績の経年的なデータベース化も継続して行っている。

今年度は、職場健診のデータを活用し、LDLコレステロール、肥満度（body mass index）のそれぞれと追跡期間中の心血管疾患発症リスクとの関連の他、健診時間診でも簡単に調査することが可能な睡眠の質に関連した単一の質問がその後の糖尿病発症リスクと関連することを公表した。また在職時の生きがいや相談相手の有無が退職後の活動能力に関連することも明らかにした。これらの知見は個人リスクツール開発にも有用な知見と考えられ、今後は予測能の検討なども行っていく予定である。

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。

<http://koei-nagoya.blogspot.com/>

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2～6次のベースライン調査（平成14、19、25、30、令和5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、第2次ベースライン調査参加者6,638名を愛知職域コホート研究事務局から統合研究事務局に提供した。

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、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。追跡調査として、令和2年度（令和3年2月）に職域在職者に、令和3年度（令和4年1月）に退職者に対して病歴に関する自己申告調査を実施した。自己申告内容に基づく主治医に対する詳細調査をそれらに引き続き実施した。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。

令和5年度の第6次コホートには、生活習慣アンケート（n=5,303）の参加が得られ、データベース構築を進めている。また血液

保存には4,799名の協力同意が得られた。本調査に関連し、栄養素摂取計算結果及び循環器・がんリスク推定結果を対象者へフィードバックした（4,971名）。また、がん既往歴のある者に対しては、がん関連疲労に関する追加調査を実施し、75名から回答が得られ、63名に疲労度に関するフィードバックを返却した。

（倫理面への配慮）

上述の第6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。2023年には、経年的健診データを含む新たなデータを東邦大学へ提供する一括審査を受審し、承認された。

本共同研究に提供されるデータに個人を容易に識別できる情報は付されない。対応表は、研究事務局内で施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。また、研究資料も施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。

C. 研究結果

データの確定が済んでいる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%）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67、脳卒中102（重複9）例である。また心房細動の新規発症が61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。

令和5年度の第6次コホートの自己申告体重、身長から計算したbody mass indexの平均値は男性23.0 kg/m²、女性21.3 kg/m²であった。現喫煙者は男性7.8%、女性1.1%、飲酒する者は男性67.5%、女性53.0%であった。食物摂取頻度調査法から推定した食塩摂取量は男性10.7 g、女性9.1 gであった。

追跡調査結果に基づくデータベースを用いた統計解析を継続して実施し、令和5年度には、心理的状态と退職後の高齢者活動能力指標との関連(Heliyon)、目覚めた時にすっきりしないことと2型糖尿病発症の関連(Journal of Epidemiology)、肥満度と心血管疾患発症リスクの関連(Obesity Research and Clinical Practice)を公表した(詳細は個別研究結果参照)。また、LDLコレステロールと心血管疾患発症リスクの関連の論文が出版された(Journal of Atherosclerosis and Thrombosis)。さらに、日本循環器病予防学会において肥満度別に見た危険因子集積と心血管疾患の関連、日本睡眠学会において夜型クロノタイプとうつの関連、日本公衆衛生学会において孤食と抑うつの関連、日本生活習慣病・ヒューマンデータ学会において、疲労感と心血管疾患発症の関連、脂肪細胞インスリン抵抗性と2型糖尿病発症の関連、咀嚼障害と血糖値の横断的関連、日本疫学会において若年期体重増加とフレイル発症の関連、アメリカ心臓協会疫学・生活習慣部会年次大会において身体的不定愁訴と心血管疾患発症の関連についてそれぞれ研究発表を行った。

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継続して実施

していく予定である。

E. 結論

愛知職域コホート研究ではデータ確定済みの17年間の追跡により161例の心血管疾患、61例の心房細動、610例の糖尿病、207人の死亡を観察している。今後、追跡調査及び統計解析を継続し、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(分担研究者に下線)

1. 論文発表

○Saif-Ur-Rahman KM, Hong YJ, Li Y, Matsunaga M, Song Z, Shimoda M, Al-Shoaibi AAA, He Y, Mamun MR, Hirano Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Otsuka R, Yatsuya H. Association of psychological factors with advanced-level functional competency: Findings from the Aichi workers' cohort study, 2002-2019. Heliyon 2023; 9(11): e21931.

○Al-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Chiang C, Hirakawa Y, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Nakano Y, 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. J Atheroscler Thromb. 2023;30(5):455-66.

○Lin J, Song Z, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Nakano Y, Hong YJ, Matsunaga

M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Nonrestorative Sleep and Type 2 Diabetes Incidence: the Aichi Workers' Cohort Study. J Epidemiol 2024 Jan 27. doi: 10.2188/jea.JE20230184. Epub ahead of print.

○A1-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Hong YJ, Chiang C, Nakano Y, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Associations of overweight and obesity with the risk of cardiovascular disease according to metabolic risk factors among middle-aged Japanese workers: The Aichi Workers' cohort study. Obes Res Clin Pract 2024 Mar 12:S1871-403X(24)00012-7. doi: 10.1016/j.orcp.2024.02.006. Epub ahead of print.

2. 学会発表

八谷寛

職域における疫学研究の実践（愛知職域コホート研究）。

第 96 回日本産業衛生学会産業疫学研究会（宇都宮、栃木）2023 年 5 月 12 日

田島里菜、宋澤安、洪英在、李媛英、中野嘉久、江啓発、松永眞章、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛。

肥満の有無の心血管危険因子集積数と心血管疾患発症リスク及び集団寄与危険割合：愛知職域コホート研究。

第 59 回日本循環器病予防学会学術集会（鹿児島、鹿児島）2023 年 6 月 3 日

石原和侍、北島剛司、太田充彦、八谷寛、岩田仲生。

クロノタイプとうつ状態との関連性～愛知職域コホート研究～。

日本睡眠学会第 45 回定期学術集会・第 30 回日本時間生物学会学術大会合同大会（横浜、神奈川）2023 年 9 月 15 日

洪英在、大塚礼、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛。

孤食は、世帯構成や孤独感とは独立した抑うつ関連因子である—愛知職域コホート研究—。

第 82 回日本公衆衛生学会総会（つくば、茨城）2023 年 11 月 2 日

宋澤安、李媛英、中野嘉久、洪英在、Akter Tahmina、Hamrah Hassan Mohammad、Nuamah Hanson Gabriel、福田知里、He Yupeng、松永眞章、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛。 Fatigue is Associated with the Development of Cardiovascular Disease in Middle-age Japanese Workers.

第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会（富山、富山）2023 年 12 月 2 日

Akter Tahmina、Yuanying Li、Young-Jae Hong、Mohammad Hassan Hamrah、Nuamah Hanson Gabriel、Chisato Fukuda、Yoshihisa Nakano、Masaaki Matsunaga、Atsuhiko Ota、Koji Tamakoshi、Hiroshi Yatusya。

Association of Adipocyte Insulin Resistance with Risk of Diabetes Incidents in Japanese Workers.

第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会（富山、富山）2023 年 12 月 2 日

Mohammad Hassan Hamrah、Zean Song、Young-Jae Hong、Tahmina Akter、Nuamah Hanson Gabriel、Chisato Fukuda、Masaaki Matsunaga、Atsuhiko Ota、Yoshihisa Nakano、Yuanying Li、Koji Tamakoshi、Hiroshi

Yatsuya.

