

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

1. 都市住民健常者を対象としたコホート研究の実施：神戸研究

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

研究要旨

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

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

#### A. 研究目的

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

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

尿病）の発症や増悪、QOLの低下であるため、参加者に定期的に再検査に訪れてもらうことが必要となる。しかし都市部の住民に対して診療でもない検査に再受診してもらうのは容易ではなく、追跡手法に工夫が必要である。そこで本研究では新規コホート研究支援の一環として神戸研究の追跡を支援した。

#### B. 研究方法

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

兵庫県の県庁所在地である神戸市は、人口154万4200人（2010年国勢調査）の政令指定都市である。本研究はまったく新規に企画されたコホート研究であり、2009年のパイロット調査を経て2010年から開始された。2010～2011年度の2年間に対象者の募集とベースライン調査を行い、参加者は2012年以降2年1回の頻度で来所追跡調査（検査）を受けることになっている（表1）。神戸研究における対象者の募集要件と募集方法を表2に示した。本研究の募集要件の特徴は、悪性新生物・脳・心血管疾患の既往歴がないことに加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない」ということである。実際に表2の募集方法により参加者を募ったところ希望者のうち約3割程度がこの条件のために不適格と判断された。最終的に2010-2011年度のベースライン調査に参加したのは1,134名であり、これは先ほどの2条件に加えて、自覚的に健康でかつ追跡調査に同意した集団である。神戸研究

のベースライン調査の内容を表3に示す。

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

(倫理面への配慮)

本研究は疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画書を作成し、神戸医療産業都市推進機構および慶應義塾大学の研究倫理審査委員会による承認を受けて実施されている

### C. 研究結果

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

本年度の調査は、2020年1月および2月

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

来所できず、在宅での検査希望者には、在

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

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

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

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

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

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

### Year Cohort Study of Japanese Urban Residents.

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

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

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

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

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

### D. 考察

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

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

わが国の制度では健常者を対象とした“健診”と要治療の人を対象とした医療は制度的に分離しており、医療機関では既に要治療状態となった者しか把握できない。例外的に健診を受ける医療機関と治療を開始する医療機関が同じ場合もあるが、そもそも同じ機関にかからなければならないルールはなく、健診受診者の健康状態の推移を追うことは困難である。通常、地域において2年連続して健診を受ける者は7割に満たず、長期的に見ると追跡率は非常に低い。そのため追跡システムが整ったコホート研究を構築しないと、地域における危険因子の発症・増悪要因の解明は困難である。

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

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

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

## E. 結論

本研究では、都市部における新規コホートを対象として、追跡調査とアウトカムの登録システムの構築を行ってきたが、今年度はコロナ禍での追跡調査について模索し、現時点で実施可能なある程度の方向性を示すことができた。

## 参考文献

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

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

衛生雑誌, 2020, 67 巻, 10 号, p. 722-733.

### 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

# 表1. 研究の概要

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

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

# 表2. 募集要件と募集方法

## 1. 募集要件

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

## 2. 募集方法

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



# 表3. ベースライン調査の内容

## 1. 基本問診

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

## 2. 身体・生理学的検査

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

## 3. 血液・尿検査

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

# 表4. 追跡調査方法の同意取得率

(ベースライン調査: 2010年7月～2011年12月)

1,134名(男性351名、女性783名)

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

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

# 図1. 神戸研究における追跡調査

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

2年目追跡検査 [2012-2013年度]  
1,030名(91%)

4年目追跡検査 [2014-2015年度]  
989名(87%)

6年目追跡検査 [2016-2017年度]  
977名(86%)

8年目追跡検査 [2018-2019年度]  
886名(78.1%)

コロナパンデミック

10年目追跡検査 [2020年度]  
228名(20.1%)

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

2021年4月1日より共同研究について以下は継続

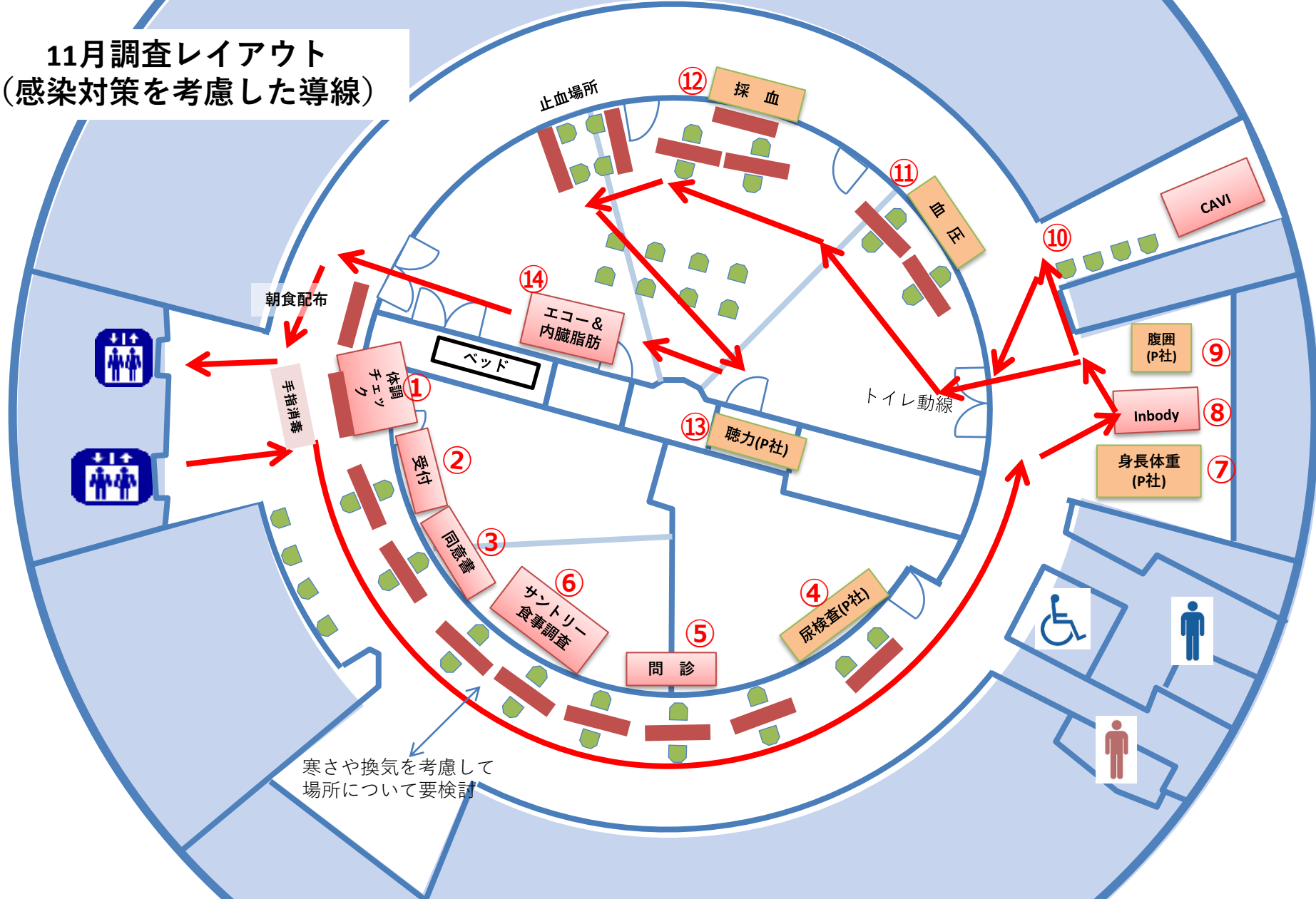
1. サントリー水分摂取量研究(受託研究)
2. 水分摂取と認知能に関するMRI研究(基盤B)

2024年3月31日まで個人情報の保管

すべての匿名化データは2029年3月31日まで  
解析期間

# 図2. コロナ禍における調査実施(1)

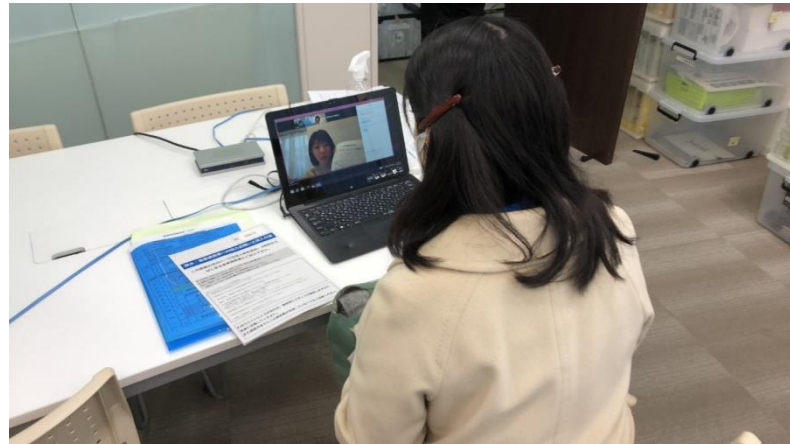
11月調査レイアウト  
(感染対策を考慮した導線)



# 図3. コロナ禍における調査実施(2)



2020年12月調査風景



WEB栄養調査



在宅検査セット



家庭血圧測定用血圧計



自式指先採血キット  
(リージャー社)

## 【セット内容】

- 問診票
- 家庭血圧測定用血圧計
- 自式指先採血キット

神戸トライアル参加者の皆様へ

神戸トライアルの研究代表者として、この場を借りて... 研究代表者として、この場を借りて、皆様からいただいたナトリウム(塩分)を多く摂っていると、腎臓の機能は低下することが知られています。一方、生野菜や果物に多く含まれるカリウムには、ナトリウムを身体の外へ排泄する作用があります。

神戸トライアルにおける研究成果の報告

神戸トライアルでは、皆様からいただいたデータを行ながら、成果を積み重ねております。学会報告など研究成果については、ホームページ(https://www.fbri-kobe.org/cluster/caf)

成果報告1 ~年齢・腰痛による生活への影響・

神戸トライアル初回調査と4年目追跡調査をアンケート形式でお届けしています。このようになっていたのかについて分析し、学術誌(日本公衛誌、2020; 67(8): 509-516)

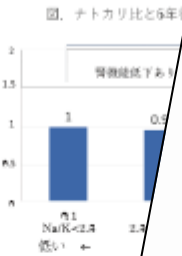
- 70歳代と比較した時に、40歳代の腰痛による生活への影響が大きい
- 単身で居住している方は腰痛による生活への障害が大きい

