

---

脳卒中・心筋梗塞及び悪性新生物の遺伝子を含む

発症要因解明を目的としたコホート研究

---

17390186

平成 17 年度～平成 19 年度科学研究費補助金

(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

平成 21 年 3 月 15 日

研究代表者 喜 多 義 邦

滋賀医科大学医学部助教

滋賀医科大学附属図書館



2008022438

<はしがき>

この報告書は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (B)「脳卒中・心筋梗塞及び悪性新生物の遺伝子を含む発症要因解明を目的としたコホート研究」(平成 17 年～平成 19 年度、課題番号:17390186)の研究成果をまとめたものである。

#### 【研究の背景】

わが国の脳卒中の死亡率は 1965 年以降減少してはいるが、単独の疾患としては依然として死亡率の最も高い疾患であることには変わりがない。また、急性心筋梗塞については、わが国の食生活が欧米化していることを反映し、その死亡率が増加する恐れのあることがすでに指摘されている。わが国における最大の死因である悪性新生物については、近年、食生活を含む生活環境の変化に伴って、悪性新生物内の疾病構造が大きく変化しており、循環器疾患および悪性新生物相互の関連性を考慮した発症および死亡要因の解明が必要と考えた。また、最近の遺伝子多型に関する研究から、悪性新生物だけでなく循環器疾患の発症にも遺伝子多型が関与している可能性のあることが示されており、生活・環境要因、理学的・生化学的要因だけでなく、遺伝的要因を含んだ総合的な生活習慣病の発症および死亡の危険度評価を行う必要があると考えた。これらの課題を解明するため、われわれは循環器疾患だけでなく悪性新生物を含む生活習慣病全体の発症および死亡を対象に暴露要因として遺伝子多型を含む危険度評価を目的としたコホート研究を実施することとした。

#### 【達成目標】

本研究の具体的な達成目標は以下の 3 点であるが、コホート集団の形成 (ベースライン調査の実施)に要する時間等を考慮したとき、本課題で承認された研究期間内での達成は難しい。しかしながら、本研究の目的および本研究にかかわる多くの人々の熱意、とりわけ 6000 人以上の研究協力者 (コホート対象者) からわれわれに託された研究を完結する責任研究期間終了後も引き続きこれらの目標を達成すべく調査研究を継続しなければならない。研究期間が終了して 1 年を経過した現在も本研究の目標を達成すべく調査及び研究を継続している。

- 1) 脳卒中、心筋梗塞および悪性新生物の悉皆的な発症登録からこれらの疾患の地域における罹患実態を明らかにする。なお、脳卒中については病型別に示し、悪性新生物については部位別に示す。
- 2) 脳卒中、心筋梗塞および悪性新生物の発症および死亡に及ぼす生活環境要因、理学・生化学的要因および遺伝子多型要因の影響を明らかにする目的で、地域住民に実施される老人保健法基本健診受診者を対象としたコホートを準備する。
- 3) 上記のコホートにおいて、生活習慣病の発症に寄与すると考えられる新たな生化学・理学的要因および遺伝子要因について、コホート内ケース・コントロール研究の手法を用いて検討する。

本研究の実施に当たり多大な協力を頂いた滋賀県高島市、高島市医師会、医療法人マキノ病院、財団法人近江愛隣園今津病院、公立高島総合病院、日本赤十字社大津赤十字病院、滋賀県立成人病センター、滋賀県高島保健所、施設を以下に示し、感謝いたします。

研究組織

- 研究代表者 : 喜多義邦 (滋賀医科大学医学部助手)  
 研究分担者 : 上島弘嗣 (滋賀医科大学医学部教授)  
 研究分担者 : 中村保幸 (京都女子大学家政学部教授)  
 研究分担者 : 岡村智教 (国立循環器病センター・予防検診部部长)

交付決定額 (配分額)

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	5,800,000	0	5,800,000
平成18年度	3,100,000	0	3,100,000
平成19年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
総計	13,400,000	1,350,000	14,750,000

研究発表

(1) 雑誌論文

- 1) Dodge HH, Kita Y, Takechi H, Hayakawa T, Ganguli M, Ueshima H. Healthy cognitive aging and leisure activities among the oldest old in Japan: Takashima Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (査読あり) .63(11):1193-1200, 2008.
- 2) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. Seasonal Pattern of incidence and case fatality of acute myocardial infarction in Japanese population (from the Takashima AMI Registry, 1988-2003). *Am J Cardiol* (査読あり) . 102(10): 1307-1311, 2008.
- 3) Matsui K, Lie RK, Kita Y, Ueshima H. Ethics of future disclosure of individual risk information in a genetic cohort study: a survey of donor preferences. *J Epidemiol* (査読あり) . 18(5):217-224, 2008.
- 4) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* (査読あり) . 167(11):1358-1364, 2008.
- 5) Turin TC, Kita Y, Murakami Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors; Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001. *Stroke* (査読あり) . 39(3):745-752, 2008.
- 6) Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Tanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H. High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet* (査読あり)

あり) . 17(4):617-627, 2007.

- 7)Kita Y, Turin TC, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. The Takashima stroke registry (1988-present) (査読あり) . Int J Stroke. 2(2):129-132, 2007.
- 8)Matsui K, Lie RK, Kita Y. Two Methods of obtaining informed consent in a genetic epidemiological study: Effect on understanding. J Empirical Res on Hum Res Ethnic. 39-48, 2007.
- 9)Turin TC, Kita Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama N, Nakamura Y, Ueshima H. Registration and surveillance of acute myocardial infarction in Japan: monitoring an entire community by the Takashima AMI Registry: system and design. Circ J. (査読あり). 71(10): 1617-1621, 2007.
- 10)Kanda H, Kita Y, Okamura T, Kadowaki T, Yoshida Y, Nakamura Y, Ueshima H. What factors are associated with high plasma B-type natriuretic peptide levels in a general Japanese population? J Hum Hypertens (査読あり) . 19(2):165-172, 2005.
- 11)Matsui K, Kita Y, Ueshima H. Informed consent, participation in, and withdrawal from a population based cohort study involving genetic analysis. J Med Ethics (査読あり) . 31:385-392, 2005.
- 12)松井健志、喜多義邦.ゲノムコホート研究における個別遺伝子解析結果の原則「非」開示に関する考察(解説) .生命倫理(査読なし) .15(1):210-217,2005.

## (2) 学会発表

- 1) 高嶋直敬、Turin TC、喜多義邦、中村保幸、三浦克之、上島弘嗣、一般地域住民におけるPWVと高感度CRPの関連性; Takashima Cohort Study、第31回日本高血圧学会総会、抄録集 pp309、2008年。
- 2) 喜多義邦、循環器疾患登録からみた予防の視点、第43回日本循環器病予防学会シンポジウム、抄録集 pp40、2007年。
- 3) 喜多義邦、上島弘嗣、日本人の脳卒中・虚血性心疾患の動向と将来予測; 地域での脳卒中・心筋梗塞罹患率の推移、第38回日本動脈硬化学会総会シンポジウム、抄録集 pp119、2006年。

## (3) 図 書

- 1)喜多義邦. 発症登録からみた罹患率の動向、NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス 上島弘嗣 編著. 日本医事新報社. 2008年. 東京.