Cross-sectional association between fasting blood glucose and chewing difficulty.

第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会（富山、富山）2023 年 12 月 2 日

洪英在、大塚礼、吉田裕子、Zean Song、Akter Tahmina、Hassan Hamrah、Nuamar Gabriel、福田知里、田島里菜、Jingyi Lin、Zhiling Shi、Endale Baruck、日比野瑞歩、小林芽生、松永眞章、太田充彦、中野嘉久、Yuanying Li、玉腰浩司、八谷寛.

20 歳代の体重増加はフレイル発症関連要因である—愛知職域コホート研究—.

第 34 回日本疫学会学術総会（大津、滋賀）2024 年 2 月 1 日

Song Z, Li Y, Nakano Y, Hong YJ, Akter T, Hamrah MH, Nuamah HG, Fukuda C,

Tajima R, Lin J, Shi Z, Hibino M, Tegegn E, He Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Association of Presence of Non-Specific Physical Complaints with Future Development of Cardiovascular Disease in Middle-Aged Japanese Workers: Finding from the Aichi Workers Cohort Study. AHA EPI: LIFESTYLE 2024 (Chicago, USA). 2024 年 3 月 18 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

【個別研究】

心理的要因と高齢者の JST 版活動能力指標との関連： 愛知職域コホート研究の 2002-2019 の追跡結果

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：Saif-Ur-Rahman KM 同客員研究者

Saif-Ur-Rahman KM, Hong YJ, Li Y, Matsunaga M, Song Z, Shimoda M, Al-Shoaibi AAA, He Y, Mamun MR, Hirano Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Otsuka R, Yatsuya H. Association of psychological factors with advanced-level functional competency: Findings from the Aichi workers' cohort study, 2002-2019. *Heliyon* 2023; 9(11): e21931.

目的: 高齢者の自立生活の維持に重要な活動能力と、中年期の自覚ストレス、生きがい、相談相手の有無との縦断的な関連を検討した。高齢者の高度な活動能力の維持は、高齢者単身あるいは高齢者夫婦の世帯が今後益々増加する超高齢者会の日本社会において特に重要な問題である。

方法: 2002 年に中部地方の自治体に勤務する職員を対象に愛知職域コホート研究のベースライン調査を実施し、心理的要因等を調査した。退職後も追跡調査を継続し、2019 年に実施した質問紙調査では、1692 人の退職者が回答した。高齢者の高度な活動能力の評価には、日本科学技術振興機構 (JST) の活動能力指標 (JST-IC) を用いた。2002 年の心理的要因と 2019 年の活動能力指標 (JST-IC が低いこと) との関連を、同年の抑うつ状態を含む多変数で調整したロジスティック回帰分析で求め、オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を示した。

結果: 中年期に生きがいの有無が「よくわからない」 (OR: 2.02、95% CI: 1.33-3.08)、相談相手が「いない」 (OR: 2.19、95% CI: 1.52-3.16) は、退職後の JST-IC の低いことと統計学的に有意に関連していた。自覚的ストレスが多いことは、低い JST-IC と有意な負の関連を示した (OR: 0.69、95% CI: 0.50-0.97)。

結論: 中年期に「生きがい」「相談相手」「ストレス」を持つことは、高齢期の活動能力の低下の予防に関連するかもしれない。生きがいを改善し、ソーシャルサポートを増やすことは、高齢者の活動能力を改善するかもしれない。生きがいを向上させるにはどうしたらいいのかについてのさらなる研究が必要であろう。

【個別研究】

目覚めた時にすっきりしないことと2型糖尿病発症の関連

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：Lin Jingyi 同大学院生

Lin J, Song Z, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Nakano Y, Hong YJ, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Nonrestorative Sleep and Type 2 Diabetes Incidence: the Aichi Workers' Cohort Study. *J Epidemiol.* 2024 Jan 27. doi: 10.2188/jea.JE20230184. Epub ahead of print.

背景：目覚めた時にすっきりしないこと（Nonrestorative Sleep：NRS）とは、起床時のすっきりしない感覚を指し、睡眠の質の低さを構成するドメインの一つである。これまでの研究で、NRSが多くの疾患や有害な健康転帰と関連していることが示されているが、NRSと糖尿病との関連については、特に日本人ではあまり知られていない。

方法：2002年から2019年まで追跡調査された愛知職域コホート研究の3665人の中年男性参加者を対象とした。NRSと2型糖尿病（T2DM）発症リスクの関連を潜在的交絡変数で調整したCox比例ハザードモデルにより調べ、ハザード比（HR）および95%信頼区間（CI）を推定した。

結果：中央値14.6年の追跡期間中に421例の2型糖尿病発症を同定した。NRS群のT2DMの粗発症率（11.2/1,000人年）は、非NRS群の粗発症率（9.3/1,000人年）と比し高く、その関連は多変量調整モデルにおいても同様であった（HR：1.36、95%CI：1.10-1.67）。しかし、この関連は50歳未満の対象者でのみ認められ（HR：1.82、95%CI：1.36-2.43）、50歳以上の者では認められなかった（交互作用P=0.025）。一方、交代勤務、肥満、低睡眠時間の有無で層別化した解析では、すべての層で同様の関連が認められた。

結論 NRSは、様々な生活習慣要因や他の睡眠障害とは独立して、中年男性労働者におけるT2DMリスクと関連していた。

【個別研究】

日本人中年勤労者における危険因子有無別の過体重／肥満と心血管疾患リスクの関連

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：Al-Shoaibi AAA 同客員研究者

Al-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Hong YJ, Chiang C, Nakano Y, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Associations of overweight and obesity with the risk of cardiovascular disease according to metabolic risk factors among middle-aged Japanese workers: The Aichi Workers' cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 2024 Mar 12:S1871-403X(24)00012-7. doi: 10.1016/j.orcp.2024.02.006. Epub ahead of print.

背景：心血管疾患（CVD）危険因子を有する者における肥満と心血管疾患（CVD）との関連性には不明な点がある。愛知職域コホート研究において、高血圧、高低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール血症、糖尿病の有無で層化して、肥満度と CVD およびその病型別リスクとの関連を検討した。

方法：2002、2005、2008 年をベースライン年とする愛知職域コホート研究対象者 8972 人（男性 7076 人、女性 1896 人）の追跡データについて多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて、肥満度（body mass index：BMI）で評価した肥満の程度と CVD およびその病型、すなわち冠動脈性心疾患（CHD）および脳卒中のリスクとの関連を検討した。

結果：12 年間（中央値）の追跡期間中に 197 例（CHD80 例、脳卒中 117 例）の CVD が発症した。BMI \geq 27.5 は 21.0~22.9kg/m²と比較して、CVD、CHD、全脳卒中のリスク上昇と関連した。高血圧、高 LDL-コレステロール血症、糖尿病は肥満と CVD の関連性のそれぞれ 15.9%、5.8%、8.7%を、それらの組み合わせでは 28.3%を説明した。危険因子の有無で層別化した解析では、BMI $<$ 25kg/m²と比較して BMI \geq 25.0（過体重/肥満）は、高血圧ではその有無にかかわらず、高 LDL-コレステロール血症は有する層で、逆に糖尿病のない層においてのみ CVD リスクと関連していた。