単身での居住とストレスとの関係、コロナの影響で、感染対策の観点から、人々のつながりが切れてしまう感染対策をしっかりと行いながらも

成果報告2

~尿中のナトリウム・カリウム比が高いと6年後に腎機能低下しやすい

尿中のナトリウム・カリウム比と腎機能との関連について検討した研究が、J Environ Res Public Health、2020; 17(16): 5811,に公表された。



尿中のナトリウム・カリウム比と腎機能との関連について検討した研究が、J Environ Res Public Health、2020; 17(16): 5811,に公表された。この研究では、参加者の皆さんを対象に、尿のナトリウムとカリウムの量を推計し、ナトカリ比が小さいほうから順番に各グループの6年後のeGFRの低下をみました。すると、最も高い群(Q4)腎機能低下のリスクは1.68倍と推定された。

厚生労働省が発表している日本人の食事摂取基準(2020年版)によると、成人のナトリウム摂取量の推奨値は男性7.5g/日未満、女性6.5g/日未満(それぞれ2,559mg/日、2,339mg/日)で、カリウム摂取量の推奨値は男性3,494mg/日、3,239mg/日、カリウム排泄量の推奨値は男性3,239mg/日、女性3,239mg/日と推定されています。また、慢性腎臓病(CKD)の予防には、カリウムを多く摂取することが有効です。

(廣田 義典)

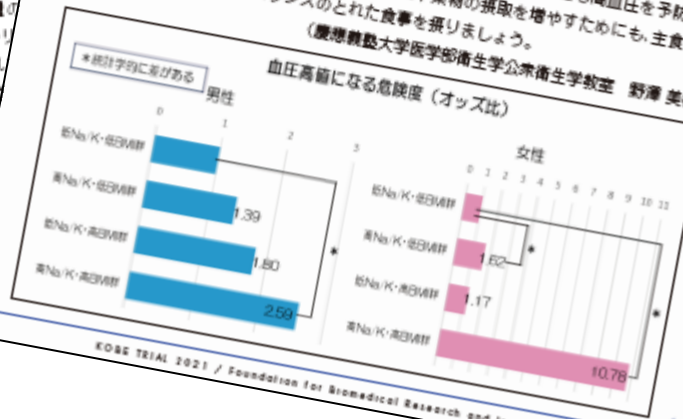
成果報告3 ~尿中ナトリウム・カリウム比およびBMIと血圧の関連~

前述の尿中ナトカリ比を肥満の有無と組み合わせ、血圧との関係について医学雑誌(公衆衛生雑誌、2020; 67: 722-733.)に公表いたしました。この研究では、参加者の皆さんをナトカリ比が高い人、低い人の2つのグループに分け、さらに各グループを肥満の有無、なしで分けて、合計4つのグループに分けました。ナトカリ比が高い人とした基準は、男性は3.2、女性は3.1以上、肥満ありはBMI(体重kg÷身長m×身長m)で25以上としました。どのグループで血圧高値(収縮期血圧≥130mmHg、拡張期血圧≥80mmHg)に該当する人が多いかを見るために、ナトカリ比が低く肥満がないグループの血圧高値への該当状況を1とした時、他のグループの該当状況はどんな値になるかを調べました。結果は図に示す通り、血圧高値への該当状況はナトカリ比が高い人は肥満がない、またナトカリ比は低い肥満がある人では、オッズ比(ナトカリ比と血圧高値の関連の強さを示す指標)は1.2~1.8、ナトカリ比が高くと肥満もあるグループでは、オッズ比は2.59と最も高くなりました。



この結果から、ナトカリ比が高くと肥満がある人では、血圧が上昇する危険性が特に高い可能性があります。しかし一方で、ナトカリ比、肥満のどちらかでも改善すると、高血圧を予防することができると思えます。『高血圧の予防のために減量は難しいとされる糖(6g未満/日、日本人の平均 男性: 11.0g、女性: 9.3g)まで減量するのは簡単なことではありません。カリウムの摂取を増やして、ナトカリ比を低下させることも高血圧を予防する方法の一つです。カリウムが多く含まれる野菜や果物の摂取を増やすためにも、主食・主菜・副菜を組み合わせたバランスのとれた食事を摂りましょう。』

(廣田義典 神戸大学医学部公衆衛生学教室 野澤美穂)



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

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

1. 第1コホート

事業名は、「茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業」である。現23市町村（平成5年当時38市町村）における平成5年度の基本健康診査受診者の約10万人を対象とする前向きコホート調査である。令和5年末までの30年間を追跡とする計画が県の「茨城県健康研究検討部会」及び「茨城県疫学研究合同倫理審査委員会」において承認されている（令和3年3月19日）。

また、本年度は令和元年末までの住民基本台帳による死亡日調査が対象市町村で終

了した。

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

(倫理面への配慮)

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

## 2. 第 2 コホート

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

平成 21 年度から平成 30 年度までの加入期間状況、特定健康診査・特定保健指導、レセプト、介護保険給付、介護認定の情報の収集を完了した。また、住民基本台帳の調査については、全対象市町村で令和元年までの転出日・死亡日の情報を収集した。人口動態死亡票電子データについては、3 月末までに平成 30 年末までのデータを収集予定である。

(倫理面への配慮)

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

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

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

## 3. 健診コホート

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

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

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



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

#### （倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

#### 1. 第1コホート

本年度は、2本の論文発表を行った。

#### 2. 第2コホート

本年度は、要介護認定データの収集を開始した。

#### 3. 健診コホート

令和元年度までの国保の特定健診情報の収集し、各市町村別に収縮期血圧の平均値等の経年変化を示した報告書『市町村別健康指標』を作成するための解析を本年度内に実施する予定である。

### D. 考察

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

る。本年度は多くの自治体がデータヘルス計画の中間評価の準備を行っている。このような状況の中で、茨城県内の市町村では『茨城県市町村別健康指標』を中間評価に活用したり、開発した各種ツールを用いて評価したりするなどが行われるようになった。

また、本研究班や環境省との共同研究も継続実施しており、我が国の疫学研究の発展による公衆衛生の向上に、今後とも協力をしていくこととしている。

### E. 結論

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

### F. 健康危機情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

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

2. 学会発表  
なし

なし

2. 実用新案登録  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

3. その他

1. 特許取得

《公表論文の要約》

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

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

【背景】

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

【方法】

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

【結果】

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

【結論】

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

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

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

Abbreviations: CI, confidence interval

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

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

循環器疾患危険因子の有無別の心房細動と脳卒中死亡

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

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

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

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

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

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

Abbreviations: CI: confidence interval.

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

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

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

Abbreviations: CI, confidence interval.

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

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

3. 分担研究名 吹田研究：都市部住民コホート研究

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

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

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

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

A. 目的

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

本研究では、エクオール産生と脳内白質病

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

B. 研究方法

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



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

#### C. 研究結果

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

特になし

#### H. 知的所有権の取得状況

特になし

#### 参考文献

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

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

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

表 1. 参加者の基礎特性 (n=91)

略語: SD, 標準偏差; WML%, 全脳容量で正規化した白質病変容量

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

表 2 白質病変 (WML%)と 6~9 年前のエクオール産生状態の関連

略語:WML%, 全脳容量で正規化した白質病変容量

数値は平均 (95%信頼区間)

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

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

4. 分担研究名

地域住民における心血管病および認知症とその危険因子の疫学研究：久山町研究

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

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

A. 目的

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

B. 研究方法

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

し、米国心臓協会・欧州心臓病学会のガイドラインおよび先行研究に準じて対象者を4群 ( $\leq 54$ , 55-124, 125-299,  $\geq 300$ ) に分類した。エンドポイントは、新規に発症した心房細動とし、心電図のミネソタコード 8-3-1~8-3-4 を心房細動 (心房粗動も含む) と定義した。多変量調整後の認知症発症のハザード比はCox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

(倫理面の配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

### C. 研究結果

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

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

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

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

### D. 考察

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

一方、これまでアジア人一般住民を対象とした前向きコホート研究はなかった。

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危機情報

血清 NT-proBNP 値の上昇は心房細動発症の有意な危険因子である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

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

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

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

## 2. 学会発表

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

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

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

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

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

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

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

<sup>a</sup> 年齢は性別調整

<sup>b</sup> 女性の頻度は年齢調整

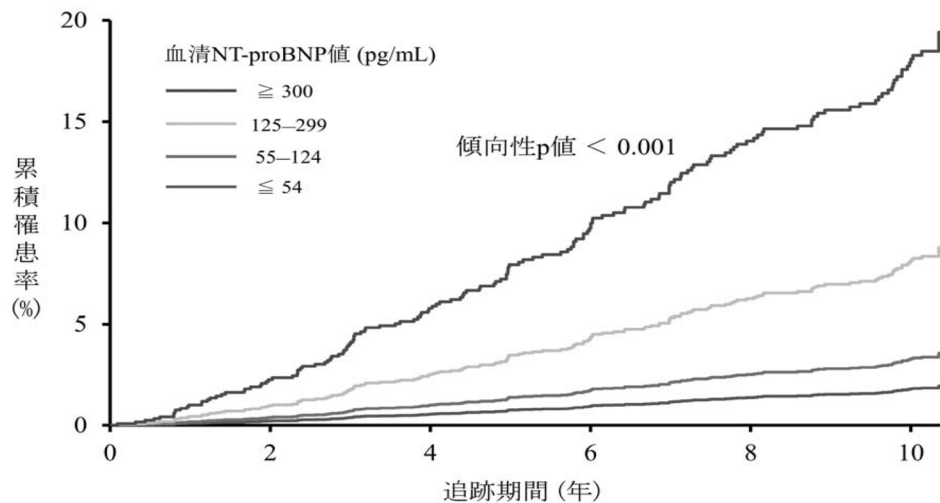


図1 血清 N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチドレベル別にみた心房細動の累積罹患率、性年齢調整

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

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

NT-proBNP: N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド

対数変換した血清 NT-proBNP 値の標準偏差は 1.144

モデル 1 : 年齢、性別で調整

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

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

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

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



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

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

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

<sup>b</sup> 既知の危険因子に基づくモデルと比較

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

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

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

研究要旨

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

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

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

健康状態や移動の把握と感染防止対策を行い、健診実

コロナ禍における健診の状況

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

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

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

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

「こんな時こそ必要な日常生活の注意点：フレイル」等を含む。

### A. 研究目的

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

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

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

### B. 研究対象と方法

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

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

(倫理面での配慮)

