

痛みセンターを中心とした慢性疼痛診療システムの均てん化と  
診療データベースの活用による医療向上を目指す研究

研究分担者 中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系衛生学・公衆衛生学 教授

研究要旨

慢性疼痛は、様々な生活習慣を原因とする場合が多く、中でもアルコール摂取と慢性疼痛の関係については、様々な病態が知られているが飲酒が慢性疼痛と関係するのかわについては、疫学的に不明な点が多い。疫学的に不明にさせる原因として、飲酒者が慢性疼痛を示す場合の特定な要因が存在する可能性が示唆される。その特定要因として、うつがある。そこで、本疫学研究は、慢性疼痛と飲酒との関係をうつの要因も絡めて、石川県志賀町の地域在住の40歳以上の中高年2,223人（男性1,007人（平均年齢68.78歳（SD = 8.41））、女性1,216人（同69.65歳（SD = 9.36））を対象に横断的研究において解析した。男性では、非うつ傾向群において、慢性疼痛群のアルコール摂取量は、非慢性疼痛群のそれよりも有意に多いことと、うつ傾向群においてはアルコール摂取に関係なく、腰部・膝部の疼痛は、非うつ傾向群よりも有意に多いことが示された。この結果は、うつ傾向のない者においては長期的かつ慢性的なアルコール摂取は疼痛閾値の低下や侵害疼痛性障害によって慢性疼痛を発症するものと推察された。一方、うつ傾向のある者においてはアルコール摂取量が少なくても心因性疼痛と関連することを示された。以上の結果から、慢性疼痛を予防するためには、うつおよび飲酒量の観点が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

慢性疼痛は3から6か月以上続く慢性的な痛みであると定義されている[1]。日本における慢性疼痛の罹患率は、17.5% [2]から39.3% [3]であり、USAにおいても1億人が罹患していると報告されている[4]ことから、慢性疼痛を有する人は比較的多いといえる。慢性疼痛は生活の質に影響を及ぼすと考えられており、SF-12を用いた評価で mental component summary や physical component summary を低下させることや [5]、プレフレイルの40.2%と関係することが報告されている[6]。また、慢性疼痛と関係する年間の費用について調査した研究で

は、日本では慢性疼痛を有する場合の間接コスト¥1488,385は、慢性疼痛を有さない場合の¥804,634と比較して高額になることや [5]、USAでは慢性疼痛にかかる経済コストは\$635 billionであることが報告されている [4]。すなわち、慢性疼痛はQOLと経済に及ぼす影響が大きいことから、地域住民を対象とした一次予防が重要であると考えられる。

アルコール摂取と慢性疼痛の関係については、過度のアルコール摂取による神経障害性疼痛[7][8][9]、アルコール飲料に含まれる生体アミン[10]や飲酒後の血中セロトニンレベルの増加[11]に伴う頭痛について報告されている。一方で、適度な飲酒は鎮

痛作用をもたらすことが報告されており [12][13][14]、飲酒が慢性疼痛と関係するの については、まだ不明な点が多い。アルコール依存症ではない地域住民を対象とした疫学的な検討では、Lasebikanと Gureje[15]がアフリカ在住の高齢者2149人を対象とした調査において、一週間に7単位(140g)以上のアルコール摂取のときに、慢性疼痛の有病率が高くなることを報告しているが、アルコール摂取と慢性疼痛の関係についての疫学的な知見は十分ではない。我々はこれまで、飲酒と慢性疼痛に関係する因子についての地域住民を対象とした疫学研究において、飲酒者で慢性疼痛を有する者の血清25(OH)D濃度が低いことを報告[16]している。すなわち、飲酒者が慢性疼痛を示す場合の特定な要因が存在する可能性が示唆される。

したがって、本研究では、飲酒と慢性疼痛との関係性を修飾する他の因子を検討した。その特定要因として、うつに着目した。うつと慢性疼痛の関係について、Fishbainら[17]やKorffとSimon[18]は、うつ病の人は健康な人よりも慢性疼痛が多いことを報告している。Valdésら[19]の心因性疼痛患者31名を対象とした介入研究では、3カ月の抗うつ薬治療により、気分と痛みが有意に改善できたことを報告しており、この関係性は明白であると考えられる。また、うつに関連する要因のひとつにアルコール摂取がある。Lipton[20]の地域住民を対象とした横断研究では、軽度から中等度の飲酒者は、極端な飲酒カテゴリーの人よりも、ストレスの存在下でのうつ病が少なかったことを報告している。また、女性の方が男性よりもうつに対してアルコール摂取の影響を受けやすいことが報告されていることから[21][22][23]、うつとアルコール

摂取の関係を評価する場合には、摂取量のみならず、性差も考慮する必要があるといえる。

これまで、慢性疼痛、アルコール、およびうつの関係性については、それぞれ2つの要因については個別に検討されてきたが、上述のように慢性疼痛と飲酒との関係を修飾する因子として、うつに着目しなければならない。そこで、本疫学研究は、慢性疼痛と飲酒との関係をうつの要因も絡めて、地域在住の中高年を対象に解析したものである。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

志賀町研究を用いた横断的データを基本的研究デザインとした[14, 15, 21]。参加者は、2013年10月から2016年12月に募った。対象者は、石川県志賀町（人口21,061人、65歳以上の人口8,499人、高齢化率42.2%、2020年9月末現在）の4モデル地区内（堀松、東増穂、土田及び富来地区）に住民票を有する40歳以上の全住民5,013人である。書面による同意を得た参加者は、4,550人であった。そのうち、慢性疼痛質問票と Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15)に80%以上回答し、さらに、申告エネルギー摂取量が600kcal以上4000kcal未満の方、2,223人（男性1,007人（平均年齢68.78歳（SD = 8.41））、女性1,216人（同69.65歳（SD = 9.36））が解析対象者となった。対象者の選定のフローチャートを図1に示した。

### 2. 慢性疼痛

慢性疼痛の定義は、国際疼痛学会の定義に従い、質問紙の「3ヵ月以上続いている痛みはありますか？」の問いに「はい」と回答した対象者を慢性疼痛と定義した。

### 3. うつ状態

自己管理調査のために開発された15の質

問からなるGDS-15の日本語の短いバージョンを使用してうつ状態を評価した[23、24]。より高いスコアは、より重度の抑うつ症状を示す[24]。GDS-15の日本語版の妥当性と信頼性を評価した以前の研究では、6/7のカットオフスコアが推奨されてる[23]。うつ病ではなくうつ病の症状を評価したため、カットオフスコア5を使用した。15の質問のうち12を超える回答をした参加者を分析に含めた。