## (4) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

- 1) 出願名称: 高血圧感受性遺伝子群の同定 特願 2008-040208  
発明者 : 上島弘嗣、喜多義邦、中村保幸  
出願日 : 平成 20 年 2 月 21 日

# 1. 研究計画の概要

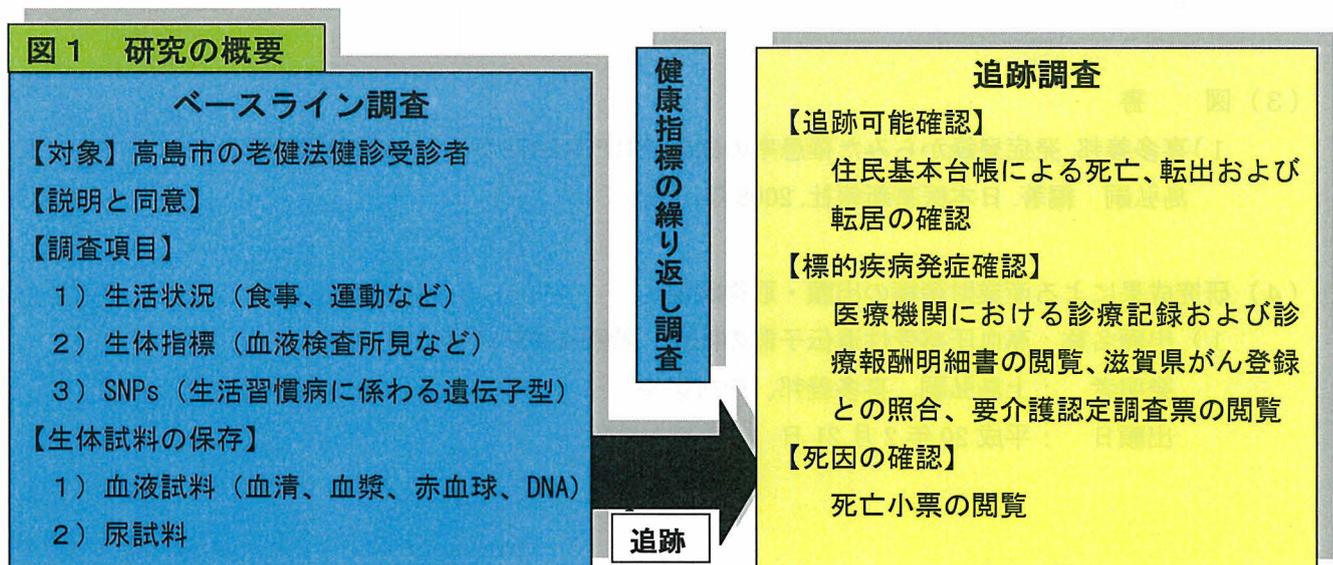
本研究を「滋賀県における生活習慣病の発症要因に関するコホート研究」(Cohort study for a risk factors of cerebro-cardiovascular diseases and cancer in Shiga: Takashima Study) とする。本研究は、本研究計画に基づき、滋賀県高島市との研究協力・合同事業として同市地域住民を研究対象者として実施する、生活習慣病(循環器疾患、糖尿病、高齢者認知症、悪性新生物など：詳細は p.7:2-2 を参照)の危険要因の分析とこれら疾患の発症前診断法の開発を目的とする疫学コホート研究である。

研究協力者の基準、質問票調査の内容、血液検体採取方法、追跡方法は本研究計画書および各実施手順書に従って実施する。

また、本研究は、1) 公益信託日本動脈硬化予防研究基金(運営委員長：矢崎義雄)による国内共同研究「統合研究：JALS(Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study)；委員長 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門教授 上島弘嗣」および統合研究の中で実施する文部科学省特定領域研究「ポスト・ミレニアム研究としての高血圧に関連する遺伝要因の探索(仮題)」(主任研究者：愛媛大学医学部老年医学講座教授 三木哲郎)と共同研究を実施するとともに、2) 文部科学省特定領域研究「分子疫学コホート研究の支援に関する研究」班による「日本多施設共同コホート研究：J-MICC 研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study)」(主任研究者：名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学教授 浜島信之)と共同研究を実施し、全国的な規模で研究を行うことにより、より詳細な危険因子の把握を行う。なお、「統合研究：JALS」(但し「ポスト・ミレニアム研究としての高血圧に関連する遺伝要因の探索(仮題)」主任研究者：三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座教授、を含む)は主に循環器疾患の危険要因の検討を、また「日本多施設共同コホート研究：J-MICC 研究」は主に悪性新生物の危険要因と発症前診断に関する研究を任務としている。

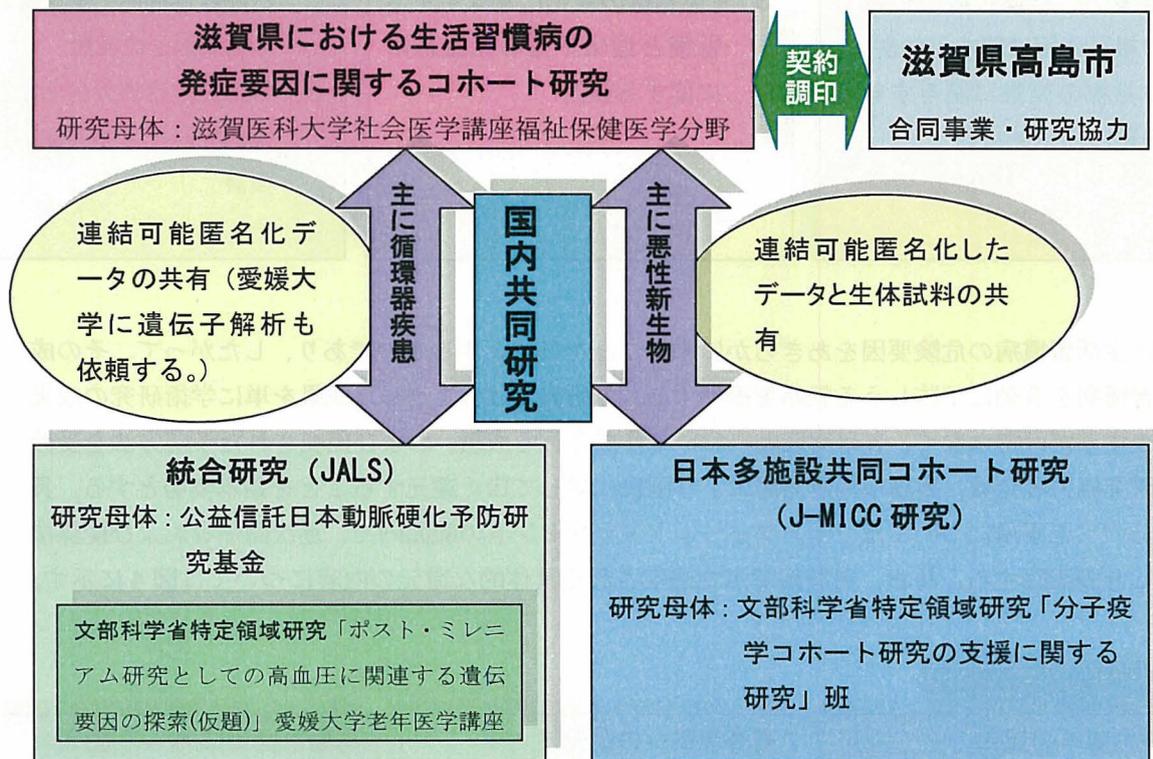
本研究は、研究の開始から追跡までのすべての実務において調査対象地域である滋賀県高島市の協力無くして実施することは不可能である。したがって、本研究の計画段階から高島市担当部局と協議し、最終的に高島市と本研究の統括研究者との間で、研究協力・合同事業に関する正式な契約を交わした上で実施する。

本研究は、図1に示すように、ベースライン調査を出発として、約3年～5年に1回の再調査を経て追跡を行うものである。



ベースライン調査は、高島市住民で老人保健法基本健診受診者のうち研究に対する同意が得られたものを対象として、生活習慣、生体指標、生体試料（血清・血漿・赤血球成分、遺伝子試料、尿試料）を収集する。再調査も遺伝子試料を除いて同様の調査を行う。追跡は、研究協力者の生存、死亡、転出および転居を把握するとともに、本研究の標的疾患である脳卒中、心筋梗塞、突然死、心不全、糖尿病、腎疾患、高齢者認知症、悪性新生物全般の発症および死亡を把握する。

図2 研究組織



### 1-1. 目的

環境要因は遺伝的背景と密接に関連しながら生体に変化を引き起こし、疾病の発症に影響を及ぼす。本研究は、こうした環境要因（生活状況、生体指標など）と遺伝的背景（遺伝子型）をあらかじめ測定し、その後発生する生活習慣病の発症と死亡とを関連付け、疾病発症の危険要因を探索的に明らかにし、さらに日常生活動作能力、認知力、介護度とも関連付けることによって、生活習慣病の予防対策、身体機能や認知機能の低下予防に必要な戦略とその根拠を提供することを主たる目的とする。

また、本研究では、疾病発症前の生体試料を保存することを計画している。このことによって、標的疾患の罹患に先行して変動する生体指標を探索的に検討することが可能となり、発症前診断の開発を目的とした研究も併せて実施する。

**図3 研究の成果**

**【ベースライン調査成績】**

- 1) 生活習慣と生体指標との相互作用に関する検討
- 2) 遺伝子型と生体指標の相互作用に関する検討
- 3) 生活習慣、生体指標と遺伝子型の相互作用に関する検討
- 4) 生体指標の変動に關与する遺伝子型の探索的検討