結論：過体重／肥満は CVD および CHD、脳卒中リスクと関連していた。リスク上昇の約 30%は高血圧、高 LDL コレステロール血症、糖尿病によって媒介され、特に高血圧は媒介リスクの約半分を説明した。しかし、過体重／肥満は高血圧のない人でも CVD のリスクを上昇させた。これらの知見は、危険因子の有無にかかわらず、過体重・肥満のコントロールと予防の重要性を示したものである。

令和5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)
「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発
と応用のための研究(23FA1006)」
2023年度分担研究報告書

神戸研究受診者の追跡研究(神戸研究NEXT)と鶴岡メタボローム研究における追跡調査

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
研究協力者	平田 あや	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	宮寄 潤二	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	飯田 美穂	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	土岐 了大	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	枝川 竣	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	原田 成	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	武林 亨	慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学

研究要旨

2010年以降に開始された比較的新しいコホート研究である神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究では、それぞれの目的に合わせた追跡調査を実施している。神戸研究は、高血圧などの危険因子の増悪や生活の質の低下をアウトカムにしている。一方、鶴岡メタボロームコホート研究では主に循環器病やがんの発症をアウトカムとしている。神戸研究の研究目的の達成のためには、対面での来所調査に参加してもらう必要がある。そのため対象者を2分して、2年で全員を一巡して検査する方式で2020年度まで調査が実施されていた。2019年まではおおむね80~90%の参加率であった。そして最終の2020年度は2年一巡ではなく1年で全対象者の調査を行う予定であったが、Covid-19のパンデミックが重なり、全14回予定していた来所調査のうち緊急事態宣言の発出などで10回が中止になり、参加率は20%にとどまった。そこで後継研究として神戸研究NEXTが開始された。神戸研究参加者のうち追跡不能や死亡等を除く1,053名から参加者を募集したところ、670名の参加希望があった。このうち2022年度から計610名が参加し(参加率91%)、このうち今年度(2023年度)の参加者は308名であった。鶴岡メタボロームコホート研究では、循環器内科、神経内科の協力の下、スクリーニングされた循環器病発症疑いの者の確定診断を判定するプロトコールが確立されている。今年度は、冠動脈疾患:10件、脳卒中:41件(脳梗塞31件、脳内出血7件、くも膜下出血3件)の新規発症者が同定され、ベースラインからの累積発症者数は、冠動脈疾患86件、脳卒中249件となり、循環器病の粗発症率は1000人年あたり2.9であった。今後も循環器病の追跡調査を継続して実施していく予定である。

A. 研究目的

わが国における死亡順位の上位を占める循環器病の発症には様々な危険因子が関わっている。今まで様々なバイオマーカーの探索がなされてきたが依然として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの古典的な危険因子を凌駕するようなものは現れていない。また健康人からの高血圧や糖尿病などの発症要因については、生活習慣に遡って検証していく必要があるが、本邦での知見は少ない。循環器病の予防は、生活習慣の改善による危険因子の改善と、高血圧などの危険因子への直接的介入の段階に分けられる。そしてこれらの予防対策の科学的根拠として生活習慣と危険因子、危険因子と循環器病の関連を検証するコホート研究が必要である。

高齢社会では単に寿命が伸びるだけでなく、糖尿病や高血圧など危険因子の発症・進展を阻止し、視聴覚機能や運動機能、メンタルヘルスなど生活の質（Quality of Life, QOL）に関わる様々な機能を維持することが重要であり、それは健康寿命の延伸に繋がる。しかしながら高血圧、糖尿病、脂質異常症や、視聴覚機能、運動機能を始めとした QOL に関わる障害を評価指標とした地域コホート研究は少ない。そこで上記の病態や障害とその関連要因を明らかにすることを目的に、神戸市民を対象としたコホート研究が企画され、2010～2011 年度にベースライン調査が行われて、2020 年度まで実施された（神戸研究）。神戸研究のエンドポイントは危険因子（高血圧や糖尿病）の発症や増悪、QOL の低下であるため、参加者に定期的に再検査に訪れてもらうことが必要となる。しかし都市部の住民に対して診療でもない調査に来てもらうのは容易ではなく、追跡手法に工夫が必要であった。さらに最終年である 2020 年度の調査は Covid-19 のパンデミックに伴い予定さ

れた多くの来所調査が中止になった。そのため追跡期間を延長する必要が生じ、神戸研究参加者の追跡調査を実施する必要性が発生した。

一方、鶴岡メタボロームコホート研究は地域住民を対象として新しいバイオマーカーであるメタボロームの測定を大規模に行い、悪性新生物や循環器病との関連を検討するためのコホート研究である。このコホートでは悪性新生物の発症については公的ながん登録の情報を利用しているが、法的な整備がない循環器病の発症登録についてはゼロから立ち上げる必要があり、本研究の先行研究（厚生科研：岡村班）でそのシステムを構築した。この追跡調査は毎年継続する必要があり、本年度も循環器病の発症登録を実施した。

B. 研究方法

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

兵庫県の県庁所在地である神戸市は、人口 152 万 5152 人（2020 年国勢調査）の政令指定都市である。神戸研究は、2009 年のパイロット調査を経て 2010～2011 年度に対象者の募集とベースライン調査を行い、参加者は 2012 年度以降 2 年に 1 回の頻度で来所追跡調査（検査）を受けていた。本研究の募集要件の特徴は、悪性新生物・循環器病の既往歴がないことに加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中ではない」ということである。実際に希望者のうち約 3 割程度がこの条件のために不適格と判断されてコホートに組み入れられなかった。最終的にベースライン調査に参加したのは 1,134 名であった。

神戸研究の追跡調査の経過を図 1 に示し

た。8年目の追跡調査まではおおむね80～90%の参加率であった。最終の2020年度は2年一巡ではなく1年で全対象者の調査を行う予定であったが、ここにCovid-19のパンデミックが重なった。そのため全14回予定していた調査のうち緊急事態宣言の発出などで10回が中止になり、計4回しか調査が実施できず、参加者は228名（参加率20.1%）にとどまった。

そこで神戸研究を引き継いで、生活習慣等と高血圧、糖尿病等の発症、生活の質との長期的な関連を検証するため、2022年度から神戸研究NEXT（神戸トライアルNEXT）が開始され、本年度も調査を実施した。神戸研究のベースライン調査参加者のうち2021年時点での追跡不能や死亡等を除く1,053名から神戸研究NEXTへの参加者を募ると、670名から参加希望があった。2022年度はそのうちの330名、今年度（2023年度）は340名を対象として追跡調査を実施した。

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県の日本海沿岸（庄内地方）南部に位置する鶴岡市は、人口12万2347人（2020年国勢調査）の地方都市である。2012～2014年度にベースライン調査が行われ、11,002人がコホート集団として設定された。本コホートは人間ドック受診者のコホート（地域住民）と職域のコホートの2つで構成されている。本研究は、主に悪性新生物や循環器病の発症をアウトカムとするコホート研究であり、悪性新生物については公的ながん登録との照合を行うことにより発症を把握している。