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

ている。

### C. 研究結果

①飲酒の有無で分け、肝線維化の有り群と無し群のその特徴を比較した。(表1)

飲酒の有無に関わらず、肥満、肝機能異常は肝線維化に関連していた。

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

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

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

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

### D. 考察

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

### E. 結論

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

### 参考文献

1. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:462-468.
2. Huh JH, Kim KJ, Kim SU, et al. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status. *Metabolism* 2017;66:23-31.
3. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 2015;418 Pt 1:55-65

F: 健康危機情報 なし

### G: 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

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

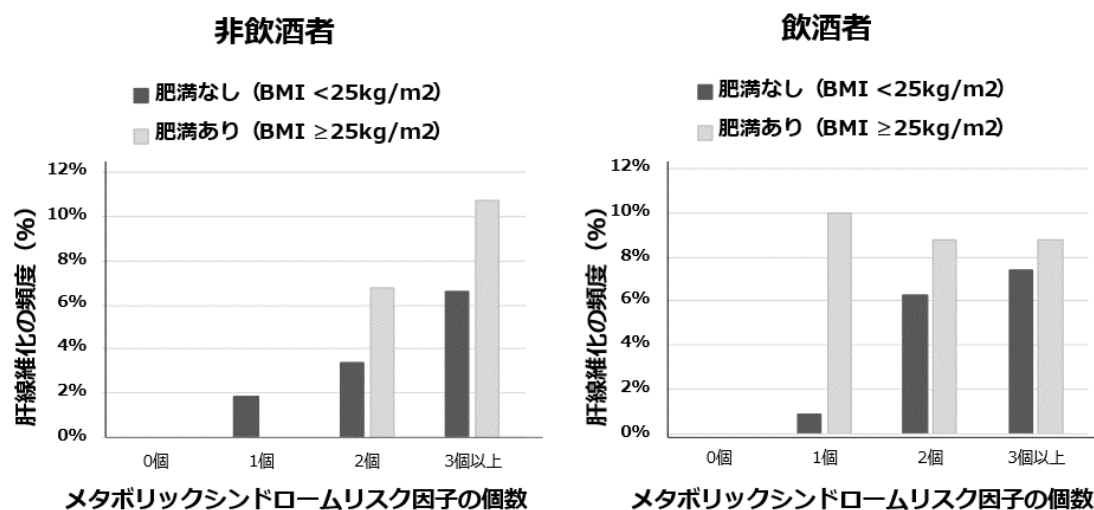
H:知的所有権の取得状況 なし

**表1. 肝線維化の有無と肥満、代謝異常**

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

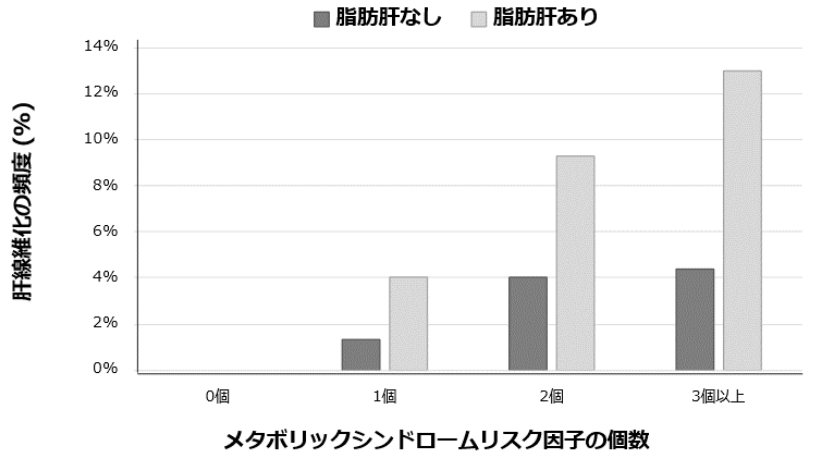
平均 (SD) † 肝弾性値 > 7.0kPa

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



† 肝弾性値 > 7.0kPa

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



† 肝弾性値>7.0KPa

## 論文の要約

Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings

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

胎内被爆者の老年期の認知機能

山田美智子, 加藤直広, 喜多村紘子, 石原佳代子, 飛田あゆみ

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

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

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

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

雑誌：

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



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

6. 端野・壮瞥町研究

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

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

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

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

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

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

## B. 研究方法

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

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

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

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

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

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

#### (倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果

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

筋量、四肢筋量、体幹筋量が少なく、握力、膝伸展筋力が低い結果であった。

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

#### D. 考察

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

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

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

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

#### E. 結論

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

今後こうした超高齢社会における生活習慣病予防と介護予防を念頭においた検討

を継続していく予定である。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

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

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

## 個別研究抄録 1

地域一般住民における血漿ヒポキサンチン濃度と肥満、喫煙との関連

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

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

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

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

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

## 個別研究抄録 2

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

(Scientific Reports 2021; 11: 4008)

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

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

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

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

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

7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

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

研究要旨

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

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

A. 研究目的



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

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

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

## B. 研究方法

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

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

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

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

## C. 研究結果

### 研究 1. 体重変化と循環器疾患死亡との関連

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

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

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

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

## 研究2. BMIと大動脈疾患による死亡との関連

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 研究4. 牛乳摂取量と脳卒中死亡との関連

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

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

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

卒中の病型別で検討した結果、男性では、脳梗塞で関連が認められた。

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

#### 研究5. マンガン摂取量と2型糖尿病発症との関連

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

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

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

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

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

#### D. (倫理面への配慮)

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

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

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

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

#### H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

8. 大崎国保コホート研究および大崎コホート2006研究の進捗状況

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

研究要旨

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

A. 目的

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

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

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

B. 研究方法

1) 大崎国保コホート研究のデザイン

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

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

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

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

## 2) 大崎コホート 2006 研究のデザイン

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

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

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

## 3) 倫理面への配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもとに行われてきた。

## C. 研究結果

### 1) 本年度の発表成果

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

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

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

#### ② 体重変化と認知症発生の関連 (公表論文要約 2)

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

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

## 2) 本年度の進捗

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

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

## D. E. 考察および結論

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

意な関連があり、同パターンの度合いの減少は認知症リスク増加と有意な関連があることが示された。また、変化なし群と比べて、体重が長期間で3.5 kg以上減少した人は認知症発生リスクが上がることを示唆された。以上のように、日本人における生活習慣の変化と認知症発生に関するエビデンスを発信することができた。今後、生活習慣の変化を曝露因子として、様々な健康アウトカムとの関連を検討していきたい。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nurika D, Zhang S, Discacciati A, Tomata Y, Liu Y, Sugawara Y, Tsuji I. Education Level, Monthly Per-Capita Expenditure, and Healthy Aging in the Older Indonesian Population: The Indonesia Family Life Survey 2007 and 2014. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2020;250(2):95-108.

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし



## 公表論文要約 1

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

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

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

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

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

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

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

## 公表論文要約 2

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

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

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

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

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

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

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

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

## 9. 大迫コホート

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

### 研究要旨：

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

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

本年度は新型コロナウイルス感染症のため新規データ収集はできなかったものの、我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

### A. 研究目的

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

我々は、「大迫研究(The Ohasama Study)」のデータを分析し、これらの基盤となる多種の血圧変動の特性、およびそれらの臨床的意義に関する知見を世界に発信してきた。日本高血圧学会(JSH)ガイドラインのみならず、1997 年米国合同委員会(JNC)勧告・1999 年 WHO/国際高血圧学会(ISH)ガイドラインから 2014 年米国予防医療サービス対策委員会(USPSTF)勧告に至る国

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

以下に、本コホートの概要、及び本年度に得られた主要結果について概説する。

### B. 研究方法

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

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

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

大迫町では、1988-1995年(第1期)、1997-2000年(第2期)、2001-2004年(第3期)、2005年-2008年(第4期)、2009年-2012年(第5期)、2013年-2016年(第6期)、2017年- (第7期)の7期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。なお、2020年度は新型コロナウイルス感染症のため家庭血圧測定事業を中止したが、2021年度の再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策について検討中である。

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

#### (1) 血圧測定

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第1期4236名、第2期2595名、第3期2381名、第4期1493名、第5期1170名、第6期1003名、第7期611名(進行中)が、家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に1台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または24時間自由行動下血圧の平均が135/80mmHgの者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて

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

#### (2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名、第4期524名、第5期471名、第6期495名、第7期303名(進行中)が頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頚動脈超音波検査、脈波伝播速度、腹囲、認知機能検査(ミニメンタルテスト・反応時間)、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター(クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポ蛋白質(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

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第2期より家庭血圧測定事業に参加した35歳以上の住民に対し、75g経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第2期592名、第3期307名、第4期277名、第5期288名、第6期322名、第7期192名(進行中)が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

#### (4) 生活習慣調査

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

#### (5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

以下に、本コホートから本年度に得られた主

要結果を箇条書きにて記す(詳細は、添付の公表論文要約を参照のこと)。

1. 24 時間自由行動下血圧および早朝・就寝中・就寝前家庭血圧を測定した住民 55 名を対象に、自由行動下血圧および家庭血圧で評価された夜間血圧下降度、夜間血圧の差異を検討した。自由行動下血圧による夜間血圧値は家庭血圧による値と類似しているもの、血圧日内変動指標の値は両者で異っていた (公表論文 1)。

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

3. 診察室血圧、自由行動下血圧、および頸部超音波検査を実施した 851 人において、頸動脈の動脈硬化性変化(頸動脈中膜内膜複合体厚・頸動脈プラーク)は持続性正常血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、および持続性高血圧の順に直線的に高値を示した (公表論文 3)。

#### D. E. 考察および結論

大迫研究では、24 時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきたが、高齢者の諸問題や広範囲の脳心血管疾患危険因子に対応するための疫学研究としてその幅を拡大しつつある。高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。なお、2020 年度は、新型コロナウイルス感染症のため家庭血圧測定事業を中止したが、2021 年度の再開に向けて、感染予防と事業を両立するための対策につ

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

## 公表論文要訳 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

## 公表論文要訳 2.

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

Ohkubo.