#### 4. アルコール摂取量の評価

アルコール摂取量は、自己管理食歴質問(BDHQ) [25、26]を使用して評価された。BDHQは、一般の日本人が一般的に消費する58の食品および飲料の消費頻度を評価する4ページの構造化されたアンケートである。BDHQは、アドホックコンピューターアルゴリズムを使用して、先月の食事摂取量を推定する。BDHQの有効性と信頼性は、以前の研究[25、26]で実証されている。アルコール摂取量の分析には、1000kcalあたりの推定摂取量を推定する粗データと密度法の両方が使用された。

#### 5. その他のアンケート

参加者は、年齢、性別、教育期間、運動/趣味、喫煙歴、BMI、糖尿病、高脂血症、高血圧の治療など、社会経済的状況、ライフスタイル、病歴に関する自己記入式の質問票に回答しました。

#### 6. 統計分析

参加者は、抑うつ症状のある/ないものに分類された。慢性疼痛は非慢性疼痛グループと慢性疼痛グループに分類された。統計分析には、Windows用のIBM SPSS Statisticsバージョン25 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用した。Studentのt検定は、連続変数間関係を調べるために実行され、カイ2乗検定は、カテゴリー変数間

の関係を調査するために使用された。共分散分析 (ANCOVA) の双方向分析を実施して、抑うつ症状とアルコール摂取に対する慢性疼痛との間の主な効果と相互作用を調べた。調整は、次の交絡因子に対して実行されました：年齢、一人暮らし、教育期間、運動/趣味、喫煙歴、BMI、および糖尿病、高脂血症、または高血圧の治療。多重ロジスティック回帰分析を使用して、抑うつ症状と慢性疼痛がアルコール摂取に及ぼす影響を調べ、体内の任意の場所の慢性疼痛を従属変数として使用した。独立変数は、アルコール摂取量、年齢、一人暮らし、教育期間、運動/趣味、喫煙歴、BMI、および糖尿病、高脂血症、または高血圧の治療とした。分析は、性別と抑うつ症状によって層別化した。変数選択には強制入力方式を使用した。有意水準は5%に設定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学医学倫理委員会(第1491号)の承認を得て実施された。参加前に、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

表1は、慢性疼痛、うつ傾向、及びアルコール摂取について調査した参加者について表した。男性1007名、女性1216名について調査を行った。男性の平均年齢は $68.78 \pm 8.41$ 歳、女性の平均年齢は $69.65 \pm 9.36$ 歳で、男性の方が有意に若かった ( $p < 0.001$ )。男性においては、教育歴 ( $p = 0.006$ )、アルコール摂取 ( $p < 0.001$ )、アルコール摂取量 (密度法) ( $p < 0.001$ ) は、女性群より有意に高かった。また、男性の喫煙者 ( $p < 0.001$ )、糖尿病治療 ( $p < 0.001$ )、高血圧治療 ( $p < 0.001$ )、アルコール摂取量 ( $p < 0.001$ ) の割合においても女

性のそれより有意に多かった。一方、女性において、独居者 ( $p < 0.001$ )、運動趣味のない者 ( $p = 0.031$ )、いずれかの (any) の疼痛 ( $p = 0.006$ )、腰部・膝部疼痛 ( $p = 0.036$ )、及び、その他の部位の疼痛 ( $p = 0.011$ ) の割合は、男性のそれよりも有意に高かった。

性別で層別化し、うつ傾向の有無による各因子の比較を行った。男性において、非うつ傾向群657名の平均年齢は68.55±7.84歳で、うつ傾向群350名の平均年齢69.21±9.38歳と有意差は認めなかった ( $p = 0.26$ )。うつ傾向群の独居者 ( $p = 0.003$ )、運動習慣のない者 ( $p < 0.001$ )、いずれかの疼痛 ( $p = 0.019$ )、腰部・膝部疼痛 ( $p = 0.003$ ) の割合は、非うつ傾向群の割合のそれより多かった。両者間のアルコール摂取 (密度法) に関しては有意差を認めなかった (表2)。女性では、非うつ傾向群820名の平均年齢68.80±8.46歳は、うつ傾向群396名の71.39±10.78歳よりも有意に若かった ( $p < 0.001$ )。うつ傾向群においての、運動習慣のない者 ( $p < 0.001$ )、いずれかの疼痛の割合 ( $p < 0.001$ )、首肩甲骨痛 ( $p = 0.053$ )、腰部・膝部の疼痛 ( $p < 0.001$ )、その他の疼痛の割合は、非うつ傾向群のそれより有意に高かった。一方、非うつ傾向群の教育歴 ( $p = 0.025$ )、BMI ( $p = 0.040$ )、及び高脂血症治療の割合 ( $p < 0.001$ ) は、うつ傾向群のそれより高かった。両者間のアルコール摂取量 (密度法) には有意差を認めなかった。

男女で層別化した慢性疼痛有無による諸因子の割合の比較を行った。男性では、非慢性疼痛群933名の平均年齢は68.60±8.28歳は、慢性疼痛群74名の71.03±9.73歳よりも有意に若かった ( $p = 0.040$ )。慢性疼痛群では、独居である者 ( $p = 0.039$ ) と、うつ

傾向者 ( $p = 0.019$ ) の割合は非慢性疼痛群のそれよりも有意に多かった。また、非慢性疼痛群の教育歴 ( $p < 0.001$ ) は、慢性疼痛群のそれよりも有意に高かった。両群間のアルコール摂取には有意差を認めなかった (表3)。女性では、非慢性疼痛群1085名の平均年齢は69.23±9.13歳で、慢性疼痛群131名の73.08±10.45歳よりも有意に若かった ( $p < 0.001$ )。慢性疼痛群のうつ傾向者の割合は、非慢性疼痛群よりも有意に多かった ( $p < 0.001$ )。一方、教育歴 ( $p = 0.002$ )、高脂血症治療者の割合 ( $p = 0.022$ ) は、非慢性疼痛群のそれよりも有意に低かった。両者間のアルコール摂取量 (密度法) には有意差は見られなかった。