**【健康指標の再調査】**

- 1) 生活習慣の変化が生体指標に及ぼす影響
- 2) 生体指標に変化をもたらす遺伝子型の探索的検討
- 3) 生体指標の変化に及ぼす生活習慣と遺伝子型の相互作用に関する検討

**【追跡研究】**

- 1) 循環器疾患・悪性新生物の発症・死亡の危険因子の検討
- 2) その他の生活習慣病(糖尿病、高齢者認知症など)の発症・死亡と身体機能・認知機能低下の危険因子の検討
- 3) 早期発症症例の生体指標の探索的検討による発症前診断の検討

本研究は生活習慣病の危険要因をあきらかにすることを目的とするものであり、したがって、その成果は生活習慣病を有効に予防しうる戦略を提供する。本研究では、こうした成果を単に学術研究の成果として公表するだけでなく、各研究段階において作成される成績、および開発された予防方法を受診者全員、研究協力者全員、高島市関連部局および国民に対して広く還元することを基本姿勢とする。具体的な還元すべき事項については、インフォームド・コンセントの範囲内で、逐次関係者および関係機関と協議し計画実行する。なお、現計画時点で想定される具体的な還元の内容については図4に示す。

**図4 成果の還元**

**研究協力者への還元**

- 1) 血液生化学検査成績の返却 (HbA1c、hsCRP、BNP など)
- 2) 理学所見の返却 (ABI、腹囲 など)
- 3) 上記を組み合わせた現時点で明らかにされている循環器疾患のリスク評価の提示
- 4) 高リスク者に対する健康教育の実施

**高島市民への還元**

- 1) ベースライン調査成績を用いた高島市民の健康度の評価
- 2) 生活習慣病の新たな危険要因の公表
- 3) 生活習慣病に関する知識の周知
- 4) 生活習慣病を予防するための知識の周知

**高島市担当部局への還元**

- 1) ベースライン調査成績を用いた地区診断の提示
- 2) 地区診断技術に関する知識の提供
- 3) 生活習慣病に関する知識の提供
- 4) 生活習慣病予防の健康教育の方法論の提供
- 5) 公衆衛生施策立案と実施に対する助言と協力

1-2. 研究協力者

滋賀県高島市に在住し、同市が実施する老人保健法基本健診を受診し、かつ、「滋賀県における生活

習慣病の発症要因に関するコホート研究説明書」により本研究の主旨、方法、利益と不利益を理解した上で、本研究で使用される「滋賀県における生活習慣病の発症要因に関するコホート研究同意確認文書」に自筆をもって参加の意思を表明した受診者を本研究の研究協力者とする。

### 1-3. ベースライン調査

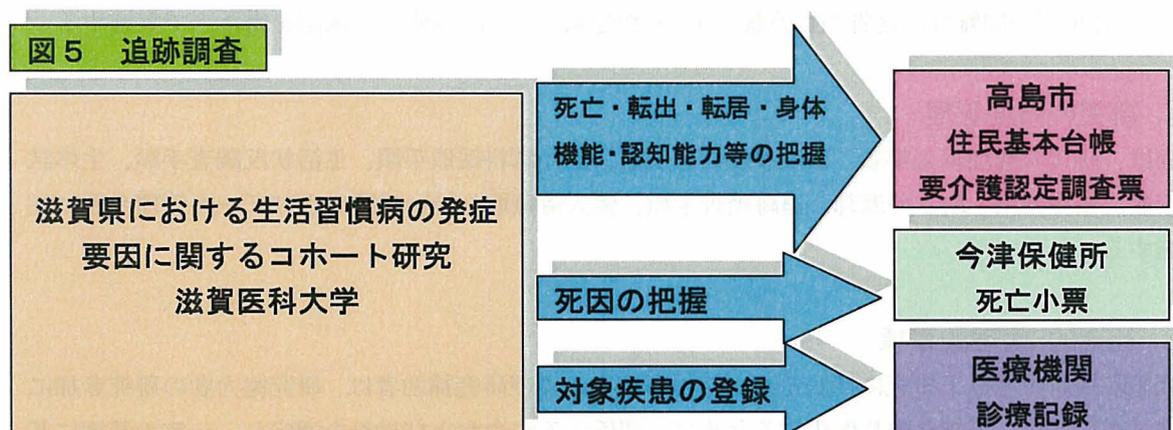
ベースライン調査では、生活習慣および健康状態に関する自記式質問票調査と血液検査、尿検査、理学検査を行う。質問票調査の概要および血液検査、尿検査、理学検査の概要は後述する。また、同時に、将来の新規検査および遺伝子型の探索的測定を想定して保存用血液を採取し、血清、血漿、DNA 採取用バフィーコート、赤血球に分離した上で保存する。生体試料の分離分注の方法に関する詳細は「生体試料収集・処理・保管手順書」にしたがって行う。また、保存期間については後述する。

### 1-4. 繰り返し調査

生活歴の変化および生体指標の変化を調べるために、ベースライン調査から約3年～5年の間隔で、ベースライン調査時と同一の質問紙調査および検査を複数回実施する。但し、遺伝子解析用試料の採取は行わない。また、繰り返し調査については、ベースライン調査時に説明し、同意を得るが、繰り返し調査に際しては再度、本研究の説明を行い同意を得ることとする。なお、繰り返し調査に際して本研究の枠内で新たな調査項目もしくは研究項目が追加された場合には、統括研究者、主任研究者および高島市担当部局とあらかじめ協議し合意が得られた項目について、滋賀医科大学倫理委員会に追加研究として申請した上で調査を実施する。

### 1-5. 追跡調査

研究協力者に対する追跡調査は、死亡および転出の確認、標的疾患の発症および死因の特定の3層からなる。



#### 1-5-1. 死亡、転出および転居

死亡、転出および転居の確認は、本研究の研究者台帳に収録されている研究協力者の氏名、生年月日および住所を基に高島市の住民基本台帳と照合し、該当する研究協力者の毎年12月31日現在までの死

亡、転出および転居について死亡の有無、死亡年月日、転出の有無、転出年月日、転出先住所、転居の有無、転居年月日、転居先住所を特定し、高島市から情報の提供を受ける。調査対象地域から転出した者はその時点で観察打ち切りとする。高島市からの住民基本台帳の情報提供については、事前に本統括研究者と高島市長との間で取り交わす本研究の実施に関する契約書にその旨を標記する。

#### 1-5-2. 身体機能、認知機能および介護度

身体機能、認知機能および介護度の確認は、研究協力者の氏名、生年月日および住所をもとに高島市の介護保険法に基づく要介護認定調査票を閲覧転記し、該当する研究協力者の日常生活動作能力、認知機能に関する調査項目、および認定された介護度等の情報を得る。調査対象地域から転出した者はその時点で観察打ち切りとする。介護保険法に基づく要介護認定調査票の閲覧および転記の実施については事前に本統括研究者と高島市長との間で取り交わす本研究の実施に関する契約書にその旨を標記する。

#### 1-5-3. 対象疾病の発症

本研究が把握すべき疾病は循環器疾患として脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、心筋梗塞および24時間以内の内因性急性死であり、悪性新生物（前がん病変を含む）については全部位の悪性新生物とする。また、その他の生活習慣病として、糖尿病、心不全、高齢者認知症も検討の対象とする。疾病発症の把握は、受診先医療機関における調査対象者の診療記録を閲覧することによって行う。また、悪性新生物の把握については滋賀県がん登録の協力のもとに研究協力者との照合を行い、該当する症例を登録する。

#### 1-5-4. 死因

研究協力者のうち死亡者については今津保健所に保管される死亡小票との照合を行い、死因を特定する。なお、死亡小票の閲覧は総務省の指定統計（人口動態統計）目的外使用の承認を得た上で実施する。

#### 1-6. 研究の精度管理

本研究は、研究の倫理審査手順、研究参加同意手順、生体試料採取手順、生活状況調査手順、生体試料保存手順、検査結果・助言の返却、追跡調査手順、個人情報取り扱い手順およびデータ管理手順に従って実施する。

#### 1-7. 社会的・倫理的事項

本研究の統括研究者以下研究に携わるすべての研究者および研究補助者は、研究協力者の研究参加に伴う危険・不利益から可能な限り保護するために、関係する法令および指針を遵守し、一定の基準に基づくインフォームド・コンセントの取得、同意撤回の機会の保障、個人情報の保護に努める。また、本研究の実施に協力する高島市担当部局、医療機関および滋賀県担当部局に適宜進捗状況を報告し、研究の適正化と透明性を確保する。