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

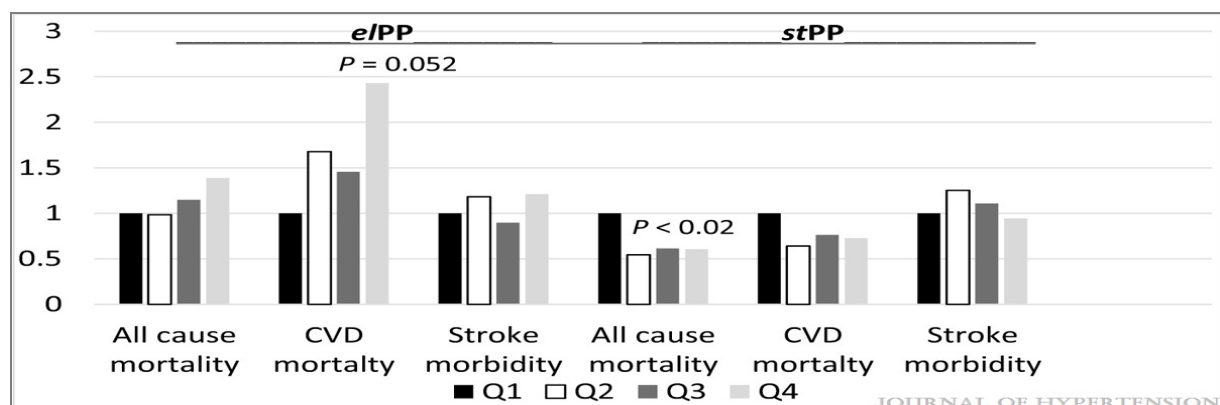
【方法】心血管疾患（CVD）の既往のない大迫研究の 1745 人の参加者（61.4±11.6 歳、65%の女性）を 17 年間追跡し、総死亡、心血管死亡、脳卒中発症のハザード比を Cox 回帰モデルによって推定した。交絡因子として年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、総コレステロール、降圧治療を調整した。

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

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

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

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



### 公表論文要訳 3.

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

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

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

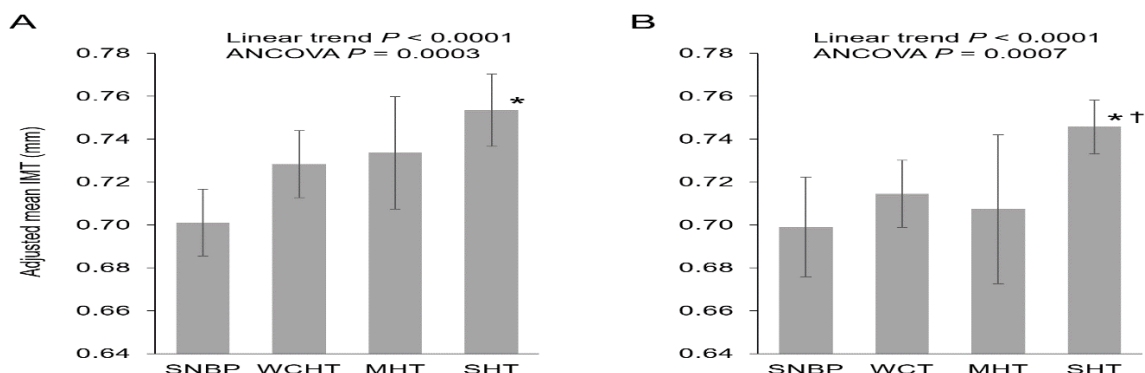
【目的】 白衣高血圧症は、診察室では高血圧であるが、診察室外では正常な血圧であり、仮面高血圧は、診察室では血圧が正常であるが、診察室外では高血圧の状態である。本研究の目的は、これらの血圧表現型と頸動脈の動脈硬化性変化との関連を横断的に検討することである。

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

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

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

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





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

10. 富山職域コホート研究

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

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

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

本コホート研究グループは本事業所での産業医活動を通して、在職中の脳卒中、虚血性心疾患、悪性新生物、精神疾患等の発症および死亡の把握、健診データ追跡による在

職中の高血圧、糖尿病、高脂血症等の発症の把握を行っている。また、一般に職域コホートでは定年退職後の疾患発症の追跡が困難であるが、本コホートでは1990年以降退職者について郵送による退職後健康調査を実施し、生活習慣病の治療状況、脳血管疾患・心疾患の発症および死亡を追跡している。2020年の調査では、調査対象者3,220名に対して2,542名の調査票を回収した（回収率79%）。このうち、42名について心血管疾患の発症（脳卒中31名、心臓病11名）が自己申告された。これらの対象者に対して、24名から医療機関での診療録の閲覧の同意を得たが、新型コロナウイルス感染症の流行により医療機関への訪問調査はできなかった。今後、流行状況を見て実施する予定である。

### C. 研究結果

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

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

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

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

### 【結果】

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

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

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

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

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

#### D. まとめ

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

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

## 2. 学会発表

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

2. 中島素子, 櫻井勝, 石崎昌夫, 中川秀昭,

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

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

## 糖尿病発症オッズ比

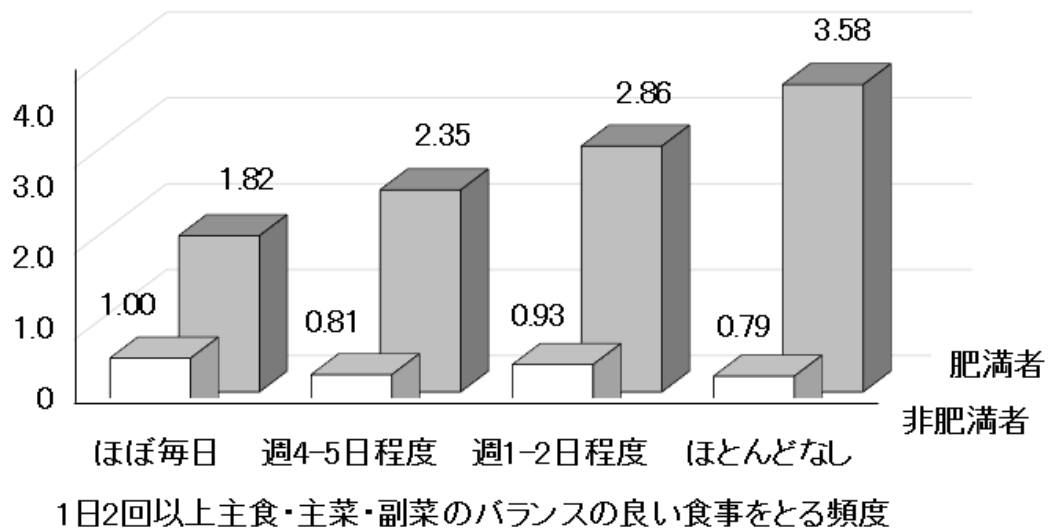


図. バランスの良い食事の摂取頻度と糖尿病の危険度

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

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

11. 岩手県北地域コホート研究

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

研究要旨

【目的】岩手県北地域コホート研究は、岩手県北・沿岸地域の健診受診者を対象として循環器疾患ならびに要介護状態の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。本稿では本コホートデータを用いて、地域在住高齢者の主観的健康感と要介護認定との関連について解析した結果を報告する。

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

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

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

A. 研究目的

岩手県北地域コホート研究は、健診受診者を対象として循環器疾患ならびに要介護状態の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。本稿では本コホートデータを用いて、地域在住高齢者の主観的健康感と要介護認定との関連について解析した結果を報告する。

B. 研究方法

1. 岩手県北地域コホート研究

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

県北コホート研究は岩手県北部・沿岸の

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

健診参加者の総数は 31,318 人で、このうち 26,472 人が県北コホート研究への参加に同意した（同意率 84.5%）。26,472 人のうち、重複 2 人、対象地域以外の住民 1 人を除く 26,469 人を追跡対象者とし、登録調査直後から死亡、脳卒中罹患、心疾患罹患（心筋梗塞、心不全、突然死）および要介護認定をエンドポイントとして追跡調査を実施している。現在、平成 26 年 12 月までの追跡調査が終了し、平均 10 年のデータを用いて解析を行っている。県北コホート研究の詳細については既に公表されている論文を参照されたい[1-4]。

## 2. 生死情報確認のための住民異動調査

県北コホート研究では、研究参加者の生死情報を以下に示す方法で確認している。

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

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

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

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

## 3. 介護認定情報の収集

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

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

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

## 4. 主観的健康感と要介護認定との関連

### 1) 解析対象者

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

### 2) 主観的健康感の評価

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

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

### 3) 要介護認定の定義

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

### 4) 統計解析

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

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

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

図2に主観的健康感別にみた要介護認定

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

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

### D. 考察

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

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

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



疾患に関するデータがないことである。

#### E. 結論

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

#### 参考文献

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

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

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

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

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

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

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

## 2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含  
む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

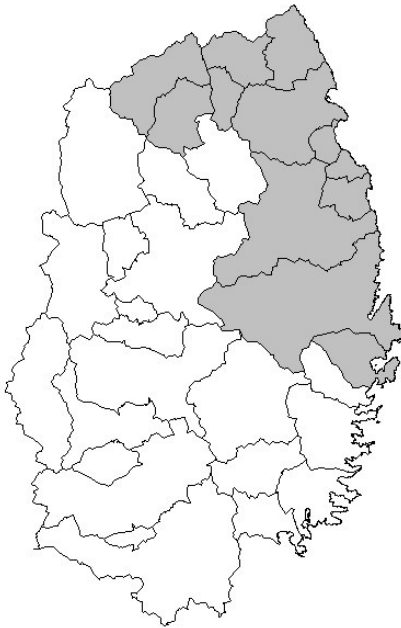
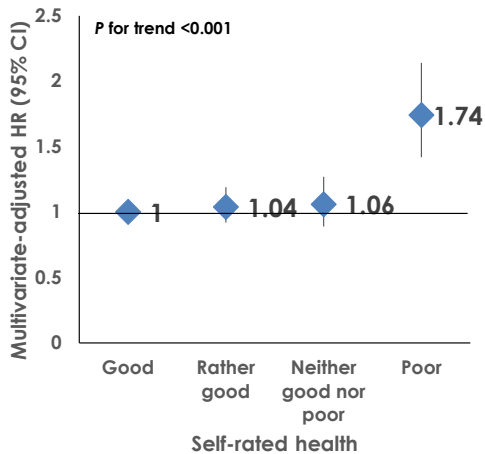


