

個別研究の概要（研究業績は巻末のリスト参照）

1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究

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 教授

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慢性腎臓病、糖尿病の発症や身体機能の低下などのソフトエンドポイントをアウトカムとして追跡している神戸研究（実施主体は神戸医療産業都市推進機構）を対象とした追跡調査の支援を行った。また2012年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）において脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。神戸では2年後の調査の追跡率は90%を超え（1134名中1030名）、4年後の追跡率は2015年度末の時点で87%（1134人中989名）、6年後の追跡率は2017年度末の時点で84%（1134人中947名）、8年後の追跡率は2019年度末の時点で78%（1134人中886名）となっており、地域集団でかつ検査のために来所する必要があることを考え合わせると非常に高い追跡率であった。しかしながら2020年度からはコロナ禍に遭遇し、多くの調査が中止となり、10年後の調査の参加者は228人にとどまり、神戸医療産業都市推進機構の研究としては終了した。そのため2022年度から慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室が実施主体となった神戸研究参加者の追跡研究（神戸研究NEXT）を開始することとし、慶應義塾大学の倫理委員会に新規研究として承認をもらい神戸研究参加者に研究参加を呼び掛けた。その結果、670人から参加申し込みがあり、2022年度に330人、2023年度に340人の調査を実施することとした。2022年度は7月～12月にかけて計6回の調査を実施し302名が参加した（参加率91.5%）。また2023年度も6月～1月まで計8回（1回は予備日）の調査を予定している。

鶴岡メタボロームコホート研究は、慶應義塾大学が鶴岡市・山形県庄内保健所・鶴岡地区医師会・鶴岡市立荘内病院など、行政および地域の保健・医療機関と共同して2012年に立ち上げられた。2012年度から2014年度の3年間に35～74歳の11014人が研究対象者として登録され、ベースライン調査を実施した。このコホート研究ではスクリーニングされた脳・心血管疾患の発症疑いの者の確定診断のプロトコルを確立しており、慶應義塾大学循環器内科、神経内科の協力の下、発症者の同定を行って循環器コホート研究としても推進している。本研究では子の発症調査の支援を行っており、今までに新規発症として確定されたのは、冠動脈疾患76件、脳卒中208件（脳内出血45件、脳梗塞134件、くも膜下出血28件、その他の脳卒中1件）の計284件である（2022年度調査分まで）。なお2021年10月31日までの異動情報を用いて計算した脳・心血管疾患の発症率は、3.2/1000人年であった（男性4.7 女性1.9）。引き続き発症調査を継続していく予定である。

2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 森川博司 茨城県保健医療部 部長

研究協力者 入江ふじこ 茨城県土浦保健所 所長
（兼務）保健医療部健康推進課

研究協力者 山岸良匡 筑波大学医学医療系 教授

研究協力者 西連地利己 獨協医科大学看護学部看護医科学（基礎）領域 教授

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。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も継続されている。代表的な研究成果を以下に示す。

慢性腎臓病の進行例として、人工透析を受ける末期腎不全の患に癌罹患率や癌疾患死亡率が高いことは知られているが、発症早期の慢性腎臓病やいわゆる正常腎機能においても腎臓に過度な負荷がかかった (糸球体過剰濾過) 状態における癌死亡率リスクについては一定の結論が出ていない。また、特に腎機能と癌の関わりについて日本人での科学的エビデンスは非常に不足している。

今回、茨城県健康研究において、40 歳から 79 歳の茨城県民約 9 万人を 1993 年から 2018 年まで追跡し、健診での腎機能とその後の癌疾患死亡リスクとの関連を検討した。

その結果、全癌疾患死亡について、eGFR 軽度低値および低値との有意な関連は認められなかった。しかし、eGFR 高値のリスクは 1.10 (95%信頼区間 1.02-1.18) 倍であった。さらに、臓器ごとの癌疾患による死亡を検討すると、膀胱癌死亡について eGFR 高値のリスクは 2.11 (1.32-3.37) 倍であった。