表4は、性別で層別化したうつ傾向と慢性疼痛におけるアルコール摂取の関係をあらわした。男女別に、それぞれの部位におけるアルコール摂取(密度法)を従属変数として、うつ傾向2群といずれかの慢性疼痛2群における主効果と交互作用をtwo-way ANCOVAで解析した結果を示した。共変量は年齢、独居、教育歴、運動趣味の無いもの、喫煙、BMI、糖尿病治療、高脂血症治療、および高血圧症治療で調整した。男性では、いずれかにおける非慢性疼痛群をうつ傾向に基づいて下位分類すると、非うつ傾向群は618名で、うつ傾向群は315名であった。また、いずれかにおける慢性疼痛群を同様に下位分類すると、非うつ傾向群は39名で、うつ傾向群は35名であった。いずれかの疼痛におけるアルコール摂取(密度法)は、うつ傾向2群において主効果を認めた ( $p = 0.022$ )。また、うつ傾向2群といずれかの慢性疼痛2群において交互作用を認めた ( $p = 0.025$ )。すなわち、いずれかの慢性疼痛群においては、非うつ傾向群のアルコール摂取量(密度法)は、うつ傾向群のそれ

よりも有意に多いが、非慢性疼痛群においては、両群間のアルコール摂取量は同様であることが示された。

また、腰部・膝部の慢性疼痛におけるアルコール摂取(密度法)は、うつ傾向2群において主効果を認めた( $p = 0.043$ )。交互作用において有意差は認められなかったものの、一定の傾向が認められた ( $p = 0.053$ )。女性では、非慢性疼痛群をうつ傾向に基づいて下位分類すると、非うつ傾向群は754名で、うつ傾向群は331名であった。いずれかにおける慢性疼痛群を同様に下位分類すると、非うつ傾向群は66名で、うつ傾向群65名であった。しかし、どの部位の慢性疼痛に関するアルコール摂取量(密度法)においても、アルコール摂取量(密度法)は主効果も交互作用も認めなかった。

表5は、性別とうつ傾向で層別化したアルコール摂取と慢性疼痛の関係における多重ロジスティック回帰分析を表した。従属変数を慢性疼痛、独立変数をアルコール摂取(密度法)として、性別とうつ傾向で層別化した多重ロジスティック回帰分析結果を示す。共変量を年齢、独居者、教育歴、運動趣味のない者、喫煙、BMI、糖尿病治療、高脂血症治療、および高血圧症治療で調整すると、男性群では非うつ傾向群のいずれかの疼痛に対するアルコール摂取量は、有意な独立変数を示したが( $OR: 1.090$ ;  $95\%CI: 1.018, 1.167$ ;  $p = 0.013$ )、うつ傾向群のそれでは有意な独立変数はなかった。一方、女性群ではいずれの群においてもアルコール摂取量は有意な独立変数ではなかった。すなわち、男性においてのみ、非うつ傾向の場合、アルコール摂取量が多いときに慢性疼痛が有りとなる関係が示された。

#### D. 考察

本研究の主な結果は、男性の非うつ傾向群において、慢性疼痛群のアルコール摂取量平均 $5.70\% \text{ energy}$  ( $27.92 \text{ g/day}$ )は、非慢性疼痛群の $3.75\% \text{ energy}$  ( $20.00 \text{ g/day}$ )よりも有意に多かった。また、男性のうつ傾向群における腰部・膝部の疼痛の有病率は、非うつ傾向群のそれよりも有意に多いことが示された。

うつ傾向が無い人の慢性疼痛では、長期かつ慢性的なアルコール摂取が末梢神経を障害することにより発症する神経障害性疼痛[28][29]の誘因となるか、あるいは既存の侵害受容性疼痛[30][31]を修飾するといった病理生理学的なメカニズムが考えられる。飲酒と疼痛の関係においては、ワイン等のアルコール飲料に含まれている生体アミン(biogenic amines)のひとつであるヒスタミンへの不耐性(histamine intolerance)が頭痛のトリガーとなることが報告[10]されている。Panconesi[10]のレビュー論文では、生体アミンの頭痛に対するトリガー作用に加えて、アルコールの摂取量自体も、この作用を増強しているのではないかと考察している。また、Boyerら[11]の実験的研究では、いくつかのアルコール飲料は、血液中のセロトニンレベルを増加させることを報告している。Zhangら[32]のラットを用いた研究では、硬膜肥満細胞から放出されたセロトニンが頭蓋内髄膜侵害受容器を感作することで、頭痛を促進する可能性があることを報告している。肥満細胞は全身に存在することから、頭痛以外の慢性疼痛にも関与するものと考えられる。さらに、飲酒後にアルコールが分解される過程でも疼痛が生じるメカニズムが検討されている。Fuら[33]のラットを用いた実験では、慢性的かつ断続的な飲酒において脱離後12時間から7日以上の期間において、機械的および熱

的感度が上昇したことを報告している。反対に、適量のアルコール摂取は鎮痛効果があることも報告されている。Capitoら[12]は健康成人を対象とした無作為化、二重盲検、およびプラセボ対照デザインの介入研究において、アルコールは疼痛に対する鎮痛効果を有しており、かつ低用量であるほうが鎮痛効果は大きいことを報告している。アルコール摂取の鎮痛効果に関するメカニズムとして、LovingerとRoberto[13]は、アルコールのイオンチャンネル型グルタミン酸受容体活性の急激な阻害による興奮性神経伝達の低下を、LoboとHarris[14]は、急性アルコール摂取後の、GABAの抑制効果が増強されることに関連した痛覚鈍麻(hypoalgesia 痛覚鈍麻は国際疼痛学会の日本語訳。「通常痛みを生じる刺激に対して痛みが低下した状態」と説明されています)(LoboとHarrisの内容についての原文This increased inhibitory effect of GABA is associated with sedation, inhibition of memory formation, altered reward and hypoalgesia following acute alcohol intake.)を、それぞれ考察している。我々の結果は、慢性疼痛を有する非うつ傾向群の平均飲酒量は、27.92 g/dayであり、ビールに換算すると、1日あたりおよそ700 mLであった。LasebikanとGureje[15]の報告を1日換算すると20 g/day以上のアルコール摂取が慢性疼痛と関係があるとしていたが、我々の結果は非慢性疼痛群が20g/dayであったことから、20g/day程度の飲酒量では慢性疼痛を引き起こすほどではないと推察される。本研究は、疫学的に飲酒と慢性疼痛を示した数少ない論文のひとつであることや[15]、過去1か月における平均的な摂取状況を聴取した緻密な栄養調査に基づくものであることから、慢性疼痛発症の要因のひとつが飲酒であること