図1 研究対象地域（灰色部）

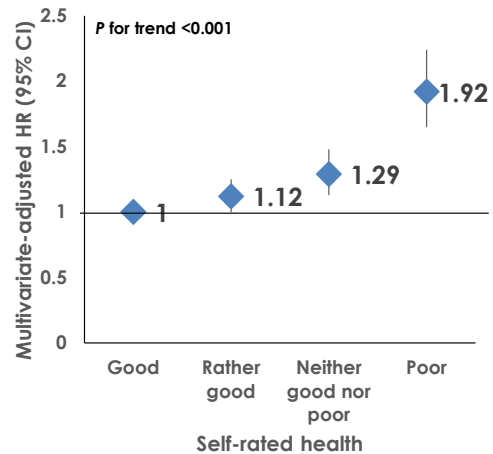
岩手県北・沿岸地域の12市町村（二戸地域：二戸市、軽米町、一戸町、九戸村、久慈地域：洋野町、久慈市、野田村、普代村、宮古地域：田野畑村、岩泉町、宮古市、山田町）

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

Men (n = 4333)



Women (n = 6627)



HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

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

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

9

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

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

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

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

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

腎機能正常な一般住民における血清尿酸値と心血管疾患発症の関連、性差について

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

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

12. 秋田・大阪コホート研究

分担研究者 木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター副所長

研究協力者 高田碧 大阪がん循環器病予防センター医員

研究協力者 松村拓実 大阪がん循環器病予防センター

研究要旨

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

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

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

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

## A. 研究目的

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

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

## B. 研究方法

### 1. 研究対象者

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

### 2. 各危険因子のリスク階層化

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

F式：

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

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

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

### 3. 統計解析

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. 倫理面への配慮

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

#### C. 研究結果

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

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

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

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

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



た。

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

#### D. 考察

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

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

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

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

#### E. 結論

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

#### 参考文献

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

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

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

F.健康危険情報

なし

G.論文発表

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

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

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

Online ahead of print.

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

Communities Study (CIRCS). Br J Nutr.

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

10.1017/S0007114520002640. Epub 2020

Aug 20.

8. Kakihana H, et al. Overweight and

Hypertension in Relation to Chronic

Musculoskeletal Pain Among Community-

Dwelling Adults: The Circulatory Risk in

Communities Study (CIRCS). J Epidemiol.

2020 Aug 15. doi:

10.2188/jea.JE20200135. Online ahead of

print.

9. Tanaka M, et al. Serum High-Sensitivity

C-Reactive Protein Levels and the Risk of

Atrial Fibrillation in Japanese Population:

the Circulatory Risk in Communities

Study. J Atheroscler Thromb. 2021 Feb

1;28(2):194-202. doi: 10.5551/jat.54064.

Epub 2020 Jun 10.

10. Yasuoka M, et al. Joint impact of

muscle mass and waist circumference on

type 2 diabetes in Japanese middle-aged

adults: The Circulatory Risk in

Communities Study (CIRCS). J Diabetes.

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

10.1111/1753-0407.13049. Epub 2020 Jun

22.

H.知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 1. 各危険因子のリスク階層化

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

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

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

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

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

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

表 3. 過体重の有無とリスク階層化の組み合わせによる各危険因子のリスク階層化別の循環器疾患発症に対するハザード比及び人口寄与危険割合 (95%信頼区間)

	非過体重 (BMI<25kg/m <sup>2</sup> )			過体重 (BMI≥25kg/m <sup>2</sup> )		
	低リスク群	中リスク群	高リスク群	低リスク群	中リスク群	高リスク群
<b>循環器疾患</b>						
<b>  <b>  </b> 血压</b>						
人年	31830	9568	4676	7598	4755	2625
該当者数	2037	642	315	481	305	174
発症数	60	35	20	15	13	17
性・年齢・地域調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.6 ( 1.1 - 2.5 )	1.7 ( 1.0 - 2.9 )	1.1 ( 0.6 - 1.9 )	1.2 ( 0.7 - 2.3 )	3.1 ( 1.8 - 5.3 )
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.7 ( 1.1 - 2.7 )	1.8 ( 1.1 - 3.0 )	0.9 ( 0.5 - 1.7 )	1.2 ( 0.6 - 2.2 )	2.8 ( 1.6 - 5.0 )
人口寄与危険割合 (%)	-	9.4 ( 2.8 to 13.7 )	5.6 ( 0.9 to 8.4 )	-0.6 ( -8.3 to 3.8 )	1.1 ( -4.9 to 4.4 )	6.9 ( 4.0 to 8.5 )
<b>  <b>  </b> 血糖</b>						
人年	43451	1846	777	13322	1111	546
該当者数	2814	127	53	848	74	38
発症数	99	11	5	37	3	5
性・年齢・地域調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.7 ( 0.9 - 3.2 )	2.1 ( 0.9 - 5.3 )	1.2 ( 0.8 - 1.8 )	1.0 ( 0.3 - 3.2 )	3.0 ( 1.2 - 7.4 )
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.6 ( 0.9 - 3.1 )	1.9 ( 0.8 - 4.8 )	1.0 ( 0.7 - 1.5 )	0.8 ( 0.2 - 2.6 )	2.6 ( 1.0 - 6.5 )
人口寄与危険割合 (%)	-	2.7 ( -1.1 to 4.7 )	1.5 ( -0.9 to 2.5 )	0.3 ( -11.0 to 7.8 )	-0.5 ( -5.8 to 1.1 )	1.9 ( 0.0 to 2.6 )
<b>  <b>  </b> LDL-C</b>						
人年	30477	12496	3101	8303	5375	1300
該当者数	1982	812	200	535	339	86
発症数	78	31	6	29	13	3
性・年齢・地域調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.1 ( 0.7 - 1.6 )	1.0 ( 0.4 - 2.2 )	1.4 ( 0.9 - 2.1 )	1.0 ( 0.6 - 1.8 )	1.1 ( 0.4 - 3.6 )
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.0 ( 0.7 - 1.6 )	0.8 ( 0.4 - 2.0 )	1.1 ( 0.7 - 1.7 )	0.8 ( 0.4 - 1.4 )	0.8 ( 0.2 - 2.6 )
人口寄与危険割合 (%)	-	0.5 ( -9.6 to 7.0 )	-0.7 ( -6.6 to 1.8 )	1.7 ( -7.8 to 7.7 )	-2.6 ( -11.5 to 2.3 )	-0.5 ( -5.7 to 1.2 )
<b>  <b>  </b> 尿蛋白</b>						
人年	45536	405	133	14764	117	97
該当者数	2957	27	10	945	9	6
発症数	113	1	1	42	2	1
性・年齢・地域調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.8 ( 0.1 - 5.4 )	1.7 ( 0.2 - 12.5 )	1.2 ( 0.8 - 1.7 )	6.5 ( 1.6 - 26.6 )	4.5 ( 0.6 - 32.3 )
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	0.5 ( 0.1 - 3.9 )	2.0 ( 0.3 - 14.7 )	0.9 ( 0.6 - 1.3 )	5.7 ( 1.4 - 24.0 )	1.6 ( 0.2 - 12.1 )
人口寄与危険割合 (%)	-	-0.5 ( -7.9 to 0.5 )	0.3 ( -1.7 to 0.6 )	-2.4 ( -15.8 to 6.7 )	1.0 ( 0.3 to 1.2 )	0.2 ( -2.3 to 0.6 )
<b>脳卒中</b>						
<b>  <b>  </b> 血压</b>						
発症数	38	25	15	11	8	15
性・年齢・地域調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.7 ( 1.1 - 2.9 )	2.0 ( 1.1 - 3.7 )	1.2 ( 0.6 - 2.4 )	1.2 ( 0.6 - 2.6 )	4.2 ( 2.3 - 7.6 )
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	1.8 ( 1.1 - 3.0 )	2.0 ( 1.1 - 3.7 )	1.2 ( 0.6 - 2.4 )	1.1 ( 0.5 - 2.5 )	4.2 ( 2.3 - 7.9 )
人口寄与危険割合 (%)	-	9.9 ( 1.6 to 14.9 )	6.7 ( 1.1 to 9.8 )	1.7 ( -6.4 to 5.7 )	0.9 ( -6.7 to 4.3 )	10.2 ( 7.5 to 11.7 )
<b>  <b>  </b> 血糖</b>						
発症数	65	10	3	30	3	1
性・年齢・地域調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	2.4 ( 1.2 - 4.8 )	2.0 ( 0.6 - 6.5 )	1.5 ( 1.0 - 2.4 )	1.6 ( 0.5 - 5.0 )	0.9 ( 0.1 - 6.6 )
*多変量調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.0	2.2 ( 1.1 - 4.4 )	1.9 ( 0.6 - 6.2 )	1.3 ( 0.8 - 2.1 )	1.3 ( 0.4 - 4.4 )	0.9 ( 0.1 - 6.7 )
人口寄与危険割合 (%)	-	4.9 ( 0.9 to 6.9 )	1.3 ( -1.9 to 2.2 )	6.9 ( -4.9 to 14.3 )	0.7 ( -3.9 to 2.1 )	-0.1 ( -6.2 to 0.8 )

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

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

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

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

13. 一般住民における睡眠導入剤の使用とメタボリックシンドロームの関係：

JMS II コホート研究

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学医学教育センター教授  
研究協力者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学部門教授  
研究協力者 泉田俊秀 金沢医科大学氷見市民病院総合診療科

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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



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

## B. 研究方法

### 対象者

Jichi Medical School (JMS) -II コホート研究は、2010 年より開始された全国 13 地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関する大規模コホート研究である[21]. 研究の参加者は 6,436 人. ベースラインの収集時期は 2010 年 4 月から 2017 年 12 月までであった. 対象者に対しては研究に関する同意書を取得した. 6,436 人から、年齢、血圧、血糖、中性脂肪、HDL コレステロール、身長、体重、腹囲のデータ欠損および質問票による心筋梗塞、脳卒中、癌、睡眠習慣、喫煙、飲酒、教育歴、婚姻歴についての情報が欠損しているものは除外した (283 人). 測定方法

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

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

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

### 統計解析

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

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

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

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

### D. 考察

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

ていた。

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

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

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

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

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

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

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

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

#### E. 結論

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

#### 参考文献

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

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

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

F. 健康危機情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

Table 1. Baseline Characteristics

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

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

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

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

<sup>b</sup> Elevated blood pressure: systolic BP ≥130 mmHg and/or diastolic BP ≥85 mmHg. Impaired glucose tolerance: high fasting glucose (≥110 mg/dL). Elevated triglyceride levels: ≥150 mg/dL or low HDL-C: <40 mg/dL for men and <50 mg/dL for women. Abdominal obesity: waist circumference of >85 cm for men and >90 cm for women.