本研究では、腎臓に負荷がかかっている eGFR 高値の状態において、何らかの癌疾患で死亡するリスクが高くなることが明らかとなった。eGFR 高値が膀胱癌による死亡のリスクとなる点は、国内外で初めての報告となるが、その理由の解明には今後の詳細な解析が必要となる。糖尿病や肥満、塩分摂取過多などを原因とする糸球体の過剰濾過状態を示す eGFR 高値が全癌疾患の罹患や死亡のリスクとなるという海外の報告は存在するが、日本人を対象とする研究として初めてのエビデンスとなる。いわゆる正常腎機能においても eGFR 高値の場合には、将来の慢性腎臓病の発症と進展のみならず、癌疾患にも留意する必要性が示唆された。(Nagai K, et al. JMA J. 2022;5(4):546-550.)

3. 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

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。

吹田研究の 3 年間の研究成果として、大豆イソフラボンの代謝物である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、脳卒中のリスクスコアの検討、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、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、白血球数と心房細動罹患リスクとの関連など、多数の学術研究成果を発信した。

4. 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

久山町研究は、1961年から継続する福岡県粕屋郡久山町の地域住民を対象とした生活習慣病や認知症の疫学研究である。研究成果の中から主なものを紹介する。

まず、血清 NT-proBNP 値と心房細動発症の関連を検討した。この解析には 002-2003 年の久山町生活習慣病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 年間追跡した成績を用いた。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。その結果、血清 NT-proBNP 値の上昇に伴い心房細動発症リスク（多変量調整後）は、有意に上昇した。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。

続いて、福岡県久山町において、1988 年の久山町循生活習慣病健診を受診した心血管病の既往のない 40-84 歳の住民男女 2,454 名を 24 年間追跡し、Cox 比例ハザードモデルを用いて ASCVD の予測モデルを作成した。追跡期間中に 270 人が ASCVD を発症した。ASCVD の発症リスク予測モデルには、年齢、性別、収縮期血圧、糖尿病、HDL コレステロール、LDL コレステロール、蛋白尿、喫煙習慣、運動習慣が有意な危険因子として選択された。

さらに、1988 年の福岡県久山町的生活習慣病健診を受診した認知症を有しない 65 歳以上の住民男女 794 名を、24 年間追跡し、認知症発症の予測モデルを作成した。解析方法には、ASCVD の発症リスク予測モデルと同様の手法を用いた。追跡期間中に 364 人が認知症を発症した。認知症発症リスク予測モデルには、加齢、女性、低学歴、高血圧、糖尿病、やせ、脳卒中の既往、喫煙習慣、低活動量が有意な危険因子として選択された。いずれのリスク予測モデルは十分な識別能を有していた。また、モデルの較正は良好であった。さらに、各変数の傾きの推定値 β から、簡便なリスクスコアを作成した。

最後に、地域高齢住民を対象に大脳白質病変容積（white matter hyperintensities volume: WMHV）と全脳容積（total brain volume: TBV）低下が認知症発症に与える複合的影響を検討した。2012-2013 年に福岡県久山町的生活習慣病健診を受診した 65 歳以上の住民 1,906 名のうち、認知機能検査と頭部 MRI 検査を受けた認知症のない 1,158 名を 5.0 年間（中央値）前向きに追跡した。WMHV は Lesion Segmentation Tool を、TBV は VBM8 を用いて計測した。認知症の発症リスクの算出には Cox 比例ハザードモデルを用いた。その結果、WMHV の増加に伴い認知症の発症リスク（多変量調整後）は有意に上昇した（傾向性 p 値 < 0.001 ）。さらに、TBV の低下に WMHV の増加が加わることにより、認知症の発症リスクは相加的に上昇した。

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 立川佳美 放射線影響研究所臨床研究部 副部長

放射線影響研究所の成人健康調査は 1958 年に開始された健診対象者は被爆者とその対照からなるコホート集団で、2 年に 1 回の健診による追跡調査に基づき横断研究ならびに縦断研究を行っている。成人健康調査コホートにおける研究成果を以下に示す。