一方、循環器病の登録システムはこのコホート独自のものを構築した。その際、本研究に参加している幾つかのコホート研究の登録システム（吹田研究、岩手県北コホ

ート研究、CIRCS研究）を参照した。幾つかを組み合わせたのは、地域ごとに医療機関の分布や機能、行政機関の関わり方が異なるため、他地域のシステムをそのまま導入できないからである。また循環器病の場合、医療機関受診前に死亡することもあることからNIPPON DATA80/90のシステムを参考にして死因調査も行っている。現在、このシステムを稼働させて循環器病の追跡調査を継続しており、今年度も実施した。（倫理面への配慮）

神戸研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画書を作成し、神戸医療産業都市推進機構および慶應義塾大学の倫理委員会の承認を受けた。鶴岡メタボロームコホート研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画書を作成し、慶應義塾大学の倫理委員会の承認を受けている。神戸研究NEXTは、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き研究計画書を作成し、慶應義塾大学の倫理委員会の承認を受けて実施されている（承認番号20211116）。

C. 研究結果

神戸研究NEXTの倫理審査上の正式名称は、「日常的な健康度を指標とした都市コホート研究：神戸トライアル参加者の追跡研究」である。参加者からは、調査日の検査開始前に文書で同意を得ている。

昨年度（2022年度）の調査は、①7月16日（土）、②8月27日（土）、③10月1日（土）、④11月5日（土）、⑤11月26日（土）、⑥12月17日（土）の全6回であり、参加者数は302名であった（参加率91.5%）。

今年度（2023年度）の調査は、①6月17日（土）、②7月29日（土）、③8月26日（土）、④9月23日（土）、⑤10月21日（土）、⑥11月25日（土）、⑦12月16日（土）、⑧1

月 20 日（土）に実施され、すべての日程でトラブルなく調査が行われ、今年度の参加者数は 308 名であった（参加率 90.6%）。結果として 2 年間で参加を希望した 670 名中 610 名が参加した（参加率 91%）。全体の参加者の選定・参加状況を図 2 に示した。

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

鶴岡の発症登録システムでは、以下の方針で循環器病のエンドポイントの把握を行っている（図 3）。すなわち、

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

②当該地区の循環器病の受診状況、救急搬送状況を見て、ほとんどの患者が市内または郊外の 4 病院（公立 1、県立 1、民間 2、ただし 1 病院はほとんど搬送がない）を受診していることを確認し、ここを受診した者を調査対象とした。

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

④急性死や院外死亡を把握するため人口動態統計の目的外利用を申請し、死亡小票の閲覧を実施する。

そして候補患者の調査情報を、冠動脈疾患については慶應義塾大学循環器内科、脳卒中については慶應義塾大学神経内科から専門医に参加してもらって判定委員会を開催し、最終的な循環器病のアウトカムを決定している。

今年度は、2023 年 12 月 15 日（水）に冠動脈疾患判定委員会、2024 年 1 月 30 日（火）に脳卒中判定委員会を実施した。その結果、新規循環器病発症者数は、冠動脈疾患：10 件、脳卒中：41 件（脳梗塞 31 件、脳内出血 7 件、くも膜下出血 3 件）となった。

その結果、鶴岡メタボロームコホート研究において、累計で新規の循環器病として登録されたのは、冠動脈疾患 86 件、脳卒中 249 件（脳内出血 52 件、脳梗塞 165 件、くも膜下出血 31 件）となり、2022 年 10 月 31 日までの異動情報を用いて計算した脳・心血管疾患の粗発症率（速報推定値）は、1000 人年あたり 2.9 であった。引き続き異動情報の整理と発症調査を継続していく予定である。

D. 考察

近年、多くの研究機関で“コホート研究”が行われるようになってきた。しかしながら患者集団、一般集団を問わず単に多数の参加者から血液サンプルや臨床情報を採取しただけの研究をコホートと称している例もある。しかしながらコホート研究の定義は、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡してアウトカムを比較することであるため、そもそも十分な追跡が行われていないとコホート研究とは言えない。

わが国において地域集団を対象としたコホート研究で最も難しいのは追跡調査であり、特に生活の質の低下や糖尿病の発症や増悪などソフトなエンドポイントの把握に

は、来所調査が必要なため追跡困難な場合が多い。また、がんと比べて公的登録制度のない循環器病の発症を把握するにも工夫が必要である。

通常、地域において2年連続して健診を受ける者は7割に満たず、長期的に見ると来所検査での追跡率は非常に低い。そのため追跡システムが整ったコホート研究を構築しないと、地域における危険因子の発症・増悪要因の真の解明は困難である。地域ではなく職域の場合、ある程度の規模の企業では定期健康診断で対象者の状況を毎年把握できるし、生活習慣の調査を行うのも地域より容易である。しかしながら多くの場合、勤務者集団は60歳代前半までの年齢層しかいないため、アウトカムとなる多くの疾患はこの年代以降に発症する。またヘルシーワーカーエフェクトや手厚い健康管理システムもあり、疫学調査が可能な職域（大企業）の場合、同年代の地域住民に比し循環器病は低い²⁾。

神戸研究では、地域住民を対象として高い追跡率で長期の来所調査を継続してきた。しかしながら10年目となる2020年度の追跡調査ではCovid-19のパンデミックに伴い、多くの調査を中止せざるを得ず、この年の追跡率は20%と惨憺たる状況となった。そこで上記を補完する目的で神戸研究NEXTが実施され、2020年度、2022年度、今年度（2023年度）合わせると、838名の参加者を確保できた（重複あり）。これによりベースラインからの生活習慣等とQOLや危険因子との関連を、10年以上の追跡期間で検討することが可能となった。

一方、鶴岡のような大規模な地域コホートにおいては、循環器病の発症登録を行うのは困難が伴う。悪性新生物と異なり病院の集約化がしにくい点、症状の消退があり確定診断が難しい点、受診前に死亡する者もいることなど、疫学調査を困難にする諸

条件がそろっている。循環器病の発症調査は漏れを少なくしようとすると、単にレセプト病名がついたに過ぎない膨大な患者のカルテを研究者が閲覧する業務が発生する。そこで鶴岡では既存の複数のコホート研究のシステムを参考にして、できるだけ合理的に循環器病の新規発症を把握する体制を整備している。鶴岡での冠動脈疾患、脳梗塞、出血性脳卒中の比は、1:2:1であり、ほぼ同じアウトカムを見ている久山町研究や吹田研究と比べると冠動脈疾患が少なく、脳卒中が多い傾向を示した。今後、追跡調査を継続すると同時に、ベースラインの状況と循環器病アウトカムの関連を検討していく予定である。

E. 結論

本研究では、地理的に遠く離れ、研究目的もアウトカムも異なる2つのコホート集団を対象として、追跡調査とアウトカムの登録を支援した。これにより、追跡精度、追跡率の高いコホート研究の解析が可能となった。

参考文献

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

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1. 岡村 智教. コホート研究におけるデータ利活用. 教育講演. 第 23 回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会 (岐阜)、2023 年 8 月.