## 1-8. 進捗状況と研究成果の公表

本研究の進捗状況と研究成果は科学論文誌、研究関連報告書、高島市広報、インターネット等を通して定期的に公表し、研究協力者および国民の理解を得るよう努める。

## 2. 研究計画の詳細

### 2-1. 研究目的

本研究の主要な目的は以下のとおりである。

#### 1) 疾病リスクの総合評価：

生活習慣病の発症、死亡、身体機能低下、認知能力低下および介護度上昇のリスクを環境要因と宿主要因の両者から検討すると共に、その交互作用を明らかにする。(追跡調査)

#### 2) 前臨床的疾患状態の把握：

研究対象のすべての生活習慣病の発生・死亡に先行して変動する生体指標（特に前臨床的担がん状態を反映する生体指標）を探索確認する。(発病前診断研究)

#### 3) 生体指標に関連する生活習慣と遺伝子型の探索：

研究開始時に収集された生活習慣、遺伝子型、血液などから得られる生体指標の間の関連を調べ、生体指標に対する生活習慣と遺伝子型との交互作用を探索する。(横断調査)

ベースライン調査時点から約3～5年ごとに複数回実施する繰り返し調査は、生活習慣、生体指標の変化が、生活習慣病発症、死亡、身体機能の低下、認知能力の低下、介護度の上昇とどのように関連するのかを検討する目的(追跡調査)と、2時点にて生体指標を収集することにより発病のどの程度前から発病前の変化が生じるかについての情報を得る目的(発病前診断研究)で実施する。また、生体指標に関連する生活習慣と遺伝子型の関連を確認する(横断調査)。

多くのコホート研究と同様、本研究でも収集された情報および測定予定の情報(付録1に列記された項目)のすべての組み合わせについての関連を解析の対象とする。これには、追跡調査により得られたデータを加えての関連測定のみならず、ベースライン調査時の情報に基づいた横断的な項目間の関連性の検討も含む。また、要因と結果(中間指標、疾病発生、死亡など)との関連の検討のみならず、その関連の強さを修飾する要因の探索、疾病発生リスクを上昇低下させる要因の組み合わせの探索もこの研究の目的に含まれる。

本研究により生活習慣・遺伝子型・生体指標と疾病との関連の多くを明らかにすることができる。その結果、生活習慣病発症、死亡、身体機能の低下、認知能力の低下および介護度上昇のリスクを規定する遺伝的要因、その他の宿主要因、環境要因に基づいて、以下のような個人に対応した疾病発生・死亡のリスク評価システムの構築が可能となる。

- 1) 免疫関連遺伝子多型の遺伝子型に基づく疾病高危険群の特定と、感染・炎症などによるリスク変動の評価
- 2) 薬物・ホルモン代謝およびDNA修復遺伝子の多型に基づく疾病高危険群の特定と喫煙や食習慣によるリスク変動の評価
- 3) 前がん病変(萎縮性胃炎、慢性肝炎など)を持つ高危険群のがん発病リスクの遺伝・環境要因に基づく個別評価

#### 4) 生活習慣の変化に伴う生体指標の変動と疾病リスクとの関係、およびそれに及ぼす遺伝的要因の解明

本研究で構築された評価システムは、多様な宿主状態に応じた生活習慣是正（禁煙、適量の飲酒、運動の習慣化、体重の適正化、バランスのとれた食事など）による疾病予防対策の根拠を与えるものとなる。

### 2-2. 研究対象となる疾患と関連病態

本研究が研究対象とする疾病は、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、心筋梗塞、24時間以内の内因性の突然死、全部位の悪性新生物である。また、研究対象疾患の関連病態として、前がん病変、動脈硬化性疾患、高齢者認知症、高血圧症、糖尿病、耐糖能異常、肥満、高脂血症、高尿酸血症、肝疾患、胆のう・胆管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、血液疾患、骨粗しょう症についても可能な限り把握する。研究対象とする死因はICD10の中分類で定義される全死因とする。健診で収集された生体指標も研究対象とする。

### 2-3. 個人情報管理者／データ管理責任者（平成18年3月時点）

本研究において、データの匿名化およびデータの安全管理監督を任務とする個人情報管理者は、滋賀医科大学医療情報部教授 永田啓 がこれに当たる。また、データ管理責任者は、本研究の主任研究者である滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 喜多義邦がこれに当たる。

### 2-4. 共同研究機関

以下の研究機関および組織は本研究と共同研究を実施する機関または組織である。さらに本研究の統括研究者以下の共同研究者の検討にもとづき、さらに高島市関連部局、協力医療機関および滋賀県関連部局の承諾を得たうえであらたな共同研究機関および組織を加えることがある。また、原計画に記載のない共同研究を新たに計画し実施する場合は、滋賀医科大学の倫理審査を受けなくてはならない。

- 1) 公益信託日本動脈硬化予防研究基金（運営委員長：矢崎義雄）による国内共同研究「統合研究：JALS(Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study)」(委員長：上島弘嗣 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 教授) (ただし「統合研究：JALS」の中で実施する文部科学省特定領域研究「ポスト・ミレニアム研究としての高血圧に関連する遺伝的要因の探索（仮題）」(主任研究者：三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座 教授) を含む)
- 2) 文部科学省特定領域研究「分子疫学コホート研究の支援に関する研究」班による「日本多施設共同コホート研究：J-MICC 研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study)」(主任研究者：浜島信之 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学／医学推計・判断学 教授)

### 2-5. 研究対象者および研究協力者

#### 2-5-1. 対象集団

本研究の研究対象者は、滋賀県高島市住民とする。

## 2-5-2. 適格基準

研究対象者の適格基準は以下の通りとする。

- (1) 滋賀県高島市の住民基本台帳に登録されている者
- (2) 滋賀県高島市が実施する老人保健法に基づく基本健診を受診した者

研究対象者のうち、本研究におけるインフォームド・コンセント手続きにおいて、「滋賀県における生活習慣病の発症要因に関するコホート研究同意確認文書」に自筆署名をもって協力を表明した者を、本研究の研究協力者とする。

## 2-5-3. 除外基準

本研究対象者の除外基準は以下の通りとする。

- (1) インフォームド・コンセント手続きを経していないもの
- (2) 「同意確認文書」に自筆による署名の得られないもの
- (3) 質問票への記入が困難であり且つ質問票項目の聞き取りによる調査も困難なもの

## 2-6. ベースライン調査

ベースライン調査は高島市が実施する老健法基本健診（平成19年まで）および特定健診（平成20年以降）に併せて実施する。

### 2-6-1. 実施時期

ベースライン調査は以下に示す計画に沿って実施する。

- 2002年 高島郡安曇川町および新旭町
- 2003年 高島郡鷹島町およびマキノ町
- 2005年 旧高島郡合併
- 2006年 高島市朽木地区
- 2007年 高島市今津地区
- 2008年 高島市安曇川地区（繰り返し）
- 2009年 高島市新旭地区およびマキノ地区（繰り返し調査予定）
- 2010年 高島市高島地区（繰り返し調査予定）

### 2-6-2. 質問票調査

本研究では「滋賀県における生活習慣病の発症要因に関するコホート研究」調査票（資料1）を用いる。

### 2-6-3. 生体試料の収集

生体試料の収集は、「生体試料収集・処理・保管手順書」で定めた手順により実施する。本研究で収集する生体試料は、DNA、血漿、血清、赤血球および尿とする。収集した生体試料は一定期間内に分注し、滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門に本研究の目的遂行のために管理保存する。

### 2-6-4. 検査項目

ベースライン調査において収集する研究協力者の個人識別情報（氏名、住所、電話番号）に加えて検査項目は以下の通りである。（ただし、検査項目は高島市で実施する老人保健法基本健診として行われるものと、本研究のための追加分として実施されるものとを区分して示す。）なお、本研究では、この計画書内（付録1）で記述された項目（以下に記載された2-6-4-1 および2-6-4-2 内の項目を含む）のすべての組合せを解析対象とする。

#### 2-6-4-1. 高島市が実施する老人基本健診検査項目および研究協力者情報

受診年月日、受診番号、検体番号、生年月日、性別、既往歴、通院歴、服薬状況、家族歴、自覚症状、食習慣、喫煙状況、飲酒状況、身長、体重、血圧（自動血圧計による2回測定）、尿検査成績（尿淡白、尿糖、尿潜血、ウロビリゲン）、血球検査、血液化学検査成績（GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、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、クレアチニン、尿酸、HbA1c、血糖、ALP、BUN）、採血時食後時間、心電図所見、眼底検査