Table 2. Effect of Sleeping Pill Use on the Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome.

	Sleeping Pills		Adjusted OR (95% CI)
	Non-User, n (%)	User, n (%)	
Metabolic Syndrome			
Sleep Duration (hours per night)			
<6	71/412 (17.2)	14/38 (36.8)	3.16 (1.28-7.81)
6-7	152/1132 (13.4)	17/110 (15.5)	1.12 (0.61-2.06)
7-8	278/1803 (15.4)	38/244 (15.6)	1.10 (0.74-1.64)
8-9	253/1281 (19.8)	45/258 (17.4)	0.90 (0.62-1.31)
≥9	154/667 (23.1)	42/208 (20.2)	1.09 (0.70-1.68)

The relationship between the use of sleeping pills and MetS was assessed using multivariate logistic regression analysis. A multivariable model was used and adjusted for age, sex, history of smoking, history of alcohol consumption, past medical history of myocardial infarction, stroke, and cancer, marriage status (yes or no), education status (<18 years or ≥18 years), depressive symptoms (yes or no), and difficulty in initiating sleep (taking more than one hour to fall asleep at night, yes or no).

OR=odds ratio; CI=confidence interval.



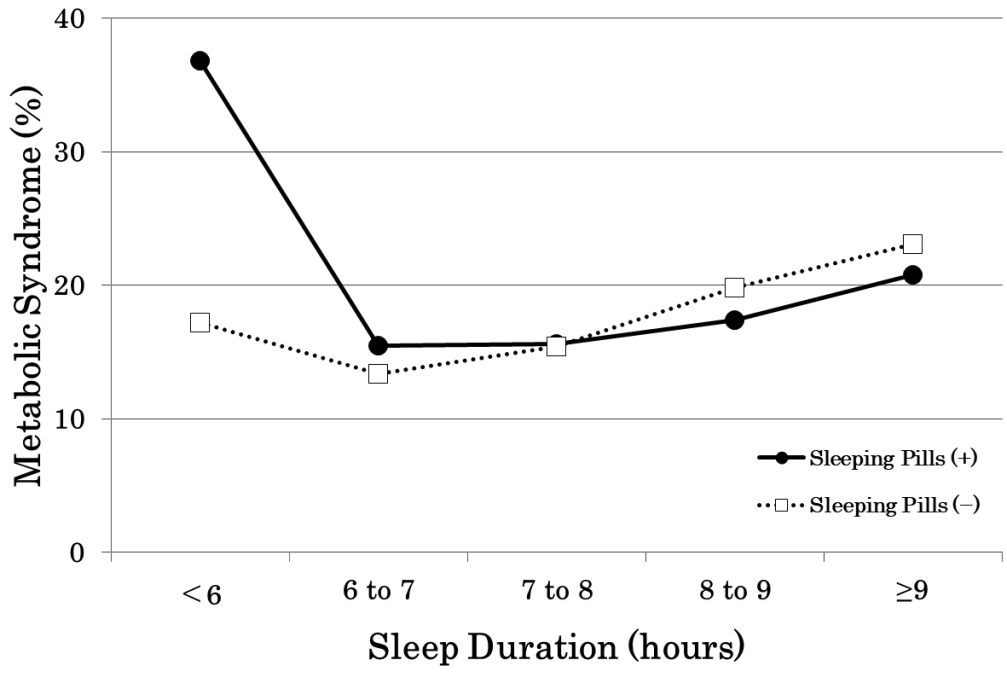


Figure 1.

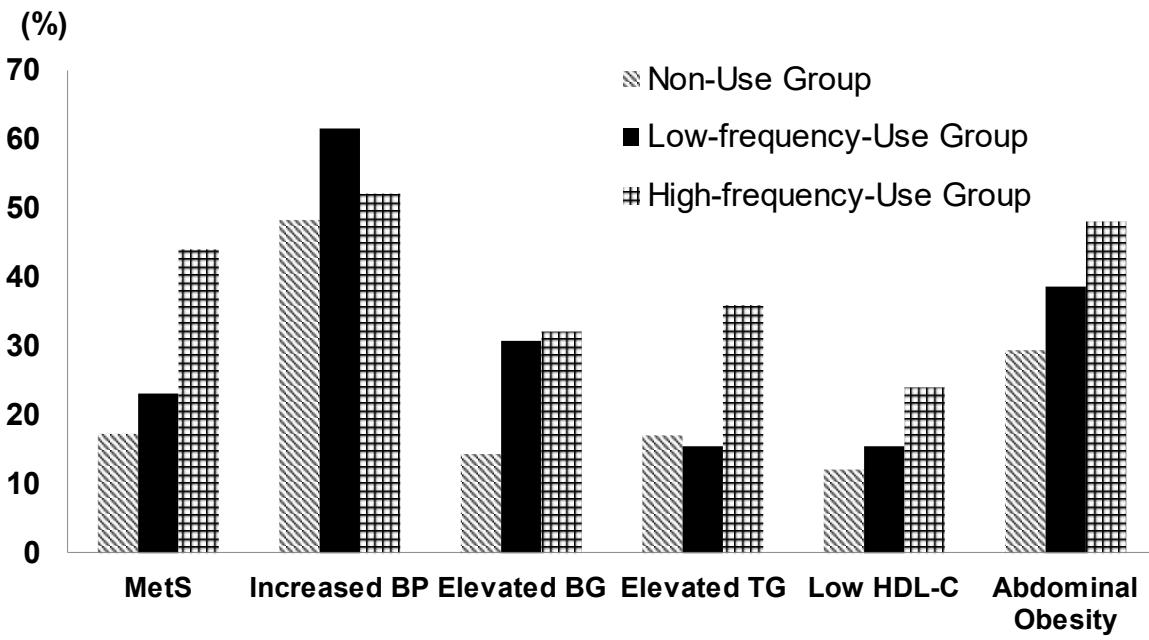


Figure 2.

## JMS コホート研究

JMS コホート研究には、第 1 コホートと第 2 コホートがある。第 1 コホートは発症追跡は 2005 年まで、死亡追跡は 2013 年までで終了した。第 2 コホートは 2010 年から全国多地域でベースラインデータを収集し、現在の脳卒中および心筋梗塞の発症の追跡調査を行っている。死亡については、2017 年末までの死亡データについてベースラインデータとのデータを連結した。

発表した論文としては、第 2 コホートのデータを用いて横断研究の論文 2 本と、第 1 コホートの追跡結果を用いた縦断研究について論文 5 本を発表した。今年度の代表となる論文の要約は以下の通りである。

### 論文タイトル：

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

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

### 研究要約：

背景：背景：睡眠導入剤は睡眠障害や不眠に対して広く使用されている。今回、睡眠導入剤とメタボリック・シンドローム (MetS) および MetS のコンポーネントとの関係について検討した。

方法：MetS は The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III を元に診断し、睡眠習慣については、Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire にて調査した。第 2 コホートの対象者で MetS とそのコンポーネントについて睡眠時間、睡眠導入剤の使用とでオッズ比を計算した。

結果：6,153 人を対象とした。平均年齢は 63.8 歳±11.2 歳、女性が 3,348 人 (54.4%) であった。睡眠時間と MetS との関係は睡眠導入剤使用者では逆 J 字型、睡眠導入剤未使用者では J 字型となっていた。交絡因子を調整後 6 時間未満の睡眠時間では、睡眠導入剤使用者で MetS と有意に関連していた (< 6 時間、OR: 3.08 [1.29-7.34])。睡眠導入剤の使用頻度と MetS およびそのコンポーネントの頻度には有意な関連を認めた。

結論：短時間睡眠では、睡眠導入剤の使用者は非使用者に比べて約 3 倍 MetS となっていた。

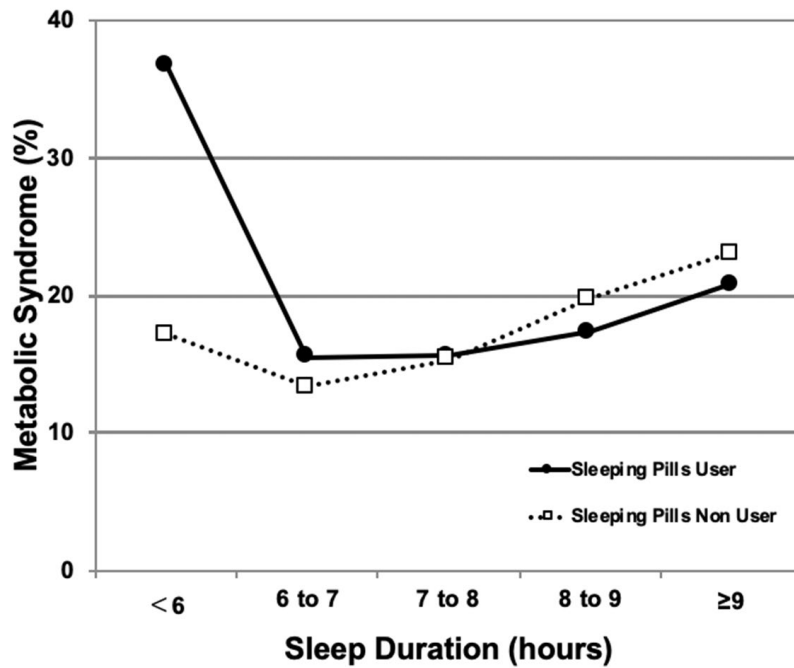


Figure 1. Association between sleep duration and metabolic syndrome in sleeping pill users and non-users.