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1. 神戸研究における追跡調査

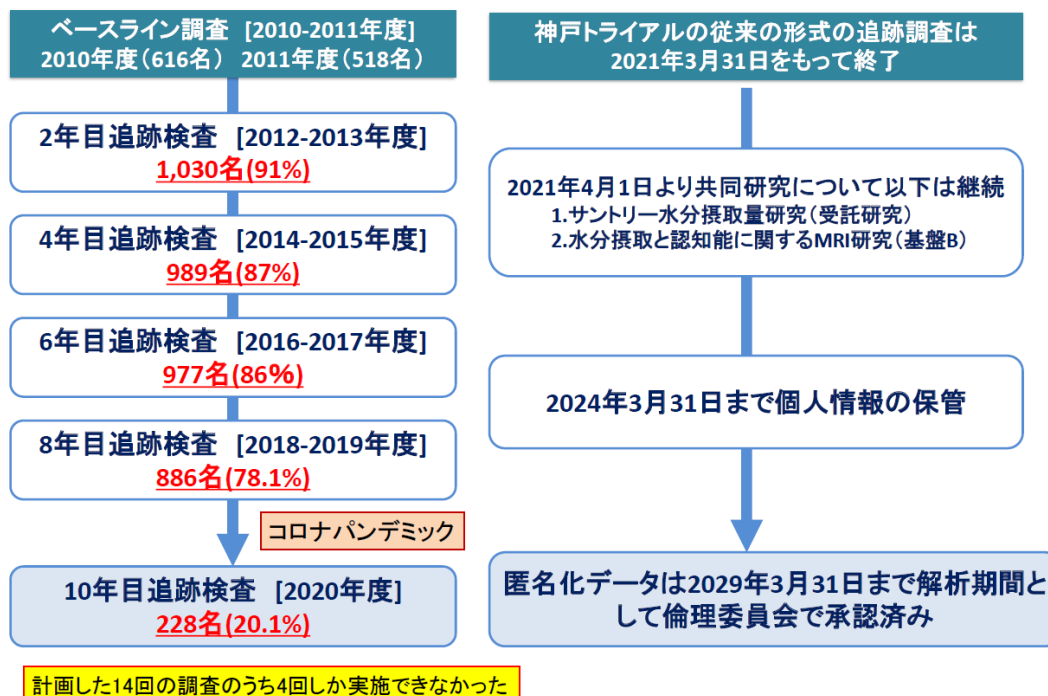


図2. 神戸研究NEXT フロー

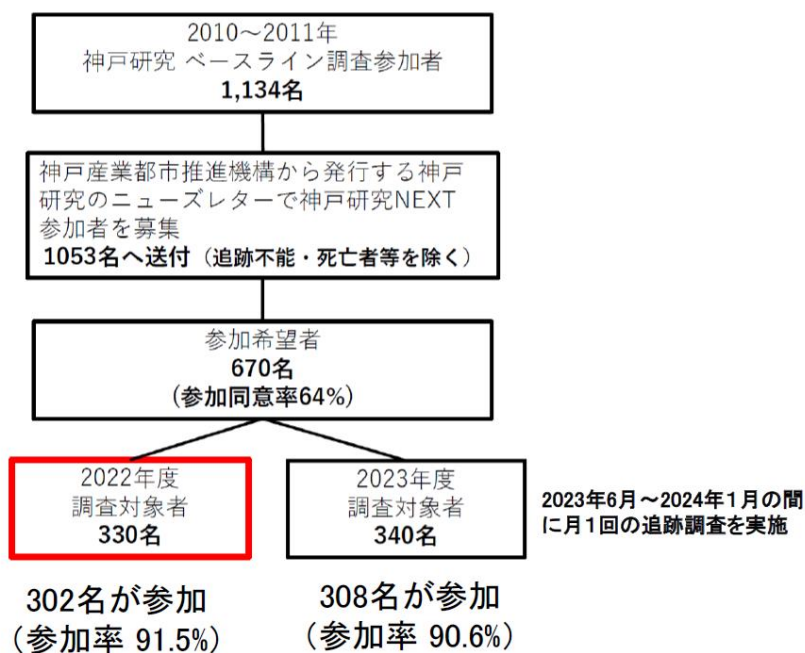
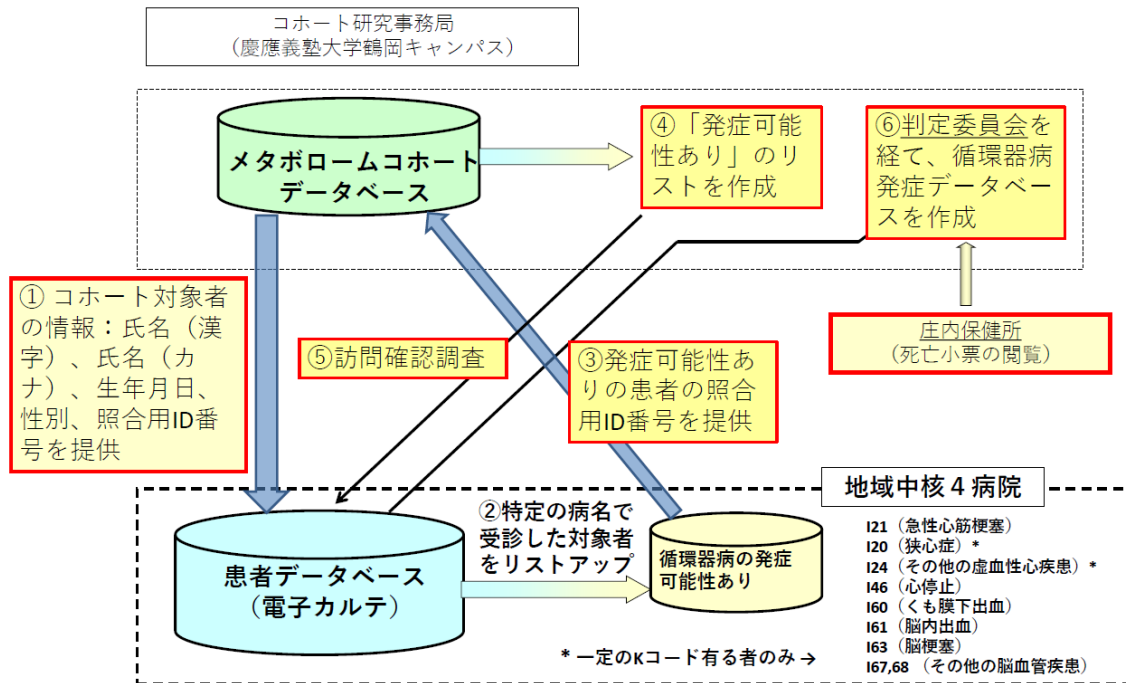