2008-2011 年に広島成人健康調査に参加し、フィブロスキャンによる肝弾性度の測定を受けた慢性

肝疾患の既往のない 1,456 名を対象とし、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。この研究では肝弾性値 $>7.0\text{KPa}$ の場合を肝線維化ありと定義した。その結果、肥満、肝機能異常は肝線維化と関連しており、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。また、メタボリックシンドロームリスク因子の集簇は、脂肪肝の存在する群で肝線維化とより強く関連していた。

さらに、新規糖尿病発生リスクに関連する因子について、1994-1996年と2008-2011年の両方の健診に参加した1,768名を対象とし、解析した。その結果、ベースライン時に耐糖能が正常であっても、糖尿病の家族歴、肥満、HDLコレステロール低値、脂肪肝、ALT上昇は将来の糖尿病発生と関係していた。また、肥満に関係なく、脂肪肝、ALT上昇の場合は将来の糖尿病発生が増加した。続いて、長期コホートの特性を生かして、1969年～2015年の期間中に2回以上参加した9,131人を対象とし、糖尿病発生の長期にわたる経時変化ならび性、都市、出生コホートによる違いならびにリスク因子について検討した。糖尿病発生率は追跡期間を通して増加しており、男性の方が糖尿病発生は多く、広島、長崎に明らかな都市差はみられなかった。また、若い出生コホートの方が糖尿病発生は多かった。糖尿病の家族歴は明らかな糖尿病発生のリスク因子であり、喫煙と糖尿病発生率との間にも正の関連が示唆されたが、その関連性は家族歴と比べると小さかった。

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 講師

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つであったが、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。

個別研究としては、令和2年から4年にかけて計7編の論文を公表した。公表した7編のテーマは、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、血中 fatty acid binding protein 4 (FABP4)濃度と心血管死亡との関連、fatty liver index (FLI)で判定された metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)と FABP4・adiponectin・ヘパトカインの一つである fibroblast growth factor 21 (FGF21)などの代謝系マーカーとの関連、一般住民における尿中 Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)と血漿中 ACE2 の制御に関する検討、薬物治療を受けていない一般集団における血漿 Tsukushi 濃度とインスリン・FGF21・総コレステロールとの関連、非糖尿病高齢者における下肢筋量とインスリン抵抗性進展との関連、高齢者における歩行速度・握力・膝伸展筋力の加齢性変化パターンの検討を行った。今後も長期継続による繰り返し健診データの蓄積という強みを活かした検討を行っていく予定である。

7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

研究分担者 玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授
村木 功 大阪大学大学院医学研究科環境医学 助教

JACC Study (Japan Collaborative Cohort Study) は、がんをはじめとする病気と日本人の生活習慣との関連を明らかにすることを目的とした対象者 10 万人以上の大規模かつ全国規模の研究である。2009 年末で追跡調査を終了しており、現在はデータ分析によるエビデンス創出を中心に進めている。また、茨城県内の 2 地域における過去の健診受診者を対象とした筑西・神栖コホート研究として、死因情報を用いた追跡調査を行っている。以下に、本研究期間における JACC 研究の代表的な研究成果をいくつか示す。

アジア人において、体重変化と循環器疾患死亡についての報告が少ないことから、20 歳からの体重変化と病型別の循環器疾患死亡との関連について分析した。その結果、体重増加と体重減少のいずれもが、循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡の高いリスクと関連した。また、体重が減少するほど、脳内出血死亡のリスクが高かった。

小児期の受動喫煙曝露が成人期の冠動脈疾患死亡リスクに影響するかどうかを明らかにするため、小児期の家庭内喫煙者数と冠動脈疾患死亡との関連を分析した。その結果、40～59 歳の対象者で、小児期の家庭内喫煙者数が多くなると、冠動脈疾患死亡リスクが高くなる量-反応関係を認めた。この関連は、女性よりも男性で、現在喫煙者よりも現在非喫煙者でより明らかであった。

大豆摂取によりインスリン感受性が改善するなど、糖尿病を予防する効果が期待される一方、大豆摂取と 2 型糖尿病罹患の関連は一貫していない。そこで、豆腐、煮豆、みそ汁を対象として、2 型糖尿病の 5 年累積罹患リスクとの関連を分析した。その結果、女性においてのみ、ほとんど毎日豆腐を食べる者では 2 型糖尿病罹患リスクが低かった。

