

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

2. 都市部地域住民における循環器コホート：吹田研究

研究分担者 小久保喜弘 国立循環器病研究センター健診部 特任部長  
研究協力者 鹿島 レナ 国立循環器病研究センター健診部 医師

研究要旨

吹田研究の対象者を用いて以下の追跡研究の成果を上げた。(1) 都市部地域住民における肝臓酵素およびアルコール摂取量と糖尿病発症リスクとの関連については、ベースライン調査時に循環器疾患と糖尿病の既往者を除外した5,972人を対象として、糖尿病の新規発症を13年間追跡して、597人の糖尿病発症を認めた。その結果、肝臓酵素の $\gamma$ -GTP ( $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ)、ALT (アラニンアミノ基転移酵素)、AST (アスパラギン酸アミノ基転移酵素)の低値群と比べて、高値群の糖尿病罹患の調整ハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ、1.98 (1.44-2.72)、2.02 (1.48-2.74)、1.47 (1.12-1.95)であった。

(2) 都市部に居住する閉経前後の女性における血清尿酸値と糖尿病罹患リスクとの関連については、ベースライン調査時に循環器疾患と糖尿病の既往者を除外した女性3,304人(閉経前1,252人、閉経後2,052人)を対象として、糖尿病の新規発症を14年間追跡して、新規の219人の糖尿病罹患を観察した。閉経前の女性において、血清尿酸値の低値群と比べて、血清尿酸値高値群の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は1.56 (0.77-3.16)であった。一方、閉経後の女性において、血清尿酸値高値群の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は2.00 (1.19-3.34)となっており、閉経後の女性では、血清尿酸値の高値と糖尿病罹患リスクとの関連を認めた。

(3) 白血球数が高いと心房細動罹患リスクが高い研究について、ベースライン調査時に心房細動の既往歴のない6,884名を対象に、心房細動の新規罹患を追跡し、平均14.6年の追跡期間中に312名が心房細動と新たに診断された。白血球数の下位20% (第1五分位)を基準に、上位20% (第5五分位)での心房細動罹患リスクは、ハザード比(95%信頼区間)が1.57 (1.07, 2.29)で(表2)、男女に分けると、女性では 2.16 (1.10, 4.26)、男性では 1.55 (0.99, 2.44) (年齢における白血球数と心房細動罹患に関する交互作用 $p = 0.07$ )、喫煙の有無別に分けると、現在喫煙者では 4.66 (1.89, 11.50)、非喫煙者では 1.61 (1.01, 2.57) であった。

A. 研究目的

都市部地域住民を対象とした我が国のコホート研究は極めて少ない。近年の都

市型人口は全国の8割を超えていることから都市部地域住民を対象とするコホート研究の成果は、今後の予防医学のエビ

デンスとして大変貴重なものである。

## B. 研究方法

### B-1. 都市部地域住民における肝臓酵素およびアルコール摂取量と糖尿病発症リスクとの関連

吹田研究の参加者である 30~79 歳の都市部一般住民のうち、ベースライン調査時に循環器疾患と糖尿病の既往者を除外した 5,972 人（男性 2,735 人、女性 3,237 人）を対象として、糖尿病の新規発症を 13 年間追跡して、597 人の糖尿病発症を認めた。

### B-2. 都市部に居住する閉経前後の女性における血清尿酸値と糖尿病罹患リスクとの関連

吹田研究の参加者である 30~79 歳の都市部一般住民のうち、ベースライン調査時に循環器疾患と糖尿病の既往者を除外した女性 3,304 人（閉経前 1,252 人、閉経後 2,052 人）を対象として、糖尿病の新規発症を 14 年間追跡して、新規の 219 人の糖尿病罹患を観察した。

### B-3. 白血球数が高いと心房細動罹患リスクが高い

吹田研究参加者である 30~84 歳の都市部一般住民のうち、ベースライン調査時に心房細動の既往歴のない 6,884 名（男性 3,238 名、女性 3,646 名）を対象に、心房細動の新規罹患を追跡した。その結果、平均 14.6 年の追跡期間中に 312 名が心房細動と新たに診断された。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理審査委員会にて承認され