図3. 鶴岡メタボロームコホート研究における循環器病の発症調査方法



研究成果の刊行に関する一覧表

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年次
1	Lu Y, Sugawara Y, Inomata S, Tsuji I.	Psychological distress in later life and incident dementia: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Archives of Gerontology and	113	105053	2023
2	Lu Y, Murakami Y, Nishi D, Tsuji I.	Association between psychological distress and disability-free life expectancy in the older Japanese adults.	Journal of Affective Disorde	337	195-201.	2023
3	Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I.	Association between dairy intake and risk of incident dementia: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	European Journal of Nutritio	62(7)	2751-2761.	2023
4	Shibata M, Hosoi M, Anno K, Hirabayashi N, Hirakawa Y, Kawata H, Iwaki R, Sawamoto R, Sudo N, Ninomiya T.	Inadequate care and excessive overprotection during childhood are associated with the presence of diabetes mellitus in adulthood in a general Japanese population: a cross-sectional analysis from the Hisayama Study	BMC Endocr Disord.	23(1)	222	2023
5	Ueda E, Yasuda M, Fujiwara K, Hashimoto S, Honda T, Nakamura S, Hata J, Ninomiya T, Sonoda KH.	Association between choroidal thickness and myopic maculopathy in a japanese population: the Hisayama Study	Ophthalmol Sci.	3(4)	100350	2023
6	Hirabayashi N, Honda T, Hata J, Furuta Y, Shibata M, Ohara T, Tatewaki Y, Taki Y, Nakaji S, Maeda T, Ono K, Mimura M, Nakashima K, Iga JI, Takebayashi M, Ninomiya T; as the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD)	Association between frequency of social contact and brain atrophy in community-dwelling older people without dementia: the JPSC-AD Study	Neurology.	101(11)	e1108-e1111	2023
7	Maki K, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirabayashi N, Honda T, Sakata S, Furuta Y, Akiyama M, Yamasaki K, Tatewaki Y, Taki Y, Kitazono T, Mikami T, Maeda T, Ono K, Mimura M, Nakashima K, Iga JI, Takebayashi M, Ninomiya T; Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia	CKD, brain atrophy, and white matter lesion volume: the Japan prospective studies collaboration for aging and dementia	Kidney Med.	5(3)	100593	2023
8	Akiyama M, Sakae S, Takahashi A, Ishigaki K, Hirata M, Matsuda K, Momozawa Y, Okada Y, Ninomiya T; Biobank Japan project; Terao C, Murakami Y, Kubo M, Kamatani Y.	Genome-wide association study reveals BET1L associated with survival time in the 137,693 Japanese individuals	Commun Biol.	6(1)	143	2023
9	Nakazawa T, Ohara T, Hirabayashi N, Furuta Y, Hata J, Shibata M, Honda T, Kitazono T, Nakao T, Ninomiya T.	Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community: the Hisayama Study	Psychiatry Clin Neurosci.	77(6)	330-337	2023
10	Higashioka M, Hirakawa Y, Hata J, Honda T, Sakata S, Shibata M, Kitazono T, Osawa H, Ninomiya T.	Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer concentrations are associated with incidence of type 2 diabetes	J Clin Endocrinol Metab.	108(7)	e425-e433	2023
11	Saito T, Shibata M, Hirabayashi N, Honda T, Morisaki Y, Anno K, Sudo N, Hosoi M, Ninomiya T.	Family dysfunction is associated with chronic pain in a community-dwelling japanese population: the Hisayama Study	Eur J Pain.	27(4)	518-529	2023
12	Tajimi T, Furuta Y, Hirabayashi N, Honda T, Hata J, Ohara T, Shibata M, Nakao T, Kitazono T, Nakashima Y, Ninomiya T.	Association of gait speed with regional brain volumes and risk of dementia in older japanese: the Hisayama Study	Arch Gerontol Geriatr.	106	104883	2023
13	Hashimoto S, Yasuda M, Fujiwara K, Ueda E, Nakamura S, Hirakawa Y, Higashioka M, Hata J, Ninomiya T, Sonoda KH.	Secular trends in the prevalence, incidence, and progression of diabetic retinopathy: the Hisayama Study	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	261(3)	641-649	2023
14	Honda T, Chen S, Hata J, Shibata M, Furuta Y, Oishi E, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T.	Changes in the eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio in serum over 10 years in a japanese community: the Hisayama Study	J Atheroscler Thromb.	30(6)	589-600	2023
15	Shiraishi YA, Ishikawa Y, Ishikawa J, Matsumura M, Ishikawa S.	Age and sex differences in the risk of cardiovascular diseases by chronic kidney disease in a general Japanese population.	Heart Vessels.	38(9)	1164-1171	2023
16	Kitamura H, Ishihara K, Kato N, Misumi M, Hida A, Yamada M.	Neurocognitive Function in Aged Survivors Exposed to Atomic Bomb Radiation In Utero: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study	Radiat Res.	200(5)	503-507	2023
17	Yamaguchi S, Murakami T, Satoh M, Komiyama T, Ohi T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Hara A, Tatsumi Y, Totsune T, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Watanabe M, Ohkubo T, Hattori Y.	Associations of Dental Health With the Progression of Hippocampal Atrophy in Community-Dwelling Individuals: The Ohasama Study.	Neurology.	101(10)	e1056-e1061	2023
18	Sato W, Nomura K, Satoh M, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Murakami T, Asayama K, Tatsumi Y, Kobayashi Y, Hirose T, Inoue R, Totsune T, Kikuya M, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Watanabe H, Ohkubo T.	Female Reproductive Events and Subclinical Atherosclerosis of the Brain and Carotid Arterioopathy: the Ohasama Study.	J Atheroscler Thromb.	30(8)	956-978	2023
19	Satoh M, Yoshida T, Metoki H, Murakami T, Tatsumi Y, Hirose T, Takabatake K, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Nomura K, Asayama K, Kikuya M, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T.	The long-term reproducibility of the white-coat effect on blood pressure as a continuous variable from the Ohasama Study.	Sci Rep.	13(1)	4985	2023
20	Nakayama S, Satoh M, Metoki H, Murakami T, Tatsumi Y, Asayama K, Hara A, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Kikuya M, Mori T, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T.	Association Between Ambulatory Blood Pressure and Risk of Home Hypertension in a Normotensive Population: The Ohasama Study.	Am J Hypertens.	36(3)	151-158	2023
21	Koba A, Yamagishi K, Sairenchi T, Noda H, Irie F, Takizawa N, Tomizawa T, Iso H, Ota H.	Risk Factors for Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection:Results From a 26-Year Follow-Up of a Community-Based Population.	J Am Heart Assoc.	12(8)	e027045	2023