8. 大崎コホート

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

大崎国保コホート研究は、1994 年に始まった。対象は、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全員 54,966 名であり、様々な生活習慣などに関するアンケート調査への回答を依頼した。有効回答者 52,028 名に対して、1995 年 1 月から国民健康保険の喪失・異動歴、受診・医療費の状況、死因、がん罹患などを追跡している。これにより、様々な生活習慣や健康診査成績などが住民の疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価している。

大崎コホート 2006 研究は、2006 年に始まった。対象は、宮城県大崎市 (上記自治体のうち、1 市 6 町の合併により発足) に居住する 40 歳以上の住民全員 77,235 名であり、様々な生活習慣などに関するアンケート調査への回答を依頼し、49,854 名から有効回答を得た。そのうち、65 歳以上で介護保険認定状況に関する追跡に同意いただいた 16,758 名を対象に介護保険認定状況を追跡しており、生活習慣などが要介護発生リスクや健康寿命に及ぼす影響を評価している。この 3 年間における代表的な研究成果を以下に示す。

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研究はあるが、長期的な食事の変化による影響は検討されていない。そこで、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、12年間に於ける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調査した。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ことが示された。

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が多数報告されているが、日本人を対象とした報告はなかった。そこで、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、12年間の体重変化と認知症発生リスクとの関連を調査した。その結果、体重が変化しなかった群と比べて、体重が 3.5 kg 以上減少した群では認知症発生リスクが有意に増加することが示された。

睡眠時間は、高血圧・糖尿病・循環器疾患などの疾患リスクや全死亡リスクと関連がある。しかし、睡眠時間と健康寿命との関連は明らかになっていない。そこで、大崎コホート 2006 研究のデータを用いて、睡眠時間と健康寿命（介護保険非該当または要介護 2 未満での生存期間の平均）との関連を調査した。その結果、男女ともに睡眠時間が 7 時間の群で健康寿命が最も長く、9 時間以上の群では（7 時間群より）約 2 年短いことが示された。

乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連を調査した先行研究はほとんどない。そこで、大崎コホート 2006 研究のデータを用いて、乳製品（牛乳、ヨーグルト、チーズ）の摂取量を 5 分位（Q1～Q5）に分けて、要介護発生リスクとの関連を調査した。その結果、総乳製品摂取量の最も少ない Q1 群を基準とした要介護発生の多変量調整 HRs(95%CI)は、Q2 で 0.96 (0.88-1.05)、Q3 で 0.93 (0.85-1.02)、Q4 で 0.93 (0.85-1.02)、Q5 で 1.01 (0.92-1.10) であった。以上より、乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連は見られなかった。

先行研究によると、高齢者では 1 日あたり歩行時間が健康寿命の延伸と関連する。しかし、歩行時間を増やすことで健康寿命がどれくらい延伸するのかに関する報告はない。そこで、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、1 日あたり歩行時間の変化と健康寿命（介護保険非該当または要介護 2 未満での生存期間の平均）との関連を調査した。その結果、1 日あたりの歩行時間が増加、または 30 分以上を継続した者は健康寿命が長く、歩行時間が 30 分未満のままの者と比較し、男女ともに健康寿命が約 2 年長いことが明らかとなった。

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

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。

令和 2-4 年度は、①自由行動下血圧により測定された夜間血圧値と家庭血圧により測定された夜間血圧値は類似した値を示すものの血圧日内変動の指標値は両者で異なること、②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、③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、④特発性正常圧水頭症の特徴である「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症」の一般集団における有病率および認知機能低下との関連、⑤口腔関連 QOL 低下と抑うつとの関連、⑥慢性腎臓病にわたる脳卒中発症の生涯リスク、⑦家庭血圧値に基づいて構築した家庭高血圧発症予測モデルは妥当性があること、⑧24 時間蓄尿中 Na/K 比 Na/K 比が 24 時間血圧や昼間血圧よりも朝晩の家庭血圧と強く関連すること、⑨歯科定期受診をしていない者・歯周炎保有者において