た研究であり、同意を得て行っている。

## C. 研究結果

C-1. 肝臓酵素の  $\gamma$ -GTP ( $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ)、ALT (アラニンアミノ基転移酵素)、AST (アスパラギン酸アミノ基転移酵素) の低値群と比べて、高値群の糖尿病罹患の調整ハザード比 (95%信頼区間) はそれぞれ、1.98 (1.44-2.72)、2.02 (1.48-2.74)、1.47 (1.12-1.95) であった。非飲酒者・過去飲酒者と比べて、現在飲酒者の糖尿病罹患の相対危険度も解析した。適正飲酒者 (アルコール摂取量 1 日あたり男性 23.0 グラム以下、女性 11.5 グラム以下)、中度飲酒者 (男性 23.0-45.9 グラム、女性 11.5-22.9 グラム)、過剰飲酒者 (男性 46.0 グラム以上、女性 23.0 グラム以上) における糖尿病罹患の調整ハザード比 (95%信頼区間) はそれぞれ、0.61 (0.43-0.86)、0.80 (0.63-1.03)、0.97 (0.68-1.39) であった。非飲酒者と過去飲酒者の肝臓酵素の低値群と比べて、非飲酒者と過去飲酒者の肝臓酵素の高値群、中度飲酒者の肝臓酵素の高値群、過剰飲酒者の肝臓酵素の高値群の糖尿病罹患リスクは高く見られたが、適正飲酒者の肝臓酵素の高値群は有意な上昇を認めなかった (表 1)。

C-2. 閉経前の女性において、血清尿酸値の低値群と比べて、血清尿酸値高値群の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は 1.56 (0.77-3.16) であった。一方、閉経後の女性において、血清尿酸値高値群の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は 2.00 (1.19-3.34) となっており、閉経後の女性では、血清尿酸値の高値と糖尿病罹患リス

クとの関連を認めた (図1)。

C-3. Cox 比例ハザードモデルを用いて、白血球数の値の低い方から 20%ずつ分けて (五分位)、心房細動の罹患率のハザード比 (HR、相対危険度) と 95% 信頼区間 (95% CI) を解析した。白血球数の下位 20% (第1五分位) を基準に、上位 20% (第5五分位) での心房細動罹患リスクは、ハザード比 (95%信頼区間) が 1.57 (1.07, 2.29) で (表2)、男女に分けると、女性では 2.16 (1.10, 4.26)、男性では 1.55 (0.99, 2.44) (年齢における白血球数と心房細動罹患に関する交互作用  $p = 0.07$ )、喫煙の有無別に分けると、現在喫煙者では 4.66 (1.89, 11.50)、非喫煙者では 1.61 (1.01, 2.57) であった。(交互作用  $p = 0.20$ ) (表3)。

白血球数が  $1000/\mu\text{L}$  増加する毎に、心房細動罹患リスクは集団全体で、12% (非喫煙者で 10%、喫煙者で 15%)、男性で 9% (非喫煙者 9%、喫煙者 10%)、女性で 20% (非喫煙者 13%、喫煙者 32%) 増大した。

#### D. 考察

D-1. 現在、我が国の特定健診・特定保健指導において、飲酒習慣調査 (生活習慣調査) と肝臓酵素の測定が実施されている。適量なアルコール摂取はインスリンの感受性を高めて、インスリン抵抗性を弱めることが報告されている (Diabetes Care. 1994;17:115-119)。しかし、アルコールの過剰摂取は、肝臓に蓄積した脂肪への影響、すい臓からのインスリン分泌を抑える影響から、糖尿病罹患リスクが上昇すると考えられる。また、飲み過ぎに伴う食べ過ぎによって、血糖値を上げることも原因