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年次
22	Teramoto M, Yamagishi K, Shirai K, Muraki I, Ukawa S, Tamakoshi A, Iso H.	Television Viewing Time and All-cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Japanese Adults with and without a History of Stroke or Myocardial Infarction.	J Atheroscler Thromb.	30(12)	1817-1827	2023
23	Kimura H, Yamagishi K, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H.	Prospective cohort study on potato intake and mortality from cardiovascular diseases: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC study).	Eur J Nutr.	62(4)	1859-1866	2023
24	Teramoto M, Iso H, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A.	Secondhand Smoke Exposure in Childhood and Mortality from Coronary Heart Disease in Adulthood: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk	J Atheroscler Thromb.	30(8)	863-870	2023
25	Kawachi H, Teramoto M, Muraki I, Shirai K, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H.	Childhood secondhand smoke exposure and respiratory disease mortality among never-smokers: the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk.	J Public Health (Oxf).	45(3)	604-611	2023
26	Tang J, Dong JY, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Liu K, Tamakoshi A, Iso H.	Breakfast Type and Cardiovascular Mortality: The Japan Collaborative Cohort Study.	J Atheroscler Thromb.	30(9)	1255-1264	2023
27	Okada R, Teramoto M, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H.	Sleep Duration and Daytime Napping and Risk of Type 2 Diabetes Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk.	J Epidemiol.	33(11)	562-568	2023
28	Yang Y, Yamagishi K, Kihara T, Cui R, Eshak ES, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H.	Smoking Cessation and Mortality from Aortic Dissection and Aneurysm: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	J Atheroscler Thromb.	30(4)	348-363	2023
29	Tanimura T, Teramoto M, Tamakoshi A, Iso H.	Association of Physical Activity with Aortic Disease in Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort Study	J Atheroscler Thromb.	30(4)	408-414	2023
30	Muraki I, Iso H, Imano H, Cui R, Ikehara S, Yamagishi K, Tamakoshi A.	Alcohol Consumption and Long-Term Mortality in Men with or without a History of Myocardial Infarction.	J Atheroscler Thromb.	30(4)	415-428	2023
31	Yaegashi A, Kimura T, Hirata T, Iso H, Tamakoshi A.	Association between low-carbohydrate diet score and incidence of type 2 diabetes among Japanese adults: the JACC Study	Nutr Sci.	12	e50	2023
32	Arafa A, Kashima R, Kokubo Y.	Life satisfaction and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in the general Japanese population: the Suita Study.	Environ Health Prev Med.	28	62	2023
33	Arafa A, Kashima R, Yasui Y, Kawachi H, Matsumoto C, Nosaka S, Teramoto M, Matsuo M, Kokubo Y.	Development of new scores for atherosclerotic cardiovascular disease using specific medical examination items: the Suita Study.	Environ Health Prev Med	28	61	2023
34	Arafa A, Kashima R, Kokubo Y.	Stair climbing and the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based prospective cohort study.	Environ Health Prev Med	28	60	2023
35	Arafa A, Kawachi H, Matsumoto C, Teramoto M, Yasui Y, Kato Y, Matsuo M, Nakao YM, Kashima R, Kokubo Y.	The association between the estimated glomerular filtration rate and cognitive impairment: the Suita Study.	Hypertens Res	47(3)	672-676	2023
36	Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Matsumoto C, Teramoto M, Kusano K.	Fatty Liver Index and the Risk of Atrial Fibrillation in a General Japanese Population - The Suita Study.	Circ J.	87(12)	1836-1841	2023
37	Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Matsumoto C, Koga M.	Liver enzymes and the risk of stroke among the general Japanese population: a prospective cohort study.	Cerebrovasc Dis	Online ahead of print		2023
38	Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Kawachi H, Shimamoto K, Matsumoto C, Nakao YM, Gao Q, Izumi C.	Serum cholesterol levels and the risk of brain natriuretic peptide-diagnosed heart failure in postmenopausal women: a population-based prospective cohort study.	Menopause	30	831-838	2023
39	Arafa A, Kashima R, Kokubo Y.	Stair climbing and the risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among older adults: The Suita Study.	Geriatr Gerontol Int	23	577-579	2023
40	Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Kawachi H, Shimamoto K, Matsumoto C, Gao Q, Izumi C.	Alcohol consumption and the risk of heart failure: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies.	Environ Health Prev Med	28	26	2023
41	Yukiko Okami, Hisatomi Arima, Keiko Kondo, Zhang Hexun, Yuichiro Yano, Aya Kadota, Sayuki Torii, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Sayaka Kadowaki, Yoshiyuki Watanabe, Akira Andoh, Yoshihisa Nakagawa, Hirotsugu Ueshima, Katsuyuki Miura for the SESSA Research Group	The gut microbiota and coronary artery calcification in Japanese men.	Am Heart J	267	12 21	2023
42	Takashi Hisamatsu, Yasuharu Tabara, Aya Kadota, Sayuki Torii, Keiko Kondo, Yuichiro Yano, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Tomonori Okamura, Hirotsugu Ueshima, Katsuyuki Miura.	Alcohol Consumption and Cerebral Small- and Large-Vessel Diseases: A Mendelian Randomization Analysis.	J Atherosclero Thromb	31(2)	135-147	2023
43	Yosuke Higo, Takashi Hisamatsu, Yoshihisa Nakagawa, Yuichi Sawayama, Yuichiro Yano, Aya Kadota, Akira Fujiyoshi, Sayaka Kadowaki, Sayuki Torii, Keiko Kondo, Yoshiyuki Watanabe, Hirotsugu Ueshima, Katsuyuki Miura	Association of Anthropometric and CT-Based Obesity Indices with Subclinical Atherosclerosis.	J Atherosclero Thromb	31(1)	48-60	2023