#### 2-6-4-2. 本研究が実施する追加検査

本研究に協力を表明した研究協力者に対し、足関節上腕血圧比および脈波伝播速度（ABI・PWV）、血圧脈波検査（AI）腹囲、尿検査（Na、K、クレアチニン）、血液検査（インスリン、高感度CRP、BNP、HbA1c）を追加実施する。

なお、ABI・PWV、AI、尿検査（Na、K、クレアチニン）、血液検査（HbA1c）については、研究協力者だけでなく希望する受診者全員に測定する。また、HbA1cの測定は老人保健法基本健診で定められている測定要件を満たさない受診者を本研究で網羅する。

#### 2-6-4-3. 本研究が実施する追加検査結果の受診者への還元

本研究で実施する追加検査の結果のうち、ABI・PWV、AI、尿検査（Na、K、クレアチニン）、HbA1cの結果は評価をつけた上で受検者全員に対して高島市が実施する結果返しに併せて返却する。さらに、研究協力者に対しては、ABI・PWV、AI、尿検査（Na、K、クレアチニン）、腹囲（メタボリック・シンドロームの指標）、血液検査（インスリン、高感度CRP、BNP、HbA1c）の結果を、高島市が実施する結果返しに併せて返却する。

### 2-7. 繰り返し調査

#### 2-7-1. 対象者

繰り返し調査の対象者は、ベースライン時の研究協力者のうち、繰り返し調査実施時点までに死亡または高島市外へ転出していない者とする。

#### 2-7-2. 実施時期

繰り返し調査はベースライン調査時点から約3~5年（6年未満）毎に実施する。ベースライン調査時点からの間隔を一定にするため、同一調査地区内でも研究協力者により繰り返し調査時期を変えるなどの工夫を行うこととする。

### 2-7-3. 質問票調査

繰り返し調査における質問票調査は、ベースライン調査の内容に加え、ベースライン調査以降の本研究対象疾患（2-2）の罹患の有無および発症年月日とする。ただしベースライン調査時点以降の研究の進展等に伴い、調査内容を変更、追加することがある。

### 2-7-4. 生体試料の収集

繰り返し調査における生体試料の収集は、原則としてベースライン調査と同一内容とする。ただし遺伝子型決定のためのDNA試料収集は行わない。なお、ベースライン調査時点以降の研究の進展等に伴い、調査内容を変更、追加することがある。

### 2-7-5. 検査項目

繰り返し調査における検査項目および検査結果の返却内容はベースライン調査と同一とする。なお、ベースライン調査時点以降の研究の進展等に伴い、調査内容を変更、追加することがある。また、その際に追加される検査結果の研究協力者に対する返却については高島市担当部局と協議して決定する。

### 2-7-6. 繰り返し調査、繰り返し調査の質問票調査、生体試料の収集の詳細

以上の原則に基づき、適宜、2-4に掲げた共同研究機関および高島市と協議した上で繰り返し調査の詳細を決定する。また、質問票調査の詳細を「繰り返し調査 調査実施手順書」（未定）、生体試料の収集の詳細を「繰り返し調査 生体試料収集・処理・保管手順書」（未定）として繰り返し調査実施までに別途定める。

## 2-8. 追跡調査

### 2-8-1. 追跡期間

追跡期間はベースライン調査最終時点（2009年）から20年後の2029年末までとする。ただし、主任研究者が必要と認めた場合には2029年末を待たずに追跡調査を中止することがある。また、2014年以降に追跡期間の見直しを行う。

### 2-8-2. 脱落

研究協力者の高島市外への転出、および住民基本台帳からの職権消除は、追跡における脱落として取り扱う。調査地域への再転入があった場合でも最初に転出した時点で追跡打ち切りとする。なお、市内転居（住所変更）者については、引き続き追跡対象とする。

### 2-8-3. 情報の収集

#### (1) 死亡

研究協力者の死亡は高島市の住民基本台帳に基づいて同定する。死因等の死亡に関する情報は、高島市を管轄する今津保健所に管理保管されている死亡小票を閲覧し必要事項を転記収集する。

特定すべき死因はICD10の中分類で示される全死因とする。死因の照合は、まず死亡が確認された調査対象者の死亡年月日、性別、生年月日、住所などの情報をもとに人口動態統計データと照合し事件簿

番号を特定する。特定された事件簿番号をもとに今津保健所に保管されている死亡小票を特定し、氏名、生年月日、性別および住所を確認した上で必要事項（事件簿番号、氏名、生年月日、死亡年月日、死亡原因イ～ニ、死亡場所、発症から死亡までの時間など）を所定の転記用紙に記載する。

死亡小票の閲覧については総務省における指定統計の目的外使用の承認を得た上で実施する。

#### (2) 対象疾患の罹患

研究協力者の疾病発症の把握は、高島市住民の受診行動を検討したうえで、基本的に受診先医療機関における研究協力者の診療記録を閲覧することによって行う。なお、悪性新生物の罹患情報の収集は、医療機関調査に加えて、滋賀県がん登録事業の協力のもとに研究協力者との照会を行い、該当する症例を特定し、必要事項を収集する。さらに対象疾患の発症の把握の補助的な方法として、高島市における診療報酬明細書および高島市を管轄する今津保健所に保管される死亡小票の閲覧を行い、受診医療機関を特定する。特定した医療機関での診療記録の閲覧を行うことによって研究協力者の発症情報を把握する。

#### (3) 身体機能、認知能力および介護度

研究協力者の身体機能、認知機能および介護度の把握は、高島市との契約に基づき、まずすべての研究協力者の氏名、性別および生年月日の情報をもとに高島市健康福祉部介護保険課に対象者の照会を行う。この結果、該当する研究協力者について介護保険法に基づく要介護認定調査票を閲覧し、身体機能（麻痺・拘縮、移動、複雑移動、特別介護、身の回り）、認知機能（意思疎通、問題行動）、介護度、要介護認定等基準時間、中間評価項目得点、日常生活自立度の組み合わせ、サービスの利用状況などに関する必要事項を転記する。

#### (4) 死亡、転出および転居

研究協力者の死亡、転出および転居に関する情報は、高島市との契約に基づき住民基本台帳の閲覧、ならびに住民票・除票の照会などによって実施する。死亡、転出および転居に関する情報は、原則として毎年1月1日～12月31日までに該当する研究協力者の情報の提供を得る。死亡情報の項目は、研究協力者の氏名、性別、生年月日、住所、死亡日とし、また転出および転居情報の項目は、氏名、性別、生年月日、転出および転居の有無、転出および転居先住所とする。

### 2-8-4. 追跡調査の詳細

以上の原則にもとづき、追跡調査の詳細を「追跡調査手順書」に別途定める。

### 2-9. 追加研究および新たな共同研究等の実施

#### 2-9-1. 追加研究の実施

この計画書で記述されていない研究項目のうち、生体試料（血清、血漿、赤血球、DNA および尿）を用いて新たに研究を追加実施する場合には、滋賀医科大学倫理委員会で審査を受け、その追加研究の内容等について高島市に告知する。また、追加研究の内容を滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門所有のインターネットあるいは研究協力者へのニュースレター等で告知する。

なお、2-4に掲げた共同研究における追加研究の手続き等については、各共同研究の計画書に従って行うものとし、追加研究の告知は本研究の告知方法に準拠して実施する。

## 2-9-2. 新たな共同研究等の実施

本研究で収集した調査資料もしくは生体試料を用いて、本研究の枠を超えて新たな共同研究等を計画し実施する場合は、滋賀医科大学倫理委員会の審査を受けるとともに、あらかじめ本研究の「同意確認文書」において示された研究協力者の同意意思に基づいて当該共同研究等に提供する研究協力者を決定する。また、「同意確認文書」において、当該共同研究等への協力にあたり改めて自ら（または家族）の同意を得よう意思表明している研究協力者については、個々に同意を改めて得るものとする。さらに、当該共同研究等の内容等について高島市に告知するとともに、滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門所有のインターネットあるいはニュースレターで研究協力者に告知する。