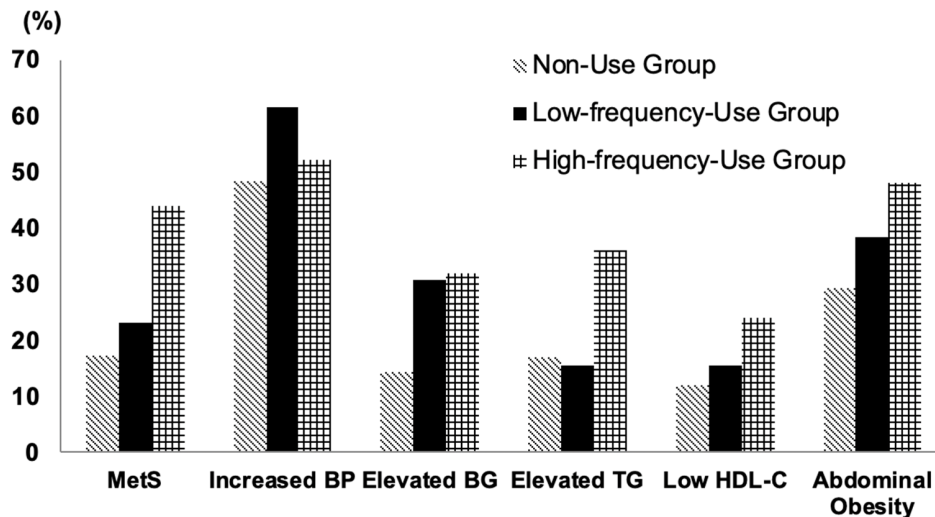


Figure 2. Association between the frequency of sleeping pill use and metabolic syndrome and metabolic components in individuals with short sleep duration.

MetS: metabolic syndrome; BP: blood pressure; BG: blood glucose; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

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

14. 愛知職域コホート

研究分担者	八谷 寛	藤田医科大学医学部公衆衛生学	教授
研究協力者	李 媛英	藤田医科大学医学部公衆衛生学	助教
	太田充彦	藤田医科大学医学部公衆衛生学	准教授
	玉腰浩司	名古屋大学大学院医学系研究科	教授
	平川仁尚	名古屋大学大学院医学系研究科	准教授
	江 啓発	名古屋大学大学院医学系研究科	講師

研究要旨

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにすることを目的としている。愛知職域コホート研究の対象は愛知県の自治体職員で、本事業による共同研究には2002（平成14）年の第2次ベースライン調査参加者のうち、非協力の意思を表示しなかった6,638名が参加している。2019年3月末において、2,179名が在職、4,252名が退職し、うち1,999名は退職後調査にて追跡中、2,253名は追跡打ち切り（33.9%）、207名が死亡した。164例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患74、脳卒中102（重複12）例である。また心房細動の新規発症が60例、糖尿病の発症は610例であった。研究グループは当該職域の健診事後指導教室講師を務め、研究成果のフィードバックを行うなどの形で健康管理にも協力しているが、2020（令和2）年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響で健診が遅れ、また第二次緊急事態宣言の影響で健康指導教室が開催されなかった。また対象は保健所職員等を含む自治体職員であり、新型コロナウイルス感染拡大の影響で業務上の負荷が増した職員も多かったが、標的疾患発症の有無を調べるための病歴アンケート調査を、一部オンライン調査の形式を導入するなどして実施し得た。

A. 研究目的

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

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生

活習慣病の発症要因を明らかにするために、平成9年に発足し、継続的な曝露要因の調査、生体試料の分析、追跡調査が実施されてきている。

B. 研究方法

愛知職域コホート研究の対象は愛知県の自治体職員で、平成9年に第1次のベースライン調査、以後約5年ごとに対象者を追加した、第2～5次のベースライン調査（平成14、19、25、30年）を実施した。

本共同研究の概要ならびに協力拒否の意思表示方法を具体的に示した説明文を、第2

次ベースライン調査対象者に送付するとともに、ホームページにも同様の内容の説明文と、研究参加に協力しない場合の同意撤回方法を掲載した。

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

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

平成 30 年度の第 5 次コホートには、生活習慣アンケート（n=5,519）、病歴アンケート（n=5,325）、健診情報提供（n=5,515）、寄付血液の保存（n=3,472）について同意取得とそれぞれについて調査収集を実施した。令和 2 年度には、そのデータベースを用いた統計解析を実施した。

また、令和元年度に実施した退職者に対する病歴調査で病歴の新規申告があった者の発症状況に関する主治医に対する詳細な調査も実施した。さらに、在職者に対する病歴自己申告調査をも実施した。対象者に対する利便性、調査の効率化を目指し、オンラインでの回答を可能とした。

#### （倫理面への配慮）

上述の第 5 次コホートの設立を含む各ベースライン調査ならびに本共同研究への参加の倫理的事項については名古屋大学医学部生命倫理審査委員会において審査承認されている。共同研究参加について具体的には、個別に説明書を配布し、本共同研究参加に協力しない場合に連絡してもらうことと

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

今年度の病歴調査実施にあたっては倫理審査承認を経た。

#### C. 研究結果

2019 年 3 月末において、2,179 名が在職、4,252 名が退職し、うち 1,999 名は退職後調査にて追跡中、2,253 名は追跡打ち切り（33.9%）で、207 名が死亡した。164 例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患 74、脳卒中 102（重複 12）例である。また心房細動の新規発症が 60 例、糖尿病は 610 例であった。

ベースラインの有病率は高血圧で 1,700（25.6%）、脂質異常症 2,473（37.3%）、高尿酸血症 840（12.7%）であった。その後、2018 年度末までに確認されている高血圧が 1,938（4,938 名の 39.2%）、脂質異常症が 1,775（4,165 名の 42.6%）、高尿酸血症が 1,322（5,798 名の 22.8%）であった。

第 4 次ベースライン、2016 年の退職者アンケート調査時に対象者居住地、在職者については勤務地の地理的情報をデータベース化した。退職後の対象者居住地近隣の地理的特徴と身体活動との関連性について検討し結果を今年度公表したが、その結果は個別研究の項に別に示す。

#### D. 考察

愛知職域コホート研究では、都市部の勤労者集団を対象とし、心血管疾患の発症要因の特徴を明らかにし、予防対策に資する知見を創出することを目的としている。今

後、ベースライン情報、繰り返し調査の健診情報などを用いた統計解析を実施していく予定である。

#### E. 結論

愛知職域コホート研究では17年間の追跡により164例の心血管疾患、60例の心房細動、610例の糖尿病、207人の死亡を観察している。今後、統計解析により都市部勤労者における心血管疾患危険因子等を明らかにしていくことが期待される。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Li Y, Yatsuya H, Hanibuchi T, Ota A, Naito H, Otsuka R, Murata C, Hirakawa Y, Chiang C, Uemura M, Tamakoshi K, Aoyama A. Positive

Association of Physical Activity with Both Objective and Perceived Measures of the Neighborhood Environment among Older Adults: The Aichi Workers' Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17 巻 21 号:7971.

##### 2. 学会発表

八谷寛. 職域における糖尿病の病態: 発症予防・治療管理・予後. 第55回糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会). 2021年3月5日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

## 【個別研究】

### 客観的及び主観的に評価した自宅近隣の身体活動環境と運動習慣との関連 -愛知職域コホート

研究分担者：八谷 寛 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学 教授

研究協力者：李 媛英 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学 助教

Li Y, Yatsuya H, Hanibuchi T, Ota A, Naito H, Otsuka R, Murata C, Hirakawa Y, Chiang C, Uemura M, Tamakoshi K, Aoyama A. Positive Association of Physical Activity with Both Objective and Perceived Measures of the Neighborhood Environment among Older Adults: The Aichi Workers' Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 29;17(21):7971. doi: 10.3390/ijerph17217971.

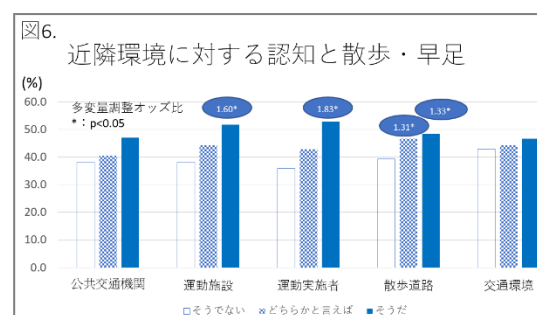
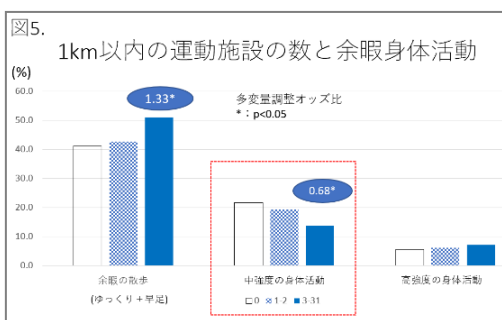
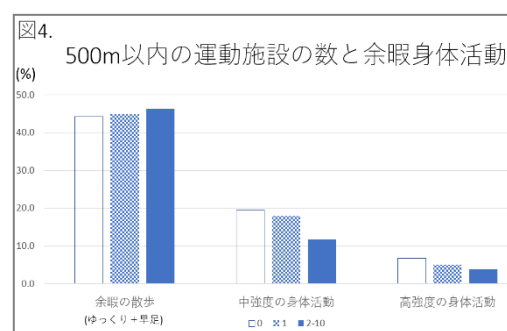
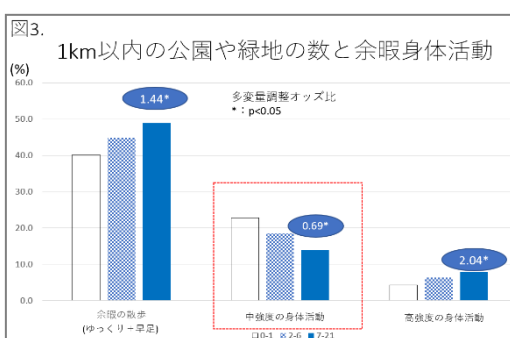
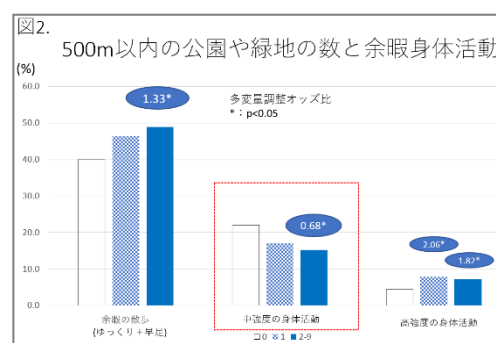
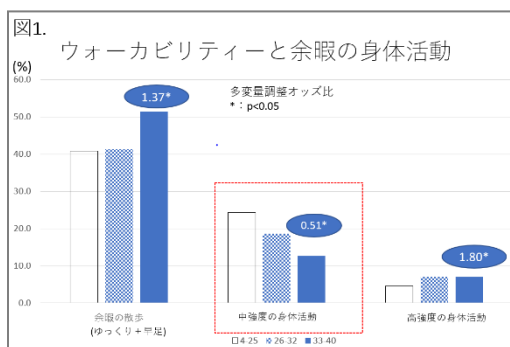
**目的：** 日本の都市圏と隣接地域に在住の退職者において客観的及び主観的に評価した自宅近隣の身体活動環境と余暇の歩く習慣、中強度の運動習慣及び高強度の運動習慣との関連を横断的に調べた。