と考えられます。肝臓酵素と糖尿病罹患リスクとの関連は既に多く報告されており、その関連は飲酒量により違う可能性が The Kansai Healthcare Study に報告されているが (Diabetes Care. 2008; 31:1230-1236)、The Kansai Healthcare Study は追跡時間 4 年で、研究対象者は男性のみであり、その研究結果の妥当性を検証する必要があった。この度、飲酒習慣と肝臓酵素と糖尿病の新規罹患を 13 年間追跡して、それらの関連を都市部の一般住民において明らかにした。

D-2. 高尿酸血症は、生活習慣と深くかかわる病症です。尿酸値検査は、特定健診・特定保健指導で重視される検査項目である。高尿酸血症は、糖尿病、循環器疾患などの生活習慣病の危険因子として報告されているが、本研究は、これまで関係性がよくわからなかった女性の閉経前後別に血清尿酸値の高値と糖尿病罹患リスクとの関連を明らかにした。閉経後の女性では、血清尿酸値の高値と糖尿病罹患リスクとの関連を認めた。閉経前の女性でも、同様な傾向性を認めた。その結果は、今後の特定健診・特定保健指導における糖尿病予防の参考となるエビデンスとなると考える。

D-3. フラミンガム研究では 936 人を調査し、白血球数の 1 標準偏差増加あたりの心房細動罹患のハザード比は 2.16 (95% 信頼区間, 1.07, 4.35) だった (Am J Cardiol. 2012;109:533-7)。Tromsø 研究では、白血球数の下位 25% 群と上位 25% 群を比較して、心房細動の罹患リスクの増加と関連

していた（ハザード比 1.44; 95%信頼区間,1.11,1.88、Gend Med 2012; 9: 536–547）。ARIC 研究では、白血球数の 1 標準偏差増加あたりの心房細動罹患のハザード比は 1.09 (95%信頼区間,1.04, 1.15)であった。しかし、この関連性は、循環器病の発生で調整すると関連性が消えた（PLoS One 2015; 10: e0136219）。

炎症が心房細動のリスクを高めるメカニズムは、まだよくわかっていません。それでも、心房細動における炎症性バイオマーカーの増加は、電気的および構造的な心房のリモデリングに寄与する心房の炎症を示している可能性があることが示唆されました。したがって、ステロイドなどの抗炎症特性を持つ薬物は、心房細動の潜在的な治療薬として、および術後の心房細動および心房細動再発に対する化学予防薬として研究されてきました（注7）。注目すべきことは、白血球数と心房細動リスクとの関連性は、男性よりも女性の方が顕著だったことです。同様の性差は、NIPPON DATA 90 の 6,756 人の日本人の地域住民を対象とした追跡研究でも示されており、女性の白血球数が循環器病死亡率と関連していました。一方、Tromsø 研究では、性別を特定した分析において、白血球数と心房細動リスクとの関連性に違いは見られませんでした。

## E. 結論

E-1. 本研究は、肝臓酵素の  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) の測定は糖尿病予防に意義があることを示した。さら

に、適量のアルコール摂取者では糖尿病罹患リスクが低いことから、過剰飲酒の方に適量のアルコール摂取を指導するためのエビデンスを示すことが可能になった。これらから、特定健診・特定保健指導の現場で、肝臓酵素の測定値から保健指導する時には、アルコール摂取量も参考にする必要性が示唆された。

E-2. 本研究は、健診や日常外来の現場で、更年期以降の女性において血清尿酸値レベル別での、糖尿病予防を行うことに意義がある可能性が示された。更年期以降の女性は、ホルモンの保護作用を失って、生活習慣の乱れによる尿酸値の上昇に注意する必要があると考えられる。更年期以前でも、血清尿酸値の高値と糖尿病との関連性が否定できないことから、同様に注意する必要があると考えられる。

E-3. 吹田研究ではこれまで、心房細動罹患の予測ツールを開発してきた。この予測ツールは健診程度の古典的リスク因子を用いて開発されているが、今回の結果を受け、今後は白血球数高値を加えていくことで、心房細動発症予防の為に、どのような生活習慣改善、具体的に白血球数高値の方で、喫煙をしている場合には禁煙をして頂く必要があることを提示できるようになる。

