

令和5年度厚生労働省科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発
と応用のための研究(23FA1006)」
2023年度分担研究報告書

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

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

神戸研究の追跡調査の経過を図 1 に示し

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

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

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

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

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

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

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

C. 研究結果

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

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

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

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

2. 鶴岡メタボロームコホート研究

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

参考文献

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

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図1. 神戸研究における追跡調査

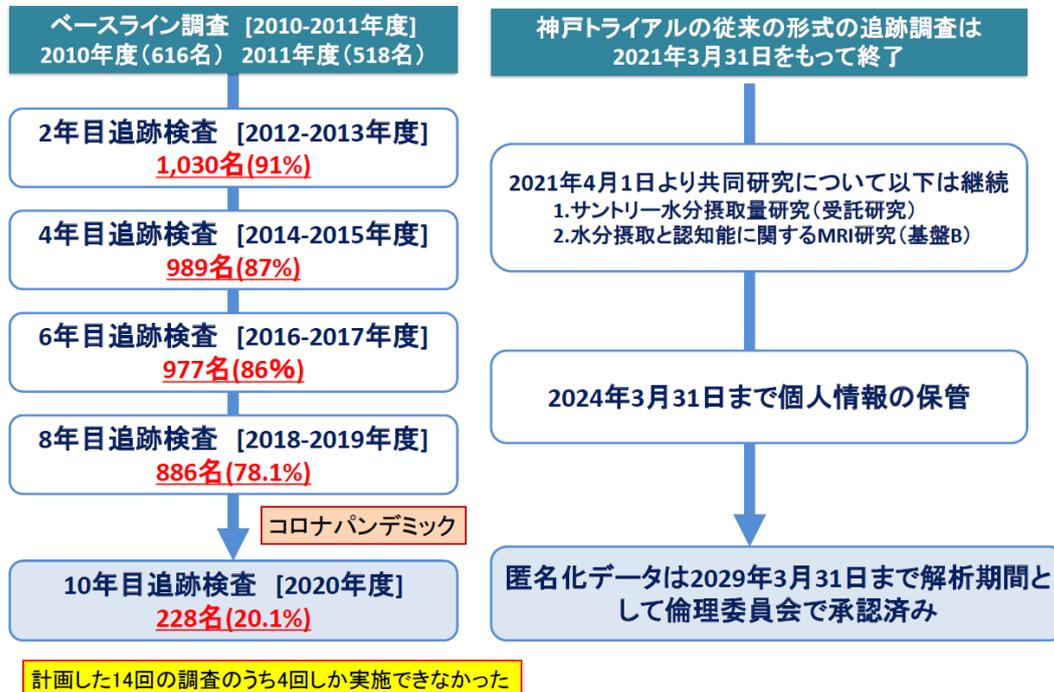


図2. 神戸研究NEXT フロー

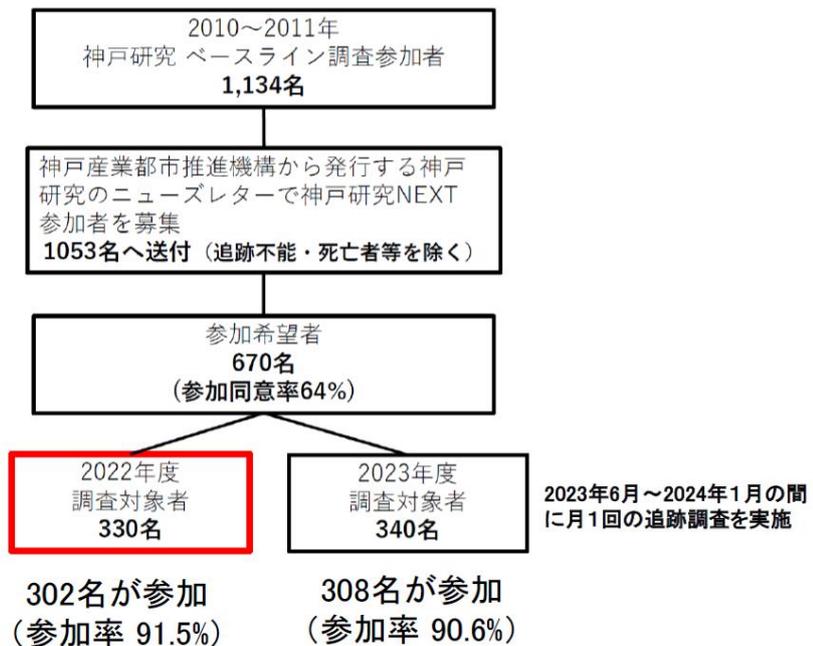


図3. 鶴岡メタボロームコホート研究における循環器病の発症調査方法