を示す貴重な研究であると考え。すなわち、慢性的かつ長期間のアルコール摂取は、過剰摂取でなかったとしても、慢性疼痛の発症に関係することを示唆したものと考える。

うつ傾向と慢性疼痛との関係においては、男性のうつ傾向群における腰部・膝部の疼痛の有病率は、非うつ傾向群のそれよりも有意に多いことが示された。うつと慢性疼痛の関係については心因性疼痛[17][19][18]との関係が報告されている。そのメカニズムについて、Klauenbergら[34]のうつ病患者を対象として定量的感覚検査を行った研究においては、冷痛閾値の低下と反復性の機械的刺激に対する応答性が増加したことを報告しており(decreased cold pain thresholds and an increased wind-up(responsiveness to repetitive noxious mechanical stimuli) were found)、セロトニン産生機能の低下による中枢性過興奮が関係するのではないかと考察している。また、Ossipovら[35]はレビュー論文において、正確なメカニズムは解明されていないものの、セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み薬阻害薬や、その他のオピオイド感受性回路に作用する薬剤を用いることで、脊髄レベルでの下降性回路が活性化されることによって、うつ病に関連する疼痛をコントロールできるのではないかと考察している。疼痛部位と心理的状态を調査した疫学研究では、Picavetら[36]は慢性腰痛と破局的思考の関連性を、Somersら[37]は変形性膝関節症での疼痛と心理的苦痛の関連をそれぞれ報告しており、本研究結果を支持するものであった。これは、慢性疼痛を有する部位が体幹や下肢といった荷重関節部分は、うつに起因する下降性抑制の低下による疼痛刺激増加の影響を受けやすいのでは

ないかと考える。

我々の結果では、男性のうつ傾向群のアルコール摂取量は、慢性疼痛の有無では有意差を認めなかった。Malekiら[38]のコホート研究では、アルコール乱用の有無に関わらず、うつと慢性疼痛に関連が見られることを報告している。本研究は同様の結果であったものの、アルコール摂取量が少なくても、うつと慢性疼痛の関係がみられた点が新しい所見であるといえる。慢性疼痛に対する治療としては、鎮痛を目的とした投薬や理学療法が実施されているが、予防医学的な観点からは、男性の侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛に対しては、アルコール摂取量および摂取期間の確認と、飲酒に関する指導を重視する必要性が、心因性疼痛に対しては、うつの改善を重視する必要性がそれぞれ示唆された。なお、女性はアルコール摂取量が平均0.51 % energyと少ないため、男性と同様に比較することはできなかった。

以上の結果、本研究の強みは、ほぼ悉皆調査である疫学研究から支持された点である。一方、本研究の限界は、横断研究であるため、飲酒、慢性疼痛、うつ傾向に関する因果関係は解明できないことと、BDHQ、GDS、および慢性疼痛ともに自記式の調査であるため、客観的な計測は実施していないことである。

## E. 結論

中高年の地域住民を対象とした横断的研究において、男性では、非うつ傾向群において、慢性疼痛群のアルコール摂取量は、非慢性疼痛群のそれよりも有意に多いことと、うつ傾向群においてはアルコール摂取に関係なく、腰部・膝部の疼痛は、非うつ傾向群よりも有意に多いことが示された。この結果は、うつ傾向のない者においては

長期的かつ慢性的なアルコール摂取は疼痛閾値の低下や侵害疼痛性障害によって慢性疼痛を発症するものと推察された。一方、うつ傾向のある者においてはアルコール摂取量が少なくても心因性疼痛と関連することを示された。以上の結果から、慢性疼痛を予防するためには、うつおよび飲酒量の観点が重要であることが示唆された。

## 文献

1. Treede, R.D.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M.I.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Finnerup, N.B.; First, M.B.; et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015, 156, 1003-1007.
2. Kasai, Y.; Sakakibara, T.; Wang, Z.; Paholpak, P.; Kosuwon, W.; Oo, M. A comparison of chronic pain prevalence in Japan, Thailand, and Myanmar. *Pain Physician* 2013, 16, 603-608.
3. Inoue, S.; Kobayashi, F.; Nishihara, M.; Arai, Y. Chronic pain; Ikemoto, T.; Kawai, T.; Inoue, M.; Hasegawa, T.; Ushida, T. Chronic pain in the Japanese community - Prevalence, characteristics and impact on quality of life. *PLoS One* 2015, 10, doi:10.1371/journal.pone.0129262.
4. Simon, L.S. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2012, 26, 197-198, doi:10.3109/15360288.2012.678473.
5. Takura, T.; Ushida, T.; Kanchiku, T.; Ebata, N.; Fujii, K.; DiBonaventura, M. da C.; Taguchi, T. The societal burden of chronic pain in Japan: an internet survey. *J. Orthop. Sci.* 2015, 20, 750-760, doi:10.1007/s00776-015-0730-8.

6. Imai, R.; Imaoka, M.; Nakao, H.; Hida, M.; Tazaki, F.; Omizu, T.; Ishigaki, T.; Nakamura, M. Association between chronic pain and pre-frailty in Japanese community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020, 15, doi:10.1371/journal.pone.0236111.
7. Robins, M.T.; Heinricher, M.M.; Ryabinin, A.E. From Pleasure to Pain, and Back Again: The Intricate Relationship Between Alcohol and Nociception. *Alcohol Alcohol.* 2019, 54, 625–638, doi:10.1093/ALCALC/AGZ067.
8. Monforte, R.; Estruch, R.; Valls-Solé, J.; Nicolás, J.; Villalta, J.; Urbano-Marquez, A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism: a dose-related toxic effect of alcohol. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 45–51, doi:10.1001/ARCHNEUR.1995.00540250049012.
9. Brennan, P.L.; Schutte, K.K.; Moos, R.H. Pain and use of alcohol to manage pain: prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers. *Addiction* 2005, 100, 777–786, doi:10.1111/J.1360-0443.2005.01074.X.
10. Jarisch, R.; Wantke, F. Wine and headache. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996, 110, 7–12, doi:10.1159/000237304.
11. Boyer, J.; Bancel, E.; Perray, P.; Poudroux, P.; Balmes, J.; Bali, J. Effect of champagne compared to still white wine on peripheral neurotransmitter concentrations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2004, 74, 321–328, doi:10.1024/0300-9831.74.5.321.
12. Capito, E.S.; Lautenbacher, S.; Wolstein, J.; Horn-Hofmann, C. Effects of oral alcohol administration on heat pain threshold and ratings of supra-threshold stimuli. *Scand. J. Pain* 2020, 20, 623–634, doi:10.1515/SJPAIN-2019-0144.
13. Lovinger, D.M.; Roberto, M. Synaptic Effects Induced by Alcohol. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2013, 13, 31, doi:10.1007/7854\_2011\_143.
14. Lobo, I.A.; Harris, R.A. GABAA receptors and alcohol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008, 90, 90–94, doi:10.1016/J.PBB.2008.03.006.
15. Lasebikan, V.; Gureje, O. Lifetime and 7-day alcohol consumption in the elderly, prevalence and correlates: Reports from the Ibadan Study of Aging. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 2015, 44, 33–41.
16. Suzuki, K.; Tsujiguchi, H.; Miyagi, S.; Nguyen, T.T.T.; Hara, A.; Nakamura, H.; Shimizu, Y.; Hayashi, K.; Yamada, Y.; Nguyen, P.M.; et al. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chronic Pain: Effects of Drinking Habits. *J. Pain Res.* 2020, 13, 2987–2996, doi:10.2147/JPR.S277979.
17. Fishbain, D.; Cutler, R.; Rosomoff, H.; Rosomoff, R. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin. J. Pain* 1997, 13, 116–137, doi:10.1097/00002508-199706000-00006.
18. Korff, M. Von; Simon, G. The Relationship Between Pain and Depression. *Br. J. Psychiatry* 1996, 168, 101–108, doi:10.1192/S0007125000298474.
19. Valdés, M.; García, L.; Treserra, J.; de Pablo, J.; de Flores, T. Psychogenic chronic pain and depressive disorders: an empirical study. *J.*