本研究は、数少ない研究の1つであり、白血球数と心房細動罹患リスクとの関連性を調査した最初のアジアからの研究で、都市部の日本人を代表する無作為に選択された集団を調査し、2年毎の頻繁なフォローアップを伴う前向きデザインといっ

た強みを備えている。ただし、いくつかの制限も考慮する必要があります。第 1 に、心房細動の発生数が限られているため、層別分析が難しいことがあげられる。アジア人は白人よりも心房細動の発生率が低いということもある。第二に、高感度 C 反応性蛋白の一次分析では、1,003 人のみと限定的であるが、高感度 C 反応性蛋白で調整を行っても結果はほぼ同じで変わらなかった。同様に、Tromsø 研究において、高感度 C 反応性蛋白で調整しても、結果に大きな変化はなかった。第三に、今回の研究では白血球数分画についてのデータがありませんでした。福島健康管理調査の横断的研究では、単球数および好中球/リンパ球比の増加とともに心房細動有病率の増加が示されましたが、好中球、リンパ球、好酸球数の増加は示されなかった。ARIC 研究では、好中球数の増加に伴う心房細動リスクの増加が説明された。今後さらなる研究が必要である。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

[1] Arafa A, Kokubo Y, Teramoto M, Kashima R, Shimamoto K, Nakao YM, Matsuo M, Yoshihara F, Izumi C. Blood pressure per the 2017 ACC/AHA and 2018 ESC/ESH guidelines and heart failure risk: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2023 Mar;46(3):575-582. doi: 10.1038/s41440-022-01128-3. Epub 2023 Jan 6. PMID:36609496.

[2] Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. New 2019 JSH guidelines and the risk of incident cardiovascular disease: The Suita Study. *Hypertens Res.* 2023 Mar;46(3):583-588. doi: 10.1038/s41440-022-01142-5. Epub 2022 Dec 23. PMID:36564587.

[3] Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Cardiovascular Disease and COVID-19 Among Refugees: A Call to Action. *J Epidemiol Glob Health.* 2022 Dec;12(4):572-573. doi: 10.1007/s44197-022-00078-w. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36396782; PMCID:PMC9672638.

[4] Kida M, Kokubo Y, Kosaka T, Ono T, Maeda Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ikebe K. Relationship between carotid intima-media thickness and periodontal disease in a Japanese urban population with and without hypertension: The Suita Study. *J Clin Periodontol.* 2023 Feb;50(2):265-275. doi: 10.1111/jcpe.13740. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36330666.

[5] Arafa A, Teramoto M, Maeda S, Sakai Y, Nosaka S, Gao Q, Kawachi H, Kashima R, Matsumoto C, Kokubo Y. Playing a musical instrument and the risk of dementia among older adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Neurol.* 2022 Oct 27;22(1):395. doi: 10.1186/s12883-022-02902-z. PMID: 36303117; PMCID: PMC9608922.