頸動脈アテローム性動脈硬化病変が進行していること、⑩就寝前の孤立性収縮期高血圧および診察室収縮期拡張期高血圧は耐糖能低下と関連すること、等を明らかにした。

令和2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を中止せざるを得えなかったが、令和3年度は一部調査を再開し、令和4年度にはコロナ前とほぼ同程度まで調査を再開できた。

今後の最新データ収集および追跡継続を通じ、我が国の脳心血管疾患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、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。

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・特任教授

富山職域コホートは、富山県にある金属製品製造業事業所の従業員約8,000名を対象とした職域コホートである。地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性を多く含み、特に中高年の生活習慣病・循環器疾患のリスク評価や、リスクと就業との関連について検討を行っている。また、循環器疾患は在職中よりも退職後に発症することが多いため、企業の退職者組織と協力して、退職者約3,500名に対しても循環器疾患発症等の健康状態の追跡を行っている。

研究面に関しては、在職中の生活習慣病発症に関する危険因子の検討を報告してきた。各種の肥満指標と慢性腎臓病（CKD）発症との関連の検討では、35-55歳の従業員男性1,725名、女性1,186名を対象とし、肥満の指標であるBody mass index (BMI)、腹囲、ウエスト身長比（WHtR）について、6年間のCKD発症との関連の強さを比較した。この結果、男女ともにおいてCKDの発症と最も関連の強い指標はBMIであることが示された。また、食事バランスと糖尿病に関する研究では、男性8,573名、女性3,327名を対象に、主食、主菜、副菜のバランスの良い食事の摂取頻度と3年間の体重変化、糖尿病発症との関連を検討した。男性ではバランスの良い食事の摂取頻度が少ないものほど体重増加量は多く、また、肥満男性ではバランスの良い食事の摂取頻度が少ないものほど糖尿病の発症リスクは有意に高いことが示された。女性では食事バランスと体重変化及び耐糖能異常の発症において有意な関連は認められなかった。以上より、男性を中心に食事バランスの見直しを働きかけることが、将来の肥満・糖尿病発症の予防に有用であることが示唆された。

11. 岩手県北地域コホート研究

丹野高三 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

岩手県北地域コホート研究は、市町村の健診受診者26,469人を対象とし、循環器疾患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。総死亡、脳卒中罹患、心疾患罹患、要介護認定の追跡情報を平均10.4年まで延長したデータを用いて解析を行った。以下に主な研究成果を示す。

高齢者の主観的健康感（SRH, self-rated health）と要介護認定発生との関連を検討した結果、良好なSRHを持つ者に比べて、不良なSRHを持つ者のHR（95%CI）は、男性では1.74（1.42-2.14）、女性では1.92（1.65-2.24）であった。男女ともSRHと要介護認定発生との間には有意な線形の関係が認められた（ p for trend <0.001）。高齢者のSRHは要介護認定発生の有用な予測因子であることが示唆

された。

同じく、高齢者のメタボリックシンドロームと要介護認定との関連を検討した結果、男女ともメタボリックシンドロームがあると要介護認定リスクが有意に高かった。年齢別の HR (95% CI) は、前期高齢男性では 1.33 (1.07–1.66)、女性では 1.15 (1.000–1.32) であった。後期高齢者では男女ともに有意な関連は見られなかった。前期高齢者ではメタボリックシンドロームは要介護認定の危険因子であることが示唆された。

心不全後要介護認定の危険因子を明らかにする目的で、nested case-control study を行った。ケースは心不全発症後に要介護認定あり (LTCl after HF) (n=44) としコントロールは、追跡期間中イベントなしの者から性年齢をマッチして抽出した。有意に関連する危険因子は、LTCl after HF では低い教育歴 (教育年数 6 年以下) であった (OR [95% CI]: 3.72 [1.63-8.48])。また飲酒習慣 (2.69 [0.95-7.66]; P=0.063) や未婚 (2.54 [0.91-7.15]; P=0.076) で有意傾向が見られた。心不全発症後の要介護認定を予防するためには、社会的に不利な要因を持つ高齢者を多職種連携による予防策を講じる必要があることが示唆された。