- Affect. Disord. 1989, 16, 21–25, doi:10.1016/0165-0327(89)90050-5.
20. Lipton, R.I. The effect of moderate alcohol use on the relationship between stress and depression. *Am. J. Public Health* 1994, 84, 1913–1917, doi:10.2105/AJPH.84.12.1913.
  21. Nolen-Hoeksema, S.; Harrell, Z.A. Rumination, depression, and alcohol use: tests of gender differences. *J. Cogn. Psychother.* 2002, 16, 391–403, doi:10.1891/JCOP.16.4.391.52526.
  22. Brady, K.T.; Randall, C.L. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1999, 22, 241–252, doi:10.1016/S0193-953X(05)70074-5.
  23. Graham, K.; Massak, A.; Demers, A.; Rehm, J. Does the association between alcohol consumption and depression depend on how they are measured? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007, 31, 78–88, doi:10.1111/J.1530-0277.2006.00274.X.
  24. Burke, W.J.; Roccaforte, W.H.; Wengel, S.P. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-Item Form: <http://dx.doi.org/10.1177/089198879100400310> 2016, 4, 173–178, doi:10.1177/089198879100400310.
  25. Sugishita, K.; Sugishita, M.; Hemmi, I.; Asada, T.; Tanigawa, T. A validity and reliability study of the Japanese version of the Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15-J). <http://dx.doi.org/10.1080/07317115.2016.1199452> 2016, 40, 233–240, doi:10.1080/07317115.2016.1199452.
  26. Kobayashi, S.; Murakami, K.; Sasaki, S.; Okubo, H.; Hirota, N.; Notsu, A.; Fukui, M.; Date, C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr.* 2011, 14, 1200–1211, doi:10.1017/S1368980011000504.
  27. Kobayashi, S.; Honda, S.; Murakami, K.; Sasaki, S.; Okubo, H.; Hirota, N.; Notsu, A.; Fukui, M.; Date, C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J. Epidemiol.* 2012, 22, 151–159, doi:10.2188/jea.JE20110075.
  28. Baron, R.; Binder, A.; Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet. Neurol.* 2010, 9, 807–819, doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
  29. Finnerup, N.; Kuner, R.; Jensen, T. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol. Rev.* 2021, 101, 259–301, doi:10.1152/PHYSREV.00045.2019.
  30. Nijs, J.; Apeldoorn, A.; Hallegraef, H.; Clark, J.; Smeets, R.; Malfliet, A.; Girbes, E.; Kooning, M. De; Ickmans, K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician* 2015, 18, E333–E346.
  31. Smart, K.; Blake, C.; Staines, A.; Thacker, M.; Doody, C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 3 of 3: symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back ( $\pm$  leg) pain. *Man. Ther.* 2012, 17, 352–357, doi:10.1016/J.MATH.2012.03.002.
  32. Zhang, X.-C.; Strassman, A.M.; Burstein, R.; Levy, D. Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors

- by mast cell mediators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 322, 806–812, doi:10.1124/JPET.107.123745.
33. Fu, R.; Gregor, D.; Peng, Z.; Li, J.; Bekker, A.; Ye, J. Chronic intermittent voluntary alcohol drinking induces hyperalgesia in Sprague-Dawley rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2015, 7, 136.
34. Klauenberg, S.; Maier, C.; Assion, H.J.; Hoffmann, A.; Krumova, E.K.; Magerl, W.; Scherens, A.; Treede, R.D.; Juckel, G. Depression and changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism. *Pain* 2008, 140, 332–343, doi:10.1016/J.PAIN.2008.09.003.
35. Ossipov, M.H.; Dussor, G.O.; Porreca, F. Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 3779–3787, doi:10.1172/JCI43766.
36. Picavet, H.S.J.; Vlaeyen, J.W.S.; Schouten, J.S.A.G. Pain Catastrophizing and Kinesiophobia: Predictors of Chronic Low Back Pain. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 156, 1028–1034, doi:10.1093/AJE/KWF136.
37. Somers, T.J.; Keefe, F.J.; Pells, J.J.; Dixon, K.E.; Waters, S.J.; Riordan, P.A.; Blumenthal, J.A.; McKee, D.C.; LaCaille, L.; Tucker, J.M.; et al. Pain catastrophizing and pain-related fear in osteoarthritis patients: relationships to pain and disability. *J. Pain Symptom Manage.* 2009, 37, 863, doi:10.1016/J.JPAINSYMMAN.2008.05.009.
38. Maleki, N.; Oscar-Berman, M. Chronic pain in Relation to Depressive Disorders and Alcohol Abuse. *Brain Sci.* 2020, Vol. 10, Page 826 2020, 10, 826, doi:10.3390/BRAINSKI10110826.