[6] Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Teramoto

- M, Sakai Y, Nosaka S, Shimamoto K, Kawachi H, Matsumoto C, Kusano K. Association Between White Blood Cell Count and Atrial Fibrillation Risk - A Population-Based Prospective Cohort Study. *Circ J*. 2022 Dec 23;87(1):41-49. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0378. Epub 2022 Oct 25. PMID:36288949.
- [7] Li J, Arafa A, Sheerah HA, Teramoto M, Nakao YM, Honda-Kohmo K, Kashima R, Sakai Y, Watanabe E, Dohi T, Kokubo Y. Serum uric acid levels and the risk of diabetes mellitus in premenopausal and postmenopausal women: the Suita study. *Menopause*. 2022 Oct 1;29(10):1184-1188. doi: 10.1097/GME.0000000000002035. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36150117.
- [8] Li J, Arafa A, Kashima R, Teramoto M, Nakao YM, Honda-Kohmo K, Sakai Y, Watanabe E, Dohi T, Kokubo Y. Liver enzymes, alcohol consumption and the risk of diabetes: the Suita study. *Acta Diabetol*. 2022 Dec;59(12):1531-1537. doi:10.1007/s00592-022-01949-1. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35972542.
- [9] Ono T, Kato S, Kokubo Y, Hasegawa Y, Kosaka T, Maeda Y, Okamura T, Miyamoto Y, Ikebe K. Tooth Loss Related with Prevalence of Metabolic Syndrome in a General Urban Japanese Population: The Suita Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 25;19(11):6441. doi: 10.3390/ijerph19116441. PMID: 35682027; PMCID: PMC9180197.
- [10] Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Nakao YM, Watanabe E. The Lifelong Health Support 10: a Japanese prescription for a long and healthy life. *Environ Health Prev Med*. 2022;27(0):23. doi:10.1265/ehpm.22-00085. PMID: 35675977; PMCID: PMC9251624.
- [11] Arafa A, Kokubo Y, Kobayashi T, Honda-Kohmo K, Kashima R, Sheerah HA, Kusano K. QRS transitional zone rotations and the risk of atrial fibrillation: the Suita Study. *Heart Vessels*. 2022 Nov;37(11):1914-1920. doi:10.1007/s00380-022-02101-3. Epub 2022 May 27. PMID: 35622128.
- [12] Fushida S, Kosaka T, Nakai M, Kida M, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Ikebe K. Corrigendum: Lower Masticatory Performance Is a Risk for the Development of the Metabolic Syndrome: The Suita Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 3;9:872326. doi:10.3389/fcvm.2022.872326. Erratum for: *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 26;8:752667. PMID: 35310964; PMCID: PMC8928729.
- [13] Arafa A, Kashima R, Kokubo Y. Impact of weight change since a young age on cardiovascular mortality risk: a pooled analysis of Japanese epidemiological evidence. *Environ Health Prev Med*. 2022;27(0):9. doi: 10.1265/ehpm.22-00002. PMID: 35288493; PMCID: PMC9093621.

- [14] Arafa A, Kokubo Y, Shimamoto K, Kashima R, Watanabe E, Sakai Y, Li J, Teramoto M, Sheerah HA, Kusano K. Stair climbing and incident atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Environ Health Prev Med.* 2022;27(0):10. doi: 10.1265/ehpm.21-00021. PMID: 35288490; PMCID: PMC9093618.
- [15] Arafa A, Kokubo Y, Shimamoto K, Kashima R, Watanabe E, Sakai Y, Li J, Teramoto M, Sheerah HA, Kusano K. Sleep duration and atrial fibrillation risk in the context of predictive, preventive, and personalized medicine: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *EPMA J.* 2022 Feb 26;13(1):77-86. doi: 10.1007/s13167-022-00275-4. PMID: 35273660; PMCID:PMC8897526.
- [16] Li J, Kokubo Y, Arafa A, Sheerah HA, Watanabe M, Nakao YM, Honda-Kohmo K, Kashima R, Sakai Y, Watanabe E, Teramoto M, Dohi T, Koga M. Mild Hypertensive Retinopathy and Risk of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Nov 1;29(11):1663-1671. doi:10.5551/jat.63317. Epub 2022 Jan 15. PMID: 35034920; PMCID: PMC9623077.
- [17] Arafa A, Kokubo Y, Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Honda-Kohmo K, Teramoto M, Kashima R, Koga M. Weight Change Since Age 20 and the Risk of Cardiovascular Disease Mortality: A Prospective Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Oct 1;29(10):1511-1521. doi:10.5551/jat. 63191. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34803086; PMCID: PMC9529374.
- [18] 鹿島レナ, 小久保 喜弘. 吹田研究 NEXT 次世代コホート研究の目指すところ. *循環器病研究の進歩*. XLIII 巻 1 号:38-46, 2022.
- [19] 鹿島 レナ, 小久保 喜弘. 疾患重症化予防にも関わる栄養・食生活 高血圧・脂質異常症の生活習慣改善. *医学のあゆみ*. 284 巻 1 号:72-79, 2023.
2. 学会発表  
国際 (シンポジウム)  
Kashima R, Kokubo Y, Arafa A, Teramoto M, Wada A, Sakai Y, Nosaka S, Yasui Y, Kogirima M, Sakata Y. S43:Generation and Life Course Factors in Hypertension. A prospective observation for orthostatic dysregulation and intolerance in adolescence: Study Protocol of the Suita Offspring Study. International Society of Hypertension 2022, Kyoto, Japan.
- Kokubo Y, Kashima R, Teramoto M, Arafa A, Shimamoto K, Nosaka S, Maeda S, Kawachi H, Yasui Y, Matsumoto C, Sakai Y. Symposium 1: Hypertension for SDGs Toward 2030 World. Development of risk scores to prevent cardiovascular diseases. International Society of Hypertension 2022, Kyoto, Japan.
- 国内 (シンポジウム)