70 歳以上の高齢男性を対象として日本高血圧学会 2019 年血圧分類別に脳心血管疾患 (心筋梗塞、脳卒中、心不全) の年齢調整罹患率、正常血圧群を基準として罹患率比、絶対リスク差を検討した。正常高値と高値血圧群の脳心血管疾患罹患リスクの有意な上昇は認めず、高血圧群と降圧薬内服群での有意なリスク上昇が認められた。高血圧群と降圧薬内服群は集団全体に占める割合も大きく、絶対リスク差も大きかった。70 歳以上の高齢者では正常高値と高値血圧群の厳格な降圧治療の必要性は低いと考えられた。

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 李嘉琦 大阪大学大学院医学系研究科特任研究員

2008 年に公表した秋田・大阪コホート研究では、1963 年 (都市部は 1964 年) から 2003 年までの日本の農村部 (秋田県 I 町) と都市部 (大阪府 Y 市 M 地区) における虚血性心疾患と全脳卒中の発症率の経年変化を報告した。本研究はその続報として、1963 年から 2018 年までの農村部と都市部における脳卒中の病型別発症率を報告した。

研究対象者は、秋田県 I 町と大阪府 Y 市 M 地区の 40 歳以上の全住民である。脳卒中の発症および死亡情報は、1963 年から 2018 年にかけて、死亡証明書、国民健康保険の申請、地域の医師、保健師などからの報告、各世帯に郵送される質問票、および毎年実施される循環器健診により収集した。病型別脳卒中は臨床診断基準と CT・MRI 普及以後の画像所見により、脳内出血、くも膜下出血と脳梗塞に分類した。脳梗塞は画像所見によりラクナ梗塞、アテローム血栓型脳梗塞、脳塞栓症と分類不明脳梗塞に分類した。調査時期は 7 つに分けた: 1963/1964-1971 (都市部人口:3242 人、男性の割合: 47.3%; 農村部人口:2311 人、男性の割合: 46.0%)、1972-1979、1980-1987、1988-1995、1996-2003、2004-2011 と 2012-2018 (13,307 人、46.7%; 3586 人、44.8%)。7 つの調査期間における男女別・地域別の病型別脳卒中の年齢標準化発症率を計算した。さらに、都市部に対する農村部の全脳卒中の発症率の比を計算した。

都市部における全脳卒中の年齢標準化発症率 (人口千対) は、男性で 6.60 から 1.15 まで、女性

で3.28から0.59まで減少した。農村部においては、男性で11.51から1.98まで、女性で6.46から1.31まで減少した。脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞とラクナ脳梗塞の発症率も同様の減少が見られた。2012年から2018年にかけて、都市部と比べ、農村部の全脳卒中の発症率の比(95%信頼区間)は、男性で1.72(1.08-2.75)、女性で2.23(1.23-4.03)であった。

本研究により、日本での脳卒中発症率は、過去半世紀にわたって農村部と都市部の両方が減少し続けてきたが、地域の格差が依然として存在する。

13. JMS コホート研究

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学情報センター 教授

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12,490人を対象として発症追跡は2005年まで、死亡追跡は2013年までで終了し、現在も研究成果を論文発表している。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、2019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。

第1コホートで行った研究のうち、1. 喫煙と脳卒中の関連、2. 健康的なBMI集団における脳卒中の予測因子としてのTG/HDL-C比、について報告する。

1. 喫煙と脳卒中の関連では、対象者は喫煙歴別(非喫煙者、過去喫煙者、喫煙者)で層別化した。さらに男性の喫煙者は喫煙本数1~14本、15~29本、30本以上の3群に分類し解析したところ、非喫煙者に対して、男性では、30本以上の喫煙者のハザード比は、全脳卒中で1.89(1.08-3.31)、脳出血で3.41(1.22-9.57)であった。女性では、全脳卒中で2.78(1.62-4.74)、脳梗塞で3.14(1.51-6.54)、くも膜下出血で4.03(1.64-9.93)であった。