**方法：** 中部地方の一自治体に勤務していた 2,564 名の地方公務員退職者を対象に 2016 年に自宅近隣の身体活動環境、生活習慣、病歴に関する自記式質問紙を自宅へ郵送した。2,066 名から回答をもらい、60 歳未満の者、データに不備がある者を除外し、1,601 名 (男 1,358、女 243) を解析対象とした。近隣環境への客観的な評価としては GIS を利用して 1) ウォーカビリティー (Walkability : 4-40 点)、2) 近隣周辺 0.5/1.0km 圏内の公園・緑地の数、3) 近隣周辺 0.5/1.0km 圏内の運動施設の数測定し、三分位し、第一分位を参照群とした。近隣環境への主観的な評価は「近隣環境評価国際標準化身体活動質問紙環境尺度 (IPAQ-E) 日本語版」の設問から次の 5 項目を抜粋した。1) 公共交通機関へのアクセスがいい、2) 運動施設へのアクセスがいい、3) 運動している人をよく見かける、4) 散歩しやすい道がある、5) 交通安全な環境である。主観的評価は三群に分け、「そうでない」と回答した者を参照群とした。運動習慣情報は自記式質問紙より獲得し、過去 1 年間に於いて週 3-4 回以上の散歩・早歩きの実施、中強度運動の実施、高強度運動の実施それぞれを該当の運動習慣ありと定義した。統計解析は、おのおのの運動習慣を独立変数、近隣の環境評価を説明変数とし、年齢、性別、肥満度 (BMI)、同居人数、喫煙・飲酒の各状況、睡眠時間、抑うつ傾向の有無、高血圧及び血糖・脂質・尿酸の代謝異常、循環器疾患の既往を調整した二項ロジスティック回帰分析を実施し、オッズ比を求めた。

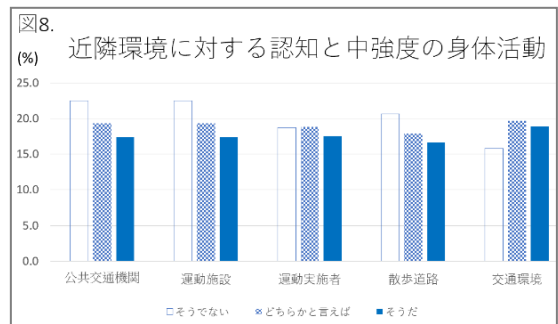
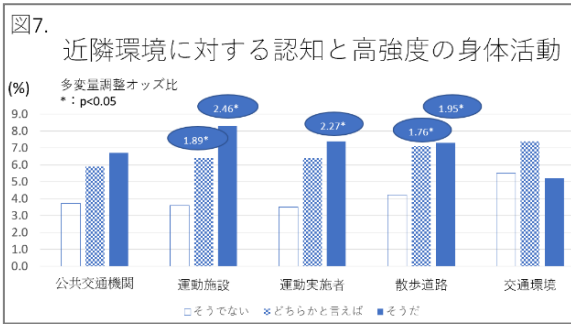
**結果：** 自宅近隣のウォーカビリティーの第三分位、自宅近隣の 0.5km/1km 以内の公園や緑地の数の第三分位は余暇の散歩・早歩き習慣及び高強度運動とは正の関連、中強度運動とは負の関連を示したが、中強度運動とは負の関連を示した (図 1-3)。自宅近隣の

0.5km 以内の運動施設の数はいずれの余暇の運動習慣とは関連がなく（図 4）、1km 以内の運動施設の数第三分位は余暇の散歩・早歩き習慣とは正の関連、中強度運動とは負の関連を示した（図 5）。近隣環境への主観的評価において、運動施設へのアクセスがいい、運動している人をよく見かける、散歩しやすい道があると認知している者は参照群に比し、余暇の散歩・早歩き習慣及び高強度運動習慣のオッズ比が有意に高かった（図 6-7）。近隣環境への主観的評価は中強度運動習慣のいずれとも関連がなかった（図 8）。155 人の中強度の運動習慣を実施する者に対して、運動種類についての面接調査を行った結果、その 84%が「庭いじり」、それ以外は近隣でのゴルフ(7%)、近隣以外でのゴルフ(9%)と回答した。

**結論：** 愛知県内全域に居住する退職公務員において近隣の歩きやすさ、出かけやすさ、身体活動をしやすい環境に生活していることと散歩・早歩き、余暇の高強度の身体活動（運動）には正の関連が一貫して認められた。







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

15. レセプトデータベースのコホート研究への活用に向けて

研究分担者 中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授  
研究協力者 齋藤良行 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 研究員  
中奥由利子 国立循環器病研究センター 研究員

研究要旨

循環器疫学では、地域集団を対象にしたコホート研究が進められてきた。近年、レセプト情報・特定健診等情報データベース(ナショナルデータベース(National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan : NDB)) や、民間企業が構築したレセプトデータベース等、大規模レセプトデータベースの構築が進められ、循環器疫学研究への活用が期待されている。レセプトを利用した循環器疫学の課題の一つが、コホート研究のエンドポイントとなる循環器イベント、すなわち脳卒中や虚血性心疾患をレセプトでどのように把握するか、レセプト病名と治療行為などを組み合わせたロジックの開発が必要となる。

本年度は循環器疾患の検討と並行して、認知症の診断をアウトカムとした後期高齢者レセプトを用いたコホート研究を実施した。新潟県の後期高齢者(75歳以上)の医療制度のレセプトデータベースに記録された2012年度と2016年度のレセプトデータから、年齢、性別、診断、処方などの背景情報を収集し、その後の認知症の診断とその予測因子を検討した。ベースラインで認知症と診断されていなかった226,738人を追跡し、これらのうち、26,092人が追跡期間中に認知症と新たに診断された。多変量解析の結果、脳血管障害、うつ病、抗精神病薬の使用、睡眠薬の使用が、その後の認知症の診断と有意に関連していた。またうつ病、抗精神病薬の使用、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の使用、脳血管障害などの神経精神症状が将来の認知症診断を予測する可能性が示された。

従来の地域住民の健診データに基づくコホート研究は、処方薬・服用薬の情報を自己申告に依拠しており、特に服薬数が多い高齢者から適切な情報が得られるか、大きな課題である。レセプトを用いたコホート研究は、その点を補完する役割を担うものと期待される。

A. 研究目的

レセプト情報を用いて認知症の新たな診断を予測する因子の検討を行う。

B. 研究方法

新潟県の後期高齢者医療レセプトデータベースを用いた過去起点コホート研究。

2012 年度に認知症病名(ICD-10 コード:アルツハイマー型認知症 F00, G3

0; 血管性認知症 F01; 詳細不明の認知症 F03; 神経系のその他の変性疾患 G31)が付与されていない75歳以上の被保険者を対象とした。2016年度に被保険者として存在しない者は除外した。アウトカムは、2016年度の認知症病名の付与とした。

要因は以下を採用した。

・病名:糖尿病(E11-14)、高血圧(I10-15)、脳血管疾患(I60-69)、脂質異常症(E

78)、虚血性心疾患 (I20-25)、心房細動/粗動 (I48)

・処方(WHO Anatomical Therapeutic Chemical code): 抗うつ薬(N06A)、抗精神病薬(N05A)、ベンゾジアゼピン系(睡眠薬 N05CD, 抗不安薬 N05BA)・診療行為: 透析(診療行為名称 診療行為コード: 人工腎臓(慢性維持透析)(4時間未満) 140036710; 人工腎臓(慢性維持透析)(4時間以上5時間未満) 140051010; 人工腎臓(慢性維持透析)(5時間以上) 140051110; 連続携行式腹膜灌流 140008510; 腹膜灌流(その他) 140008810; 人工腎臓(慢性維持濾過透析)(複雑) 140052810; 人工腎臓(その他) 140007710)

(倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会で承認を得た。

### C. 研究結果

2012年度の75歳以上の加入者343,968人のうち、2012年度に認知症の病名が付与されている54,930人、2016年度に生存していない人  $n=60,512$  を除いた228,526人(平均年齢  $80.8 \pm 4.7$  歳)、男性82933人[36%]を解析対象とした。ベースラインで対象者は脳血管疾患27%、糖尿病28%、脂質異常症44%、高血圧68%の診断名を持っていた。対象者の服薬状況は抗うつ薬5%、抗精神病薬1%、ベンゾジアゼピン系31%であった。追跡期間中に認知症と新たに診断されたのは26,092人であった。多変量解析の結果、脳血管障害、うつ病、抗精神病薬の使用、睡眠薬の使用が、その後の認知症の診断と統計学的に有意な関連が見られた。していた。

### D. 考察 & E. 結論

アウトカムである認知症のレセプト病名の限界はあるが、今回の分析により、うつ病、抗精神病薬の使用、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の使用、脳血管障害などの神経精神症状が将来の認知症診断を予測する可能性が示された。

従来地域の健診データに基づくコホート研究は、処方薬・服用薬の情報を自己申告に依拠しており、特に服薬数が多い高齢者から適切な情報が得られるか、大きな課題である。レセプトを用いたコホート研究は、その点を補完する役割を担うものと期待される。

### F. 健康危機情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nakaoku Y, Takahashi Y, Tominari S, Nakayama T. Predictors of New Dementia Diagnoses in Elderly Individuals: A Retrospective Cohort Study Based on Prefecture-Wide Claims Data in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 13;18(2):629. doi: 10.3390/ijerph18020629. PMID: 33451034; PMCID: PMC7828475.

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

3. その他