鹿島レナ、小久保喜弘、寺本将行、古賀政利、飯原弘二. シンポジウム「脳卒中の一次予防」. 都市型コホート研究からみた脳卒中の一次予防. 第 48 回日本脳卒中学会学術集会. 2023 年 3 月 17 日. 横浜.

小久保喜弘、鹿島レナ、野坂咲耶、渡邊英美、寺本将行、前田さおり、川内はるな、阪井幸恵. シンポジウム 10：臓器終末像予防の為の健康寿命の延伸に向けた栄養：心不全重症化予防対策における生涯健康支援による新しい保健指導～”健都”循環器病予防プロジェクト～. New health guidance through lifelong health support in preventive measures against aggravation of heart failure- "KENTO" cardiovascular disease prevention project-. 第 76 回日本栄養・食糧学会大会. 2022 年 6 月 10 日～12 日. 神戸.

小久保喜弘、鹿島レナ、寺本将行、松本知沙. シンポジウム 3 ISH2022Kyoto にむ

けて：ISH2022 見どころ、聴きどころ. JSH2022Kyoto での疫学の話題. 第 10 回臨床高血圧フォーラム. 2022 年 6 月 19 日. 札幌.

小久保喜弘、鹿島レナ. 栄養指導の DX: オンライン栄養指導とその難しさ～心不全重症化予防事業の実装化に向けて～. 第 44 回日本臨床栄養学会総会. 2022 年 10 月 8 日. 盛岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

3. その他

研究報告書の図表を以下に示す。

表 1. 肝臓酵素およびアルコール消費量と糖尿病発症リスクとの関係（ハザード比、95%信頼区間）

	非飲酒者と過去飲酒者	アルコール摂取		
		適正飲酒者	中度飲酒者	過剰飲酒者
<i>γ</i> -グルタミルトランスフェラーゼ				
第 1 四分位	1.00	0.90 (0.36-2.27)	1.20 (0.64-2.23)	0.46 (0.14-1.50)
第 2 四分位	1.54 (1.05-2.26)	0.79 (0.35-1.75)	0.80 (0.43-1.51)	1.62 (0.86-3.03)
第 3 四分位	1.63 (1.13-2.36)	0.87 (0.46-1.64)	1.24 (0.79-1.95)	1.27 (0.72-2.22)
第 4 四分位	1.95 (1.29-2.95)	1.27 (0.68-2.37)	1.61 (1.07-2.45)	2.02 (1.24-3.28)
アラニンアミノ基転移酵素				



第1四分位	1.00	0.87 (0.36-2.06)	0.50 (0.24-1.01)	0.68 (0.33-1.41)
第2四分位	1.14 (0.74-1.76)	0.90 (0.42-1.94)	0.84 (0.49-1.45)	1.21 (0.69-2.12)
第3四分位	1.46 (0.97-2.20)	0.50 (0.21-1.20)	1.11 (0.69-1.78)	1.36 (0.80-2.32)
第4四分位	1.65 (1.10-2.47)	1.05 (0.59-1.89)	1.61 (1.03-2.52)	1.66 (0.99-2.79)
アスパラギン酸アミノ基転移酵素				
第1四分位	1.00	0.85 (0.40-1.80)	0.84 (0.51-1.40)	1.04 (0.58-1.88)
第2四分位	1.23 (0.85-1.77)	0.78 (0.39-1.55)	0.72 (0.44-1.15)	1.06 (0.63-1.77)
第3四分位	1.08 (0.72-1.63)	0.65 (0.31-1.33)	1.01 (0.63-1.64)	1.16 (0.67-2.02)
第4四分位	1.59 (1.07-2.35)	0.76 (0.40-1.47)	1.34 (0.88-2.04)	1.39 (0.85-2.26)