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年次
44	Yukiko Okami, Queenie Chan, Katsuyuki Miura, Aya Kadota, Paul Elliott, Kamal Masaki, Akira Okayama, Nagako Okuda, Katsushi Yoshita, Naoko Miyagawa, Tomonori Okamura, Kiyomi Sakata, Shigeyuki Saitoh, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa, Jeremiah Stamler Deceased, Hirotsugu Ueshima	Small High-Density Lipoprotein and Omega-3 Fatty Acid Intake Differentiates Japanese and Japanese-Americans: The INTERLIPID Study.	J Atherosclero Thromb	30(8)	884-906	2023
45	Mohammad Moniruzzaman, Aya Kadota, Takashi Hisamatsu, Hiroyoshi Segawa, Keiko Kondo, Sayuki Torii, Naoko Miyagawa, Akira Fujiyoshi, Yuichiro Yano, Yoshiyuki Watanabe, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Hirotsugu Ueshima, Katsuyuki Miura	Relationship between Serum Irisin Levels and MRI-Measured Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men.	J Atherosclero Thromb	30(8)	1045-1056	2023
46	Nazar M Azahar, Yuichiro Yano, Aya Kadota, Akihiko Shiino, Ali H Syaifullah, Naoko Miyagawa, Keiko Kondo, Mohammad Moniruzzaman, Sayuki Torii, Hiroyoshi Segawa, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Kazuhiko Nozaki, Ikuo Tooyama, Hirotsugu Ueshima, Katsuyuki Miura	Association of Arterial Stiffness and Atherosclerotic Burden With Brain Structural Changes Among Japanese Men.	J. Am. Heart Assoc.	12(11)	e028586	2023
47	Yosuke Higo, Yuichi Sawayama, Naoyuki Takashima, Akiko Harada, Yuichiro Yano, Takashi Yamamoto, Wataru Shioyama, Takako Fujii, Sachiko Tanaka-Mizuno, Yoshikuni Kita, Katsuyuki Miura, Kazuhiko Nozaki, Tomoaki Suzuki, Yoshihisa Nakagawa	Epidemiology of Acute Aortic Dissection in a General Population of 1.4 Million People in Japan — Shiga Stroke and Heart Attack Registry —	Circ J	87(9)	1155-1161	2023
48	Ayako Kunimura, Yuichiro Yano, Takashi Hisamatsu, Sayuki Torii, Keiko Kondo, Aya Kadota, Akira Fujiyoshi, Tomonori Okamura, Yoshiyuki Watanabe, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Hirotsugu Ueshima, Katsuyuki Miura	Association between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and subclinical cerebrovascular disease in the community.	Eur J Neurol	30(5)	1327-1334	2023
49	Tsubota-Utsugi M, Tanno K, Takahashi N, Onoda T, Yonekura Y, Ohsawa M, Takahashi S, Kuribayashi T, Itabashi R, Tanaka F, Asahi K, Omama S, Ogasawara K, Ishigaki Y, Takahashi F, Soma A, Takanashi N, Sakata K, Ohkubo T, Okayama A.	Rapid weight change as a predictor of disability among community-dwelling Japanese older adults.	Geriatr Gerontol Int.	23(11)	809-816	2023
50	大澤正樹, 丹野高三, 小笠原邦昭, 大間々真一, 米倉佑貴, 坪田恵, 田中文隆, 高梨信之, 栗林徹, 高橋宗康, 小野田敏行, 旭浩一, 石垣泰, 伊藤薫樹, 板橋亮, 高橋史朗, 腰山誠, 岡山明, Iwate-KENCO 研究グループ	高血圧治療ガイドライン2019血圧分類別の脳心血管疾患罹患リスク及び死亡リスクの検討	日本循環器病予防学会誌	58(3)	210-228	2023
51	Kishida R, Yamagishi K, Ikeda A, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Imano H, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H; CIRCS Investigators.	Serum folate and risk of disabling dementia: a community-based nested case-control study.	Nutr Neurosci.	27(5)	470-476	2023
52	Teramura S, Yamagishi K, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Maruyama K, Tanaka M, Kishida R, Kihara T, Takada M, Ohira T, Imano H, Shimizu Y, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.	Risk Factors for Hyperuricemia or Gout in Men and Women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.	30(10)	1483-1491	2023
53	Onuki K, Ikeda A, Muraki I, Tanaka M, Yamagishi K, Kiyama M, Okada T, Kubota Y, Imano H, Kitamura A, Sankai T, Umesawa M, Ohira T, Iso H, Tanigawa T.	Nocturnal Intermittent Hypoxia and the Risk of Cardiovascular Disease among Japanese Populations: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.	30(9)	1276-1287.	2023
54	Teramura S, Sankai T, Yamagishi K, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Tanaka M, Kihara T, Ohira T, Imano H, Cui R, Shimizu Y, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.	Changes in cardiovascular disease risk factors during menopausal transition in Japanese women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Menopause.	30(1)	88-94.	2023
55	Li J, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Yamagishi K, Tanaka M, Ohira T, Sankai T, Umesawa M, Muraki I, Hayama-Terada M, Cui R, Shimizu Y, Okada T, Sato S, Tanigawa T, Iso H.	Trends in the incidence of stroke and its subtypes from 1963 to 2018 in Japanese urban and rural communities: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Int J Stroke.	18(6)	657-662.	2023
56	Kishida R, Yamagishi K, Maruyama K, Okada C, Tanaka M, Ikeda A, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Imano H, Brunner EJ, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.	Dietary intake of beans and risk of disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Eur J Clin Nutr.	77(1)	65-70.	2023
57	Matsumura T, Sankai T, Yamagishi K, Tanaka M, Kubota Y, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Okada T, Kiyama M, Iso H.	Trends for the Association between Body Mass Index and Risk of Cardiovascular Disease among the Japanese Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.	30(4)	335-347.	2023
58	Imano H, Yamagishi K, Ohira T, Kitamura A, Okada T, Muraki I, Umesawa M, Sankai T, Kiyama M, Iso H.	Serum High-Sensitivity Cardiac Troponin T as an Independent Predictor for Incident Coronary Heart Disease in the Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.	30(3)	237-246.	2023
59	Imano H, Li J, Tanaka M, Yamagishi K, Muraki I, Umesawa M, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Iso H.	Optimal Cut-off Points of Nonfasting and Fasting Triglycerides for Prediction of Ischemic Heart Disease in Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Atheroscler Thromb.	30(2)	110-130.	2023

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年次
60	Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, Muraki I, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Imano H, Okada T, Kiyama M, 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.	33(4)	159-164.	2023
61	Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Nagao M, Noda H, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada C, Tanaka M, Kishida R, Kihara T, Takada M, Shimizu Y, Ohira T, Imano H, Sankai T, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.	Mushroom intake and risk of incident disabling dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Br J Nutr.	19	1-7.	2023
62	Saif-Ur-Rahman KM, Hong YJ, Li Y, Matsunaga M, Song Z, Shimoda M, Al-Shoabi AAA, He Y, Mamun MR, Hirano Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Otsuka R, Yatsuya H.	Association of psychological factors with advanced-level functional competency: Findings from the Aichi workers' cohort study, 2002-2019.	Heliyon	9 (11)	e21931	2023
63	Al-Shoabi AAA, Li Y, Song Z, Chiang C, Hirakawa Y, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Nakano Y, 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.	J Atheroscler Thromb	30(5)	455-466	2023
64	Higo Y, Sawayama Y, Takashima N, Harada A. Yano Y, Yamamoto T. Shioyama W, Fujii T, Tanaka-Mizuno S. Kita Y, Miura K, Nozaki K, Suzuki T, Nakagawa Y.	Epidemiology of Acute Aortic Dissection in a General Population of 1.4 Million People in Japan: Shiga Stroke and Heart Attack Registry.	Circ J.	87(9)	1155-61	2023
65	Kitaoka K, Miura K, Takashima N, Kadota A, Harada A, Nakamura Y, Kita Y, Yano Y, Tamura T, Nagayoshi M, Okada R, Kubo Y, Suzuki S, Nishiyama T, Tanoue S, Koriyama C, Kuriki K, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Nishida Y, Shimano C, Ozaki E, Matsui D, Ikezaki H, Otonari J, Oze I, Koyanagi YN,	Association between Dietary Patterns and Serum Low Density Lipoprotein Cholesterol in Japanese Women and Men: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study.	J Atheroscler Thromb.	30(10)	1427-1447	2023

令和5年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究」

令和5年度 総括・分担研究報告書

発行 令和6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 5 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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 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"/>	東邦大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input 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 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 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 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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 岡村 智教・オカムラ トモノリ

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 (※3)	<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」、「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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)
- 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

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"/>	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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部衛生学集衛生学講座・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 6 年 2 月 6 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 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和 5 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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・教授
(氏名・フリガナ) 山岸 良匡 (ヤマギシ カズマサ)

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"/>	筑波大学	<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 北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 寶金 清博

次の職員の令和5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究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6年5月7日

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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 健診部・特任部長
(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) なし

(※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 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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

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 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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 原田 亜紀子・ハラダ 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"/>	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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 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6年3月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 東北大学 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 寶澤 篤 ホウザワ アツシ

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 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 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 6 年 2 月 26 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 宮澤 克人

次の職員の令和 5 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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特任教授
(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"/>	東邦大学	<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6年3月5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 神谷 研二

次の職員の令和5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部 副部長
(氏名・フリガナ) 立川 佳美 (タツカワ ヨシミ)

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"/>	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。

令和6年3月2日

厚生労働大臣 殿

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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 衛生学公衆衛生学講座・教授
(氏名・フリガナ) 丹野 高三 (タンノ コウゾウ)

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"/>	東邦大学	<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6年3月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 地方独立行政法人
大阪健康安全基盤研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 朝野 和典

次の職員の令和5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 公衆衛生部 疫学解析研究課 担当課長
(氏名・フリガナ) 清水 悠路・シミズ ユウジ

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」、「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5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 自治医科大学情報センター・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 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 木村 宏

次の職員の令和5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 循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価
ツールの開発と応用のための研究
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。