## 2-10. 統計解析

研究目的に従って、収集されたデータを用いて、統計解析を実施する。主要な研究目的は、1)生活習慣病の発症および死亡のリスク、身体機能の低下、認知能力の低下および介護度上昇のリスクを環境要因と宿主要因の両者から検討すると共に、その交互作用を明らかにすること（追跡調査）、2)循環器疾患や悪性新生物を中心とする生活習慣病の発生・死亡に先行して変動する生体指標を探索確認すること（発病前診断研究）、3)研究開始時に収集された生活習慣、遺伝子型、血液などから得られる生体指標の間の関連を調べ、生体指標に対する生活習慣と遺伝子型との交互作用を探索すること（横断調査）であり、これらのすべてを統計解析の対象とする。主たる仮説が事前に設定可能な場合には、検出力の試算など、統計解析の検証性の担保に留意する。主たる仮説の設定が困難な場合には統計解析を探索的に実施し、統計解析結果の解釈ではその探索性に留意する。

データとしては、質問票調査、検診結果、追跡調査および生体試料の検査から得たすべての情報を使用する。統計解析は必要なデータが揃った段階で速やかに実施する。統計解析の方法としては、データ形式がコホート研究では生存時間解析、コホート内症例・対照研究ではオッズ比に関する解析、症例研究では環境要因と遺伝要因の交互作用の解析、横断研究では要因間の関連性の解析を用いる。ハザード比やオッズ比などのパラメータを想定する場合にはその95%信頼区間の推定および検定によるp値の算定を行い、パラメータを想定しない場合には検定によるp値の算定を行う。性別や年齢などの交絡因子が想定される場合には交絡への対処を実施する。

## 2-11. 情報の管理・入力・更新

### 2-11-1. 体制・管理

本研究の個人情報管理者は、本研究の計画・実施に関与しない滋賀医科大学医療情報部教授 永田啓が任に当たる（平成18年3月現在）。この個人情報管理者は本研究協力者から得られた生体試料等についての匿名化作業と対応表の管理および本研究における個人情報管理全般に対する監督を行う。本研究を管理・運営するうえで必要な入出力・データベース構築・検査結果返却等の作業において個人情報を取り扱う場合は、個人情報管理者の監督のもと、付録2に示した本研究に携わる研究者および本研究の統括研究者と守秘義務を含む雇用契約を交わした研究補助者がこれを行う。ただし、遺伝子解析研究を

実施する前には、主任研究者の依頼に基づき個人情報管理者が本研究における生体試料等の匿名化を済ませておかねばならない。

#### 2-11-2. 入力

情報の入力は、本研究の研究者および研究補助者もしくは本研究の統括研究者と契約を交わした一定の要件（個人情報保護の要件を含む）を満たす入力業者に委託する。また、本研究のデータベースの構築およびデータクリーニングは本研究の研究者および研究補助者が行う。

#### 2-11-3. データの更新

追跡調査および繰り返し調査の実施による研究協力者情報の更新は、個人情報管理者の監督の下、本研究の研究者および研究補助者が適宜実施する。

#### 2-11-4. 生体試料の検査実施

本研究で収集・保存している生体試料を用いた遺伝子型検査および血液成分・尿成分検査は、2-4に掲げた共同研究中央事務局内、共同研究を構成する所属施設内、共同研究が生体試料を提供する他研究の実施機関内、または委託した検査会社内で実施する。ただし検査に供するにあたっては、検査に供される検体は本研究のデータベースにおいて使用する個人識別番号とは異なる新たな番号を用いて連結可能匿名化を行う。

#### 2-11-5. 研究終了後の調査資料・生体試料の扱い

本研究で保管する同意文書・調査資料・生体試料は、追跡終了から20年後に復元不可能な方法で廃棄する（詳細は付録4に示す）。

#### 2-11-6. 情報の管理・入力・更新の詳細

以上の原則にもとづき、情報の管理・入力・更新の詳細を「調査実施手順書」に別途定める。

### 2-12. 進捗状況と成果の公表

本研究の進捗状況およびデータの管理状況を高島市関連部局、滋賀県がん登録事業および協力医療機関に年1回報告し、本研究の進捗状況および成果を滋賀医科大学社会医学福祉保健部門が所有するホームページあるいは研究ニュースレター、高島市広報で定期的に公表する。また、本研究の進捗状況、データ管理状況を2-4に掲げた共同研究に報告するとともに、共同研究全体の進捗状況および成果を滋賀医科大学社会医学福祉保健部門が所有するホームページあるいは研究ニュースレター、高島市広報で定期的に公表する。

本研究の成果は、本研究の統括研究者および主任研究者が本研究の共同研究者（付録2）と協議して論文作成担当者を決定し、内容が重複しないよう調整たうえで論文作成を推進する。成果を公表する際には、研究協力者個人が特定されることや、特定の地域の差別につながることをしないよう配慮する。

## 2-13. 社会的・倫理的事項

### 2-13-1. 研究協力者の保護

本研究を実施する研究者は、本研究の研究協力者を研究参加に伴う危険・不利益から可能な限り保護する義務を有する。

### 2-13-2. インフォームド・コンセント

#### (1) インフォームド・コンセントの実施者

インフォームド・コンセントの実施者は、付録2に掲げた本研究に携わる研究者の他、「同意取得手順書」に定める要件を満たす者とする。またインフォームド・コンセント実施者の研修方法、ならびに本研究の統括研究者との契約内容の基準については、本研究の作成する「同意取得手順書」に別途定める。

#### (2) ベースライン調査時

研究対象者には、追跡調査・繰り返し調査を含めた調査の全体像について事前に説明を行い、同意は文書で取得する。説明にあたっては、事前に配布する説明文書を主たる説明手段とし、口頭による説明はその補助手段とする。文書による説明と同意取得のために、研究説明文書および同意確認文書を別途作成する。また、口頭による説明では、「同意取得手順書」に別途定めた項目について集団を対象とした説明を行う。ただし、同意確認文書を用いた同意確認の時点では、研究対象者とインフォームド・コンセント実施者が必ず一対一の面接形式で確認を行う。

#### (3) 繰り返し調査時

繰り返し調査にあたっては、ベースライン調査時点からの倫理指針の変更等、状況の変化を鑑み、あらためて文書と口頭による説明を行い、同意を文書で取得する。説明文書、口頭説明、および同意確認文書の内容については、繰り返し調査の開始までに「繰り返し調査 同意取得手順書」(未定)に定める。

#### (4) 同意取り消しの機会保障

研究協力者には同意取り消しの機会を保障し、それを担保するため、本研究の事務局に研究協力者等の問い合わせに対応する窓口を常設する。同意取り消しの申請があった場合は、「同意取得手順書」の中で示す同意撤回手順および付録4に示す方法に従い該当する研究協力者の調査資料、生体試料およびデータを直ちに復元不可能な方法で廃棄する。

### 2-13-3. 個人情報の保護

本研究が収集した質問票調査、検診結果、追跡調査情報、生体試料の個人情報は、情報の管理・入力・更新(2-11章)、および「調査実施手順書」に従い、研究協力者に危険・不利益が及ばないよう厳格に管理する。

### 2-13-4. 法令・指針・研究計画書・手順書の遵守

本研究の実施にあたっては、関係する法令および指針(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」など)、本研究計画書および各種手順書の記載を遵守する。

#### 2-13-5. 倫理審査委員会の承認

本研究計画は滋賀医科大学の倫理審査委員会の承認を受けるものとし、ベースライン調査の開始にあたっては本研究計画書および「同意取得手順書」を、また、繰り返し調査の実施にあたっては、その時点で改訂された本研究計画書および「繰り返し調査 同意取得手順書」(未定)を、それぞれの時点における審査に提出する。本研究計画書および「同意取得手順書」、「繰り返し調査 同意取得手順書」(未定)の変更にも滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を必要とする。

追跡調査のうち、診療記録に基づく疾病発症調査の協力を依頼する医療機関(付録2)においても本研究の実施に関する当該医療機関の倫理審査委員会の承認を得る。なお、協力医療機関内に倫理審査委員会が設置されていない場合は、当該医療機関と協議の上、適切な施設における倫理審査委員会の承認を得るものとする。

#### 2-13-6. 生体試料の解析結果

本研究において収集された生体試料のすべての解析結果について、本研究の中で診療上重要と判断される結果に関しては、原則的にすべて必要な助言と共に研究協力者に返却する。遺伝子解析結果についても同様とする。ただし、ある時点において診療上重要かどうか不明な結果については、研究協力者の希望が文書により提示された場合を除いて、返却は行わない。また、生体試料の遺伝子解析結果を含むすべての解析結果の返却に対する研究協力者の意思を、ベースライン調査時のインフォームド・コンセント手続きの中で確認する。

#### 2-13-7. 手順書作成

ベースライン調査の開始までに、インフォームド・コンセントの手順については「同意取得手順書」に定めるとともに、個人情報の保護を含めた調査実施の手順を「調査実施手順書」に定める。また、繰り返し調査の開始までに、同様に「繰り返し調査 同意取得手順書」「繰り返し調査 調査実施手順書」を定める。

#### 2-14. 研究計画の見直し

本研究計画は約5年ごと(繰り返し調査ごと)、または必要に応じて見直しを行う。それに伴い本研究計画を変更する場合は、各共同研究の研究計画書に定められた手順で共同研究の承認を受けるとともに、滋賀医科大学倫理審査委員会からあらためて承認を受ける。

#### 2-15. 研究費

本研究には多額の研究実施費用が必要であり、2-4に掲げた各共同研究からの研究費のみならず、広く研究費および財政援助を求める必要がある。本研究にかかわる研究者は研究費の確保に努める。

#### 2-16. 知的財産権

##### 2-16-1. 特許申請

個別研究としての本研究の発明を特許として申請する場合、付録2に含まれる研究者のうち、申請する発明に関与した者ならびに統括研究者および主任研究者が共同で行う。2-4に掲げた共同研究に提

供した調査資料・生体試料による特許申請の場合については、各共同研究の研究計画書に定められた規則に準ずる。

#### 2-16-2. 特許の帰属

個別研究としての本研究における特許の帰属に関しては、滋賀医科大学の規定の範囲内で、申請する発明に関与した者の間で協議して決定する。2-4に掲げた共同研究における特許の帰属に関しては、各共同研究の研究計画書の規定に準ずる。

#### 2-17. 手順書

本研究では、本研究計画書の他に、以下の手順書を作成する（ベースライン調査時に1)～4)、繰り返し調査時に5)～7)を作成)。

- 1) 同意取得手順書
- 2) 調査実施手順書
- 3) 生体試料収集・処理・保管手順書
- 4) 追跡調査手順書
- 5) 繰り返し調査 同意取得手順書 (未定)
- 6) 繰り返し調査 調査実施手順書 (未定)
- 7) 繰り返し調査 生体試料収集・処理・保管手順書 (未定)

## 付録1 研究の対象とする項目

要因、中間指標、もしくは結果として以下の項目を解析に用いる。なお、研究の対象となる調査項目および検査項目は、研究の進捗状況によって変更される場合がある。

### 1. 人口学的特徴

性年齢をはじめ質問票から得られた人口学的情報。

### 2. 生活習慣等

質問票から収集された全調査項目。

### 3. 検診結果

受診番号、生年月日、性別、受診日、身長、体重、肥満度、腹囲、血圧(2回測定分)、尿糖、尿蛋白、尿潜血、尿中Na・K・クレアチニン、採血時食後時間、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、GOT、GPT、 $\gamma$ GTP、高感度CRP、BNP、尿酸、クレアチニン(以上、血清)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数、血糖、HbA1c、インスリン、足関節上腕血圧比および脈波伝播速度(ABI・PWV)、心電図

### 4. 血液成分(想定される保存血清・血漿・赤血球の測定項目)

総蛋白、アルブミン、蛋白分画、アルブミン・グロブリン比

サイトカイン IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、  
TNF- $\alpha$ 、GM-CSF、IFN- $\gamma$

ケモカイン MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、MCP-1、エオタキシン、RANTES

炎症マーカー d-ROM、ハプトグロビン、フィブリノーゲン $\beta$

腫瘍マーカー PSA

ホルモン関連 エストラジオール、エストロン、テストステロン、DHEA(デヒドロエピアンドロステロン)、プロゲステロン、SHBG(性ホルモン結合グロブリン)

肥満関連 アディポネクチン

成長因子関連 VEGF、bFGF、IGF-I、IGF-II、IGFBP-3

血漿DNA量、血漿RNA量

糖尿病関連 Cペプチド

ストレス関連 DHEA-S、ATCH、コルチゾル、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、チオレドキシン

微量金属 セレニウム

栄養素 各種カロテノイド、レチノール、トコフェロール、コエンザイムQ10

脂質 酸化LDLコレステロール、総コレステロール、脂肪酸分画

植物エストロゲン エクオール、ダイゼイン、ゲニステイン

ウイルス関連 HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、HCV-RNA、HCV遺伝子型、HTLV-I

抗体

その他 ピロリ菌抗体、ペプシノゲン、ヒアルロン酸

## 5. DNA のメチル化

血漿中に遊離される体細胞由来 DNA のメチル化の状態を、がん発生に関与する遺伝子のプロモーター領域について検査する。

検査対象の遺伝子: *CDKN2A*, *RASSF1A*, *RASSF2*, *RASSF4*, *DAPK1*, *MGMT*, *APC*, *HIC1*, *CDH1*, *RARB2*, *GSTP1*, *MYOD1*, *MLH1*, *BRCA1*, *RIZ1*, *XIST*, *ESR1*, *CALCA*, *PGR* など。

また、末梢血リンパ球 DNA について全 DNA のメチル化状態の定量的評価を含めて検査する。

## 6. 血漿中遊離 DNA の変異・欠失・増幅

血漿中に遊離される体細胞由来 DNA における、癌抑制遺伝子および発癌遺伝子の変異・欠失・増幅について検査する。対照として、同一人から調整したリンパ球 DNA を用いる。以下に示すのは検査対象の遺伝子の例である。

変異・欠失: *KRAS2* コドン 12, 13, 61, *BRAF* コドン 599、

*TP53* エクソン 5~8, *EGFR* エクソン 18~21 など。

増幅: *EGFR*, *ERBB2*, *MDM2*, *MYC*, *ACTB* (内部標準) など。

## 7. 遺伝子型

これらはすべて遺伝子多型であり、遺伝病の原因となるような浸透率の高い遺伝子の塩基変異は含んでいない。アレル頻度が 1% を超えるものを対象とした。括弧内の遺伝子名は別名である。多型名の後ろの括弧はほぼ完全に連鎖していることが分かっている多型名である。重複して機能を持つ物質の遺伝子は、主たる機能と思われるグループに入れた。遺伝子型のみで多型名のないものは、多型の組み合わせで遺伝子型が定義されている遺伝子である。アミノ酸名で挟まれている数字はアミノ酸置換を伴う多型のコドンの位置を示す。塩基によって挟まれている数字は転写開始点を 1 としたときの遺伝子多型の位置を示す。また、塩基の挿入/欠失は Ins/Del で、RFLP による多型は制限酵素名で示した。ミトコンドリア DNA にコードされている遺伝子については、ミトコンドリア DNA 上の位置で示してある。その他の多型は通称で表記した。

### 1) 発がん物質代謝酵素および薬剤代謝酵素

<i>APEX1</i> Asp148Glu	<i>COMT</i> Val1158Met	
<i>CYP1A1</i> MspI, Val462Ile		
<i>CYP1A2</i> A734C	<i>CYP1B1</i> Val432Leu, Ala453Ser	
<i>CYP2A6</i> wt/del/con	<i>CYP2B6</i>	<i>CYP2C8</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2D6</i>
<i>CYP2E1</i>	<i>CYP3A4</i>	<i>CYP3A5</i>
<i>CYP3A7</i>	<i>DPYD</i> T85C	
<i>EPHX1</i> ( <i>mEh</i> ) Tyr113His, His139Arg		<i>GPX1</i> Prol197Leu
<i>GSTA1</i>	<i>GSTA2</i>	<i>GSTM1</i> present/null

*GSTP1* Ile105Val                      *GSTT1* present/null  
*NAT1*                                      *NAT2*  
*NQO1* C609T                              *UGT1A1* 6/7rpt                      *UGT1A7* Asn129Lys  
*UGT2B4*                                      *UGT2B7*                                      *UGT2B15*  
*VKORC1* C1173T

2) DNA 修復酵素

*BRCA2* Asn372His, Met784Val    *ERCC1* C8092A  
*ERCC2(XPD)* Asp312Asn, Lys751Gln                      *ERCC4(XPF)* Arg419Gln  
*ERCC5* Ser311Cys, Thr411Met, Glu672Ala                      *IGHMBP2* Thr671Ala  
*LIG1* A14271C (in exon 6)  
*MLH1* G-93A, Val219Ile  
*MSH2* gIVS12-6T/C, Met688Ile, Leu390Phe  
*NBS1* Phe196Val, Asn716Asp    *OGG1* Ser326Cys  
*POLG* Pro18Ser, Glu1145Gly  
*POLI* Arg71Gly, Ile236Met, Phe507Ser                      *RAD51* G135C  
*XRCC1* Arg194Trp, Arg399Gln    *XRCC3* Thr241Met  
*XRCC4* Ala168Val, Pro379Ser, Thr706Ile, Glu912Gly  
*PRKDC (XRCC7)* G6721T

3) DNA 複製、核酸代謝酵素および葉酸代謝酵素

*BUB1* Ser375Phe, T26145C (also called IVS9-8T/C)                      *CBS* 844ins68, C699T  
*ECGF1*(Thymidine phosphorylase) Leu471Ser, Arg263Gly, Gln255Leu  
*HDAC10* Gly588Cys                      *ITPA* Pro32Thr                      *MTHFR* C677T, A1298C  
*MTR* Asp919Gly                      *MTRR* A66G                      *SHMT1* C1420T  
*TPMT* Tyr240Cys                      *TS* 28bpVNTR, 1494del16, IVS6-68C/T  
*RFC1*(reduced folate carrier) G80A  
*UMPS*(Orotate phosphoribosyl transferase:OPRT) Ala213Gly,Val446Ile  
*URKLI*(Uridine kinase like 1) Phe423Leu, Ins/Del(rs11476611)  
*UPP2*(Uridine phospholyrase 2) Ser10Arg, Leu78Met

4) 細胞周期およびアポトーシスに関する物質

*CCND1* G870A                                      *CDKN2A* Ala148Thr, Val20Leu  
*CHEK2* Ile157Thr                                      *CDKN1A(p21)* Ser31Arg  
*CDKN1B (p27)* Val109Gly                                      *P2RX7* Glu496Ala  
*TP53* Arg72Pro                                      *TP73* G698A (C708T)

5) サイトカイン/ケモカイン/成長因子およびその受容体、炎症関連物質

*CRP* C1444T, C9834T, A84010T, -286C/T/A  
*EGFR* (CA)n in intron 1, G-261T, C-191A  
*EPO* Pro358Leu                                      *FBG* C148T                                      *FCGR2A* His165Arg  
*FCGR3A* Val1212Phe                                      *FCGR3B* NA1/NA2                                      *FGF1* A-1385G

*GDF15 (MIC-1)* His6Asp                    *HP Hp1/2*  
*IFNG* A874T                                    *IGF1* G2502T, (CA)n  
*IGFBP3* A-202C (G227C), C3804G, C5827T(5606A Ins/Del)  
*IL1A* T-889C                                    *IL1B* C-31T (T-511C), C3954T  
*IL1R1* C-116T                                    *IL1R2* Codon199                    *IL1RN* 86bpVNTR  
*IL2* T-330G                                    *IL4* C-33T, Gln575Arg                    *IL8* A-251T  
*IL8RB (CXCR2)* C785T                    *IL10* T-819C                    *IL12B* Ser226Asn  
*IL12RBI* Gln214Arg, Gly378Arg  
*IL13* C-1112T, Arg130Gln                    *CCL2 (MCP-1)* A-2518G  
*LTA (TNFB)* A252G(Thr26Asn)  
*MPO* G-463A                                    *NOS1* G-84A                    *NOS2* (CCTTT)n  
*NOS3* 27-bpVNTR, T-786C, Glu298Asp                    *TGFBI* Lue10Pro  
*TNF (TNFA)* G-308A, C-857T, C-1031C  
*VEGF* C936T

6) 上記以外の遺伝子でシグナル伝達に関する物質と受容体

*CASP9* Gln221Arg                    *CD14* C-260T                    *GAB1* C/T  
*IRS1* Thr608Arg, Gly972Arg  
*HIF1A* Pro582S, Ala588Thr  
*IRS2* Gly1057Asp  
*NFKB2* -10G Ins/Del                    *NFE2LS (NRF2)* G-686A, G-684A, C-650A, (CCG)n                    *PTPNI*  
 A36171G, C58359T, C64840T, A69103G, C69535T, A69866G, G69934T, 1848insG,  
*PTPN11* G33861A                    *PTPN22* Arg620Trp  
*PTPRJ* Gln276Pro, Arg326Gln, Asp872Glu  
*RUNX1* C/G in intron 6                    *SHC1* Met300Val  
*STAT6* (GT)n                    *TLR2* Arg677Trp, Arg753Gln  
*TLR4* Asp299Gly Asp259Gly  
*TNFRSF6(FAS/CD95/APO-1)* A-670G, G-1377A

7) ホルモン代謝酵素と受容体

*AIB1/(SRC-3)* CAG/CAA repeats                    *AR* (CAG)n, (GGC)n  
*CYP11A* (TAAAA)n                    *CYP17* T-34C                    *CYP19* Trp39Arg, (TA)n  
*ESR1 (ER)* A34334G(*Xba*I), C34288T(*Pvu*II), (TA)n, C-105857T, G-9929T, A261G, T70312C, C136475G,  
 A197150G, A291048G, C292083T  
*HSD17B1 (EDH17B2)* Ser312Gly  
*SHBP* Asp327Asn                    *SRD5A2* Val189Leu, 2bpVNTR  
*NR3C1 (GR)* Asn363Ser, Arg23Lys, *BcII*

8) アルコール代謝酵素 (2 遺伝子)

*ADH2* Arg47His                    *ALDH2* Glu487Lys

9) 脂質代謝に関する物質

*ABCG5* Gln604Glu

*ABCG8* Asp19His, Tyr54Cys, Thr400Lys, Ala632Val

*APOA4* His360Gln                      *APOB* C526T

*APOE* G-219T, G113C, Cys112Arg (E4), Arg158Cys (E2)

*ADRB2 (BAR2)* Gln27Glu              *ADRB3 (BAR3)* Trp64Arg              *CD36* A52C, Pro90Ser

*CETP* Taq1B1, Ile405Val, Asp442Gly

*LIPC (HL, HTGL)* T-514C              *LEP* A-2548G                      *LEPR* Gln223Arg

*LPL* Ser447Ter                      *LRPI* C766T

*PLA2G7 (PAF-AH)* Val279Phe              *PLD2* Thr192Ile

*PONI* Gln192Arg                      *PPARA* Leu162Val

*PPARG* Pro12Ala, C161T, Pro115Gln

*PTGS1 (COX1)* Arg8Trp, L15-L16del, Pro17Leu, Leu237Met

*PTGS2 (COX2)* G-765C, C-163G, T10G

*UCP2* G-866A

10) 糖代謝および移送に関する物質

*CAPN10 (Calpain10)* UCSNP-19, -43, -63                      *GCGR* Gly40Ser

*GSK3B* T-50C

*SLC2A1 (GLUT1)* Enhancer-1, Enhancer-2 SNP1, SNP2, Enhancer-3, *HaeIII*, *XbaI*

*SLC2A2 (GLUT2)* A-269C, A-44G, A103G                      *SLC2A4 (GLUT4)* G-30A

11) 血圧調節に関与する物質

*ACE* 287bpIns/Del                      *ADD1* Gly460Trp                      *AGT* Met235Thr, C10A

*CYP11B2 (AS)* C-344T                      *GNB3* C825T

12) 神経伝達物質の代謝酵素および受容体

*CCK* C36T                              *CCKBR* (CT)<sub>n</sub>

*DRD2* *EcoRI*, *MboI*, *TaqIA*              *DRD4* C-521T, 48bpVNTR

*MAOA* 30bpVNTR                      *MAOB* G/A in intron 13

*OPRM1* Asn40Asp                      *SLC6A4 (5-HTT)* LPR Ins/Del

*TPH* C218A                              *ADRB1* Arg389Gly, Ser49Gly

*ADRB2* Aeg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile                      *ADRB3* Trp64Arg

*ADRA2A* Asn251Lys, G-5871A, T-3168C, T-2210A, C-1808A, C-1291G, G1543T,

C1780A, C5290A                      *ADRA2B* Ins/Del1301-303, G-6159A, C-5377G,

C-2167G, C361A, G4588T, G7541C, T9429C

*ADRA2C* Ins/Del1322-325, G-6853A, C-3848T, G-3640A, C1678G, G2453A, C2969G

13) 薬物移送物質

*ABCB1 (MDR1)* G2677T/A, C3435T

*ABCC2 (MRP2)* Val417Ile

*ABCG2 (MXR1)* Val112Met, Gln126Stop, Gln141Lys, Ile206Leu, Phe431Leu,

Phe489Leu, Asn590Tyr

*SLC15A1(PEPT1)* Thr114