調整変数；性年齢, body mass index, 喫煙歴, 収縮期血圧, 降圧剤, 総コレステロール, HDL コレステロール, 脂質異常症治療, 腎推定ろ過量, 耐糖能障害, 運動習慣, 他の肝機能検査値, アルコール (g/day).

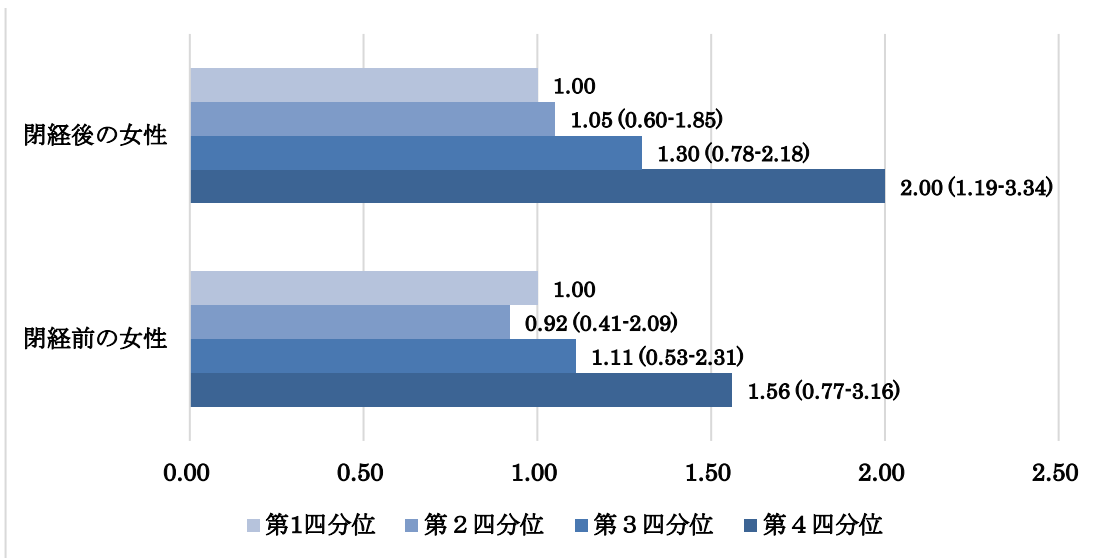


図1. 閉経の有無別による血清尿酸値レベル別の糖尿病罹患リスク

表2. 白血球数5分位レベル別にみた心房細動罹患リスク

全体	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2070~4310	4320~5010	5020~5700	5710~6660	6670~		
対象者,n	1,386	1,362	1,380	1,381	1,375	--	
心房細動,n	47	47	70	67	81	--	--
罹患率/千人年	2.4	2.5	3.5	3.5	4.4	--	--
ハザード比*	1(基準)	0.95 (0.63, 1.43)	1.10 (0.76, 1.62)	1.18 (0.80, 1.73)	<b>1.57 (1.07, 2.29)</b>	0.139	<b>1.12 (1.04, 1.20)</b>
非喫煙者	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2070~4160	4170~4790	4800~5410	5420~6250	6260~		
対象者,n	991	988	982	992	989	--	--
心房細動,n	28	44	45	41	52	--	--
罹患率/千人年	2.0	3.2	3.2	2.9	3.9	--	--
ハザード比*	1(基準)	1.58 (0.98, 2.55)	1.28 (0.79, 2.06)	1.11 (0.68, 1.82)	<b>1.61 (1.01, 2.57)</b>	0.133	1.10 (0.99, 1.22)