2. 対象者は11,699人の男女で、BMIが20.0-24.9 kg/m²を健康集団とした。一般集団および健康集団においてTG/HDL比でそれぞれ4分位に分け、第1分位を基準としてCox比例ハザードモデルを用いて検討した。10.8年の追跡期間で419例の脳卒中が発症した。一般集団では、第4分位ハザード比はそれぞれ、全脳卒中で1.28(0.94-1.75)、脳出血で1.78(0.91-3.48)、脳梗塞で1.20(0.82-1.77)、くも膜下出血で1.13(0.50-2.54)であった。健康集団では、それぞれ1.87(1.24-2.83)、3.06(1.21-7.74)、1.79(1.05-3.05)、1.29(0.49-3.41)であった。TG/HDL比は一般集団では脳卒中との関連は認めなかったが、BMIでの健康集団のみで解析したところ脳卒中との関連を認め、特に脳出血と脳梗塞で有意な関連を認めた。

14. 愛知職域コホート

研究分担者 八谷寛 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学 教授

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。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。161例の心血管疾

患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患 67、脳卒中 102（重複 9）例である。また心房細動の新規発症が 61 例、糖尿病の発症は 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。

血圧の変動とは、複数回測定した血圧がばらつくことであるが、その長期的変動と 2 型糖尿病の発症リスクとの関連を調査した研究はほとんどない。そこで、研究開始時に糖尿病のない 3,017 人を対象とし、血圧の二乗平均平方根誤差「Root Mean Square Error: RMSE」の 3 分位と約 10 年間の追跡期間中の 135 名の 2 型糖尿病の発症率との関連を交絡因子を調整した Cox 比例ハザードモデルにより調べた。収縮期血圧の変動（RMSE）が大きい群は小さい群よりも 2 型糖尿病発症リスクが 1.79 倍高いことが示された本研究結果は、長期的な収縮期血圧データの蓄積とその変動性の評価の重要性、変動を規定する要因に介入できる可能性を示すものと考えられた。

次に、メタボリックシンドローム発症と関連する食事パターンについて検討した。2013 年に 30-59 歳の愛知職域コホート男女からメタボリックシンドローム有病者、循環器疾患既往者を除外した 2,944 名を対象とした。既報によりメタボリックシンドロームの予防に関連があると報告されている食物繊維、 β -カロテン、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン K、マグネシウム、n3 脂肪酸、タンパク質・炭水化物比の 8 つの栄養素を選択し、それらの摂取に関連する「健康的な食事パターン」を縮小ランク回帰によって同定し、5 年間の追跡期間中の NCEP-ATPIII に基づくメタボリックシンドローム発症との関連を調べた。5 年間の追跡期間中の 374 名のメタボリックシンドローム発症の予防と健康的なパターンは有意に関連した。しかし、健康的な食事パターンは高血糖と腹部肥満とは関連しなかった。そこで、腹囲と空腹時血糖の高値と関係する「非健康的な食事パターン」を縮小ランク回帰により同定し、メタボリックシンドローム発症との関連を調べた。その結果、普段の食生活が非健康的な食事パターンに近いほど、メタボリックシンドローム及びすべて構成要素の発症と関連した。本研究から、野菜、果物、豆類、魚介類、雑穀、海藻の摂取が多く、赤身の肉、加工肉、精製された穀物が少ない食事パターンがメタボリックシンドロームの予防と関連する健康的な食事パターンであることが明らかになった。

最後に、LDL コレステロールと心血管疾患発症の関連性を検討した。2002 年、2005 年、2008 年のいずれかの健診を受診した、心血管疾患の既往歴のない 35 歳から 60 歳の 8,966 人（平均年齢は 45.6 歳）を対象とした。対象者の 79%が男性で、ベースラインの平均 LDL コレステロール濃度は 124.6 mg/dl であった。約 12 年間の追跡期間中に 122 人の脳卒中、82 人の冠動脈疾患が発症した。LDL コレステロール濃度が 100-119 mg/dl の群を基準とした場合、LDL コレステロール濃度が 140-159 mg/dl、160 mg/dl 以上では、冠動脈疾患発症リスクが、それぞれ 3.05 倍、4.56 倍高かった。