表1. 参加者の特徴

	全体 (N = 2223)				p値 <sup>a</sup>
	男性 (n = 1007)		女性 (n = 1216)		
	平均 / n	SD/%	平均 / n	SD/%	
年齢, 年	68.78	8.41	69.65	9.36	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.41	2.97	22.64	3.23	0.079
うつ症状, n	350	34.76	396	32.57	0.276
アルコール摂取 (粗データ), g	19.85	25.09	2.02	6.30	<0.001
アルコール摂取 (密度法), %エネルギー	3.80	4.53	0.51	1.54	<0.001
非アルコール摂取者, n	325	32.27	908	74.67	<0.001
慢性疼痛					
いずれかの痛み, n	74	7.35	131	10.77	0.006
頭痛, n	0	–	4	0.329	0.089
首・肩・上肢痛, n	28	2.78	46	3.78	0.190
腰・膝痛, n	56	5.56	95	7.81	0.036
足痛, n	15	1.49	23	1.89	0.467

<sup>a</sup> 連続変数の検定にはStudentのt 検定を、カテゴリー変数の検定にはカイ二乗検定を使用。

表2. 男性におけるうつ症状の有無による比較

	非うつ症状群 ( <i>n</i> = 657)		うつ症状群 ( <i>n</i> = 350)		<i>p</i> 値 <sup>a</sup>
	平均 <i>ln</i>	<i>SD</i> /%	平均 <i>ln</i>	<i>SD</i> /%	
年齢, 年	68.55	7.84	69.21	9.38	0.260
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.53	2.84	23.19	3.18	0.089
アルコール摂取 (粗データ), g	20.89	24.84	17.90	25.47	0.075
アルコール摂取 (密度法), %エネルギー	3.95	4.38	3.53	4.79	0.175
非アルコール摂取者, <i>n</i>	190	28.92	135	38.57	<b>0.002</b>
慢性疼痛					
いずれかの痛み, <i>n</i>	39	5.94	35	10.00	<b>0.019</b>
頭痛, <i>n</i>	0	-	0	-	-
首・肩・上肢痛, <i>n</i>	15	2.28	13	3.71	0.188
腰・膝痛, <i>n</i>	27	4.11	29	8.29	<b>0.006</b>
足痛, <i>n</i>	7	1.07	8	2.29	0.128

<sup>a</sup> 連続変数の検定にはStudentの*t* 検定を、カテゴリ変数の検定にはカイ二乗検定を使用。

表3. 男性における慢性疼痛の有無による比較

	非慢性疼痛群 (いずれかの部位) ( <i>n</i> = 933)		慢性疼痛群 (いずれかの部位) ( <i>n</i> = 74)		<i>p</i> 値 <sup>a</sup>
	平均 <i>ln</i>	<i>SD</i> /%	平均 <i>ln</i>	<i>SD</i> /%	
年齢, 年	68.60	8.28	71.03	9.73	<b>0.040</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.36	2.96	24.02	3.03	0.076
うつ症状, <i>n</i>	315	33.76	35	47.30	<b>0.019</b>
アルコール摂取 (粗データ), g	19.73	25.04	21.39	25.76	0.594
アルコール摂取 (密度法), %エネルギー	3.75	4.44	4.38	5.52	0.347
非アルコール摂取者, <i>n</i>	302	32.37	23	31.08	0.820
慢性疼痛					
頭痛, <i>n</i>	0	-	0	-	-
首・肩・上肢痛, <i>n</i>	0	-	28	37.84	-
腰・膝痛, <i>n</i>	0	-	56	75.68	-
足痛, <i>n</i>	0	-	15	20.27	-

<sup>a</sup> 連続変数の検定にはStudentの*t* 検定を、カテゴリ変数の検定にはカイ二乗検定を使用。

表4. 男性でのアルコール摂取(密度法)に対するうつ症状と慢性疼痛の交互作用

		非CP群(いずれかの部位) (n = 933)		CP群(いずれかの部位) (n = 74)		p値 <sup>a</sup>		
		平均 (95%CI)	n	平均 (95%CI)	n	DS	CP	DS ↑ CP
頭痛	NDS	3.87 (3.53, 4.21)	657	- (-, -)	0	0.503	-	-
	DS	3.67 (3.20, 4.14)	350	- (-, -)	0			
首・肩・上肢痛	NDS	3.85 (3.51, 4.20)	642	4.59 (2.37, 6.81)	15	0.727	0.448	0.912
	DS	3.65 (3.18, 4.13)	337	4.20 (1.81, 6.59)	13			
腰・膝痛	NDS	3.81 (3.47, 4.16)	630	5.18 (3.51, 6.86)	27	<b>0.043</b>	0.75	0.053
	DS	3.75 (3.27, 4.24)	321	2.77 (1.17, 4.37)	29			
足通	NDS	3.85 (3.51, 4.19)	650	5.43 (2.16, 8.69)	7	0.102	0.886	0.129
	DS	3.72 (3.24, 4.19)	342	1.81 (-1.23, 4.86)	8			

a 共分散分析。共変量をBMI、年齢、独居、教育期間、運動・趣味、喫煙歴、糖尿病治療、高脂血症治療、高血圧症治療で調整。略語：CP, 慢性疼痛; NDS, 非うつ症状; DS, うつ症状。

表5. 男性におけるうつ症状で層別化したアルコール摂取に対する慢性疼痛のオッズ比 (ロジスティック回帰分析)

		オッズ比	95%信頼区間 (下限 上限)		p値
			うつ症状群 (n = 350)	アルコール摂取(密度法)	
非うつ症状群 (n = 657)	アルコール摂取(密度法)	1.090	1.018	1.167	<b>0.013</b>

共変量をBMI、年齢、独居教育期間、運動・趣味(なし)、喫煙歴、糖尿病治療、高脂血症治療、高血圧症治療で調整。従属変数は慢性疼痛。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kim-Oanh Pham, Akinori Hara, Hiromasa Tsujiguchi, Keita Suzuki, Fumihiko Suzuki, Sakae Miyagi, Takayuki Kannon, Takehiro Sato, Kazuyoshi

Hosomichi, Hirohito Tsuboi, Thao Thi Thu Nguyen, Yukari Shimizu, Yasuhiro Kambayashi, Masaharu Nakamura, Chie Takazawa, Haruki Nakamura, Toshio Hamagishi, Aki Shibata, Tadashi Konoshita, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Association between vitamin intake and chronic kidney disease according to a variant located upstream of the PTGS1 gene: A cross-sectional analysis of Shika

- study. *Nutrients* 14(10) 2082 2022年5月 査読有り
2. Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Oanh Kim Pham, Sakae Miyagi, Thao Thi Thu Nguyen, Haruki Nakamura, Fumihiko Suzuki, Tomoko Kasahara, Yukari Shimizu, Yohei Yamada, Yasuhiro Kambayashi, Hirohito Tsuboi, Takehiro Sato, Takayuki Kannon, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Tajima, Toshinari Takamura, Hiroyuki Nakamura. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, CDX2 polymorphism in promoter region of vitamin D receptor gene, and chronic pain in rural Japanese residents. *Journal of Pain Research* 15 1475-1485 2022年5月 査読有り
3. Fumika Oku, Akinori Hara, Hiromasa Tsujiguchi, Keita Suzuki, Kim-Oanh Pham, Fumihiko Suzuki, Sakae Miyagi, Masaharu Nakamura, Chie Takazawa, Kuniko Sato, Toru Yanagisawa, Takayuki Kannon, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Association between dietary fat intake and hyperuricemia in men with chronic kidney disease. *Nutrients* 14(13) 2637-2637 2022年6月 査読有り
4. Atsushi Asai, Fumihiko Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Takayuki Kannon, Keita Suzuki, Masaharu Nakamura, Yukari Shimizu, Thao Thi Thu Nguyen, Kim Oanh Pham, Tomoko Kasahara, Shingo Nakai, Koichiro Hayashi, Aki Shibata, Takashi Amatsu, Tadashi Konoshita, Yasuhiro Kambayashi, Hirohito Tsuboi, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Relationship between fatty acid intake and chronic neck/shoulder/upper limb pain without elevated CRP in a Japanese population: A cross-sectional analysis of the Shika study. *Journal of Nutritional Science* 11 e38 2022年6月 査読有り
5. Kim-Oanh Pham, Akinori Hara, Jiaye Zhao, Keita Suzuki, Atsushi Matsuki, Yayoi Inomata, Hiroshi Matsuzaki, Hiroshi Odajima, Kazuichi Hayakawa, Hiroyuki Nakamura. Different Transport Behaviors between Asian Dust and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Urban Areas: Monitoring in Fukuoka and Kanazawa, Japan. *Applied Sciences* 12(11) 5404-5404 2022年5月26日 査読有り
6. Ayako Yoshino, Akinori Takami, Atsushi Shimizu, Kei Sato, Kazuichi Hayakawa, Ning Tang, Kim-Oanh Pham, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura, Hiroshi Odajima. Analysis of Chemical Components of Fine Particulate Matter Observed at Fukuoka, Japan, in Spring 2020 and Their Transport Paths. *Applied Sciences* 12(22) 11400-11400 2022年11月10日 査読有り
7. Hiroshi Odajima, Hiroshi Matsuzaki, Yuko Akamine, Kaoru Kojima, Yoko Murakami, Ayako Yoshino, Akinori Takami, Kazuichi Hayakawa, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura. Efficacy of Mask Wearing in Preventing the Deleterious Health Effects of the Ionic Components of PM2.5-Possibility Seen in Allergic Patients. *Applied Sciences* 12(21) 11185-11185 2022年11月4日 査読有り
8. Yuna Miyajima, Shigehiro Karashima, Kazuhiro Ogai, Kouki Taniguchi, Kohei Ogura, Masaki Kawakami, Hidetaka

- Nambo, Mitsuhiro Kometani, Daisuke Aono, Masashi Demura, Takashi Yoneda, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura, Shigefumi Okamoto. Impact of gut microbiome on dyslipidemia in Japanese adults: Assessment of the Shikamachi super preventive health examination results for causal inference. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12(3) 145-153 2022年9月2日 査読有り
9. Kuniko Sato, Fumihiko Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Takayuki Kannon, Sakae Miyagi, Keita Suzuki, Masaharu Nakamura, Chie Takazawa, Aki Shibata, Hirohito Tsuboi, Yukari Shimizu, Thao Thi Thu Nguyen, Tadashi Konoshita, Yasuki Ono, Koichi Hayashi, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Relationship between vitamin intake and resilience based on sex in middle-aged and older Japanese adults: Results of the Shika study. *Nutrients* 14(23) 5042-5042 2022年11月 査読有り
10. Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Thao Thi Thu Nguyen, Yasuhiro Kambayashi, Yukari Shimizu, Fumihiko Suzuki, Chie Takazawa, Masaharu Nakamura, Hirohito Tsuboi, Takayuki Kannon, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Bone strength of the calcaneus is associated with dietary calcium intake in older Japanese men, but not women. *Nutrients* 14(24) 5225-5225 2022年12月 査読有り
11. Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura, Kazuhiko Kotani, Mitsuhiro Noda, Hajime Yamakage, Noriko Satoh-Asahara, Toshinari Takamura. Cystatin C-based eGFR predicts cardiovascular disease in patients with overweight/obesity and hyperglycemia. *Obesity Science and Practice* 9(1) 4-14 2022年7月 査読有り
12. Hirohito Tsuboi, Masahiro Matsunaga, Hiromasa Tsujiguchi, Takayuki Kannon, Kazuyoshi Hosomichi, Takehiro Sato, Atsushi Tajima, Naoko Yoshida, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura. Elevated ratio of serum anandamide to arachidonic acid intake in community-dwelling women with high depressive symptoms. *Neuroendocrinology letters* 43(3) 145-153 2022年9月16日 査読有り
13. Akinori Hara, Hiroshi Odajima, Hiroshi Matsuzaki, Masaki Fujimura, Tomoko Toma, Taizo Wada, Noriyuki Ohkura, JiaYe Zhao, Kim-Oanh Pham, Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Takami, Kazuichi Hayakawa, Hiroyuki Nakamura. Association between cough and ambient polycyclic aromatic hydrocarbons in patients with chronic cough: an observational study in two regions of Japan. *Applied Sciences* 2022年 査読有り
14. Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Kim Oanh Pham, Keita Suzuki, Thao Thi Thu Nguyen, Yasuki Ono, Yasuhiro Kambayashi, Yukari Shimizu, Haruki Nakamura, Fumihiko Suzuki, Aki Shibata, Koichi Hayashi, Hirohito Tsuboi, Hiroyuki Nakamura. Prospective relationship between autistic traits and nutrient intakes among Japanese children: Results of the Shika study. *Autism*. 2023 Feb;27(2):389-401. doi: 10.1177/13623613221097487. Epub 2022

Jun 2. 査読あり

15. Sara Kress, Akinori Hara, Claudia Wigmann, Takehiro Sato, Keita Suzuki, Kim-Oanh Pham, Qi Zhao, Ashtyn Areal, Atsushi Tajima, Holger Schwender, Hiroyuki Nakamura, Tamara Schikowski. The Role of Polygenic Susceptibility on Air Pollution-Associated Asthma between German and Japanese Elderly Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(16) 9869-9869 2022年8月10日 査読有り

16. Kuniko Sato, Hiromasa Tsujiguchi, Fumihiko Suzuki, Akinori Hara, Takayuki Kannon, Go Muto, Daisuke Hori, Sakae Miyagi, Keita Suzuki, Masaharu Nakamura, Chie Takazawa, Tomoko Kasahara, Hirohito Tsuboi, Mie Matsui, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Relationship between Social Capital and Depressive Symptoms: Differences According to Resilience and Gender in the Shika Study. *Journal of Affective Disorders Reports* 100421-100421 2022年8月 査読有り

17. Yumie Takeshita, Masao Honda, Kenichi Harada, Yuki Kita, Noboru Takata, Hiromasa Tsujiguchi, Takeo Tanaka, Hisanori Goto, Yujiro Nakano, Noriho Iida, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes care* 45(9) 2064-2075 2022年9月1日 査読有り

18. Masato Honda, Kazuichi Hayakawa, Lulu Zhang, Ning Tang, Hiroyuki Nakamura. Seasonal Variability and Risk Assessment of Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Hydroxylated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Kanazawa, Japan. *Applied Sciences* 12(19) 9469-9469 2022年9月21日 査読有り

19. Hiroshi Odajima, Hiroshi Matsuzaki, Yuko Akamine, Kaoru Kojima, Yoko Murakami, Ayako Yoshino, Akinori Takami, Kazuichi Hayakawa, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura. The Ionic Component of PM2.5 May Be Associated with Respiratory Symptoms and Peak Expiratory Flow Rate. *Applied Sciences* 12(19) 10082-10082 2022年10月7日 査読有り

20. Toru Yanagisawa, Fumihiko Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Takayuki Kannon, Keita Suzuki, Yukari Shimizu, Thao Thi Thu Nguyen, Fumika Oku, Kuniko Sato, Masaharu Nakamura, Koichiro Hayashi, Aki Shibata, Tadashi Konoshita, Yasuhiro Kambayashi, Hirohito Tsuboi, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Hypertension and Low Body Weight Are Associated with Depressive Symptoms Only in Females: Findings from the Shika Study. *Behavioral Sciences* 12(11) 413-413 2022年10月27日 査読有り

21. Azumi Ishizaki, Xiuqiong Bi, Quynh Thi Nguyen, Tomomi Maeno, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura, Sanae Kuramoto, Koichi Nishi, Hiroyasu Ooe, Hiroshi Ichimura. Neutralizing-antibody response to SARS-CoV-2 for 12 months after the COVID-19 workplace outbreaks in

- Japan.PLOS ONE 17(8) e0273712-  
e0273712 2022年8月30日 査読有り
22. Kotaro Hatta, Chie Usui, Hiroyuki Nakamura. Acceptability of transdermal antipsychotic patches by patients who refuse oral medication and their effectiveness in preventing recurrence of delirium: a retrospective observational study. *International Clinical Psychopharmacology* Publish Ahead of Print 2022年8月12日 査読有り
23. Jiaye Zhao, Akinori Hara, Kazuichi Hayakawa, Kim-Oanh Pham, Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Hiroshi Matsuzaki, Hiroshi Odajima, Akinori Takami, Hiroyuki Nakamura. Longitudinal Study on the Association between Ambient Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nasal Symptoms in Adult Japanese. *Applied Sciences* 12(24) 12544-12544 2022年12月7日 査読有り
24. Zannatun Nayema, Takehiro Sato, Takayuki Kannon, Hiromasa Tsujiguchi, Kazuyoshi Hosomichi, Hiroyuki Nakamura, Atsushi Tajima. Genetic factors associated with serum amylase in a Japanese population: combined analysis of copy-number and single-nucleotide variants. *Journal of Human Genetics* 2023年1月4日 査読有り
25. Moeko Noguchi-Shinohara, Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Junji Komatsu, Kazuo Iwasa, Mai Horimoto, Hiroyuki Nakamura, Masahito Yamada, Kenjiro Ono. Effects of Melissa officinalis Extract Containing Rosmarinic Acid on Cognition in Older Adults Without Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 91(2) 805-814 2022年12月7日 査読有り
26. Shinobu Fukushima, Fumihiko Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Takayuki Kannon, Keita Suzuki, Yukari Shimizu, Thao Thi Thu Nguyen, Toru Yanagisawa, Fumika Oku, Kuniko Sato, Masaharu Nakamura, Koichiro Hayashi, Aki Shibata, Tadashi Konoshita, Yasuhiro Kambayashi, Hirohito Tsuboi, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Relationships among Depressive Symptoms, Body Weight, and Chronic Pain: A Cross-Sectional Analysis of the Shika Study. *Behavioral Sciences* 13(2) 86-86 2023年1月20日 査読有り
27. Shingo Nakai, Fumihiko Suzuki, Shigefumi Okamoto, Sakae Miyagi, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Thao Thi Thu Nguyen, Yukari Shimizu, Koichiro Hayashi, Keita Suzuki, Tomoko Kasahara, Masaharu Nakamura, Chie Takazawa, Takayuki Kannon, Atsushi Tajima, Hirohito Tsuboi, Noriyoshi Ogino, Tadashi Konoshita, Toshinari Takamura, Hiroyuki Nakamura. Association between Bone Mineral Density and Oral Frailty on Renal Function: Findings from the Shika Study. *Healthcare* 11(3) 314-314 2023年1月20日 査読有り
28. Aya Ogawa, Hiromasa Tsujiguchi, Masaharu Nakamura, Koichi Hayashi, Akinori Hara, Keita Suzuki, Sakae Miyagi, Takayuki Kannon, Chie Takazawa, Jiaye Zhao, Yasuhiro Kambayashi, Yukari Shimizu, Aki Shibata, Tadashi Konoshita, Fumihiko Suzuki, Hirohito Tsuboi, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura. Higher Intake



of Vegetable Protein and Lower Intake of Animal Fats Reduce the Incidence of Diabetes in Non-Drinking Males: A Prospective Epidemiological Analysis of the Shika Study. *Nutrients* 15(4) 1040-1040 2023年2月19日 査読有り

## 2. 学会発表

Sara Kress, Akinori Hara, Claudia Wigmann, Keita Suzuki, Qi Zhao, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura, Tamara Schikowski :The role of polygenic susceptibility on air pollution-associated asthma between Caucasian and Asian elderly women, 34th Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Date: September 18-21, 2022, Country: Greece, City: Athens

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

特に記載すべきものなし

### 2. 実用新案登録

特に記載すべきものなし

### 3. その他

特に記載すべきものなし