喫煙者	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2630~4920	4930~5720	5730~6530	6540~7590	7600~		
対象者,n	388	390	387	388	389	--	--
心房細動,n	7	23	22	28	22	--	--
罹患率/千人年	1.4	4.3	4.2	5.4	4.4	--	--
ハザード比*	1(基準)	<b>3.51 (1.45, 8.51)</b>	<b>3.92 (1.61, 9.6)</b>	<b>5.31 (2.21, 12.7)</b>	<b>4.66 (1.89, 11.5)</b>	<0.001	<b>1.15 (1.03, 1.27)</b>

\*ハザード比(95%信頼区間)、調整変数は年齢、性、body mass index (< 18.5, 18.5-24.9,  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>), 喫煙歴 (吸わない, 禁煙, 喫煙  $\leq$  20 本/日, > 20 本/日)、飲酒歴(飲まない, 禁酒, 現在飲酒 2 合未満/日、2 合以上/日)、運動習慣 (有無)、高血圧 (有無)、糖尿病 (有無)、慢性腎障害 (有無)、非 HDLC (< 130, 130-189, or  $\geq$  190 mg/dL), 心雑音または弁膜症(有無)、心房細動以外の不整脈 (有無)、心筋梗塞既往 (有無)、脳卒中既往(有無)。喫煙の交互作用 P = 0.197

表 3. 男女別白血球数 5 分位レベル別にみた心房細動罹患リスク

男性全体	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2100~ 4620	4630~5340	5350~6070	6080~7080	7090~		
罹患率/千人年	4.6	3.8	5.2	4.4	5.7	--	--
ハザード比*	1(基準)	0.87 (0.54, 1.38)	1.08 (0.69, 1.67)	1.05 (0.67, 1.66)	1.55 (0.99, 2.44)	0.314	<b>1.09 (1.01, 1.19)</b>
非喫煙者(男性)	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2100~ 4320	4330~5020	5030~5610	5620~6390	6400~		
罹患率/千人年	5.1	5.3	5.0	4.2	5.8	--	--
ハザード比*	1(基準)	1.03 (0.57, 1.85)	0.82 (0.45, 1.48)	0.75 (0.40, 1.41)	1.12 (0.63, 2.01)	0.760	1.09 (0.95, 1.25)
喫煙者(男性)	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2730~ 5020	5030~5810	5820~6620	6630~7640	7650~		
罹患率/千人年	2.3	5.2	4.3	5.6	4.4	--	--
ハザード比*	1(基準)	<b>2.74 (1.21, 6.22)</b>	<b>2.57 (1.09, 6.05)</b>	<b>3.55 (1.54, 8.18)</b>	<b>2.94 (1.24, 6.98)</b>	0.005	1.10 (0.98, 1.24)

女性全体	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2070~4110	4120~4740	4750~5390	5400~6300	6310~		
罹患率/千人年	1.2	2.0	2.2	2.0	2.9	--	--
ハザード比*	1(基準)	1.66 (0.81, 3.38)	1.53 (0.77, 3.15)	1.55 (0.77, 3.15)	<b>2.16 (1.10, 4.26)</b>	0.061	<b>1.20 (1.06, 1.36)</b>
非喫煙者(女性)	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2070~4060	4070~4690	4700~5300	5310~6180	6190~		
罹患率/千人年	1.4	1.8	2.2	2.3	2.5	--	--
ハザード比*	1(基準)	1.59 (0.76, 3.33)	1.49 (0.74, 3.02)	1.69 (0.84, 3.41)	1.76 (0.87, 3.57)	0.101	1.13 (0.97, 1.31)
喫煙者(女性)	白血球数, / $\mu$ L					傾向性 P 値	白血球数千/ $\mu$ L 当りリスク
	2630~4520	4580~5360	5370~6140	6150~7160	7180~		
罹患率/千人年	--	1.9	1.8	3.7	4.3	--	--

ハザード比*	--	--	--	--	--	--	1.32 (0.85, 2.04)
--------	----	----	----	----	----	----	-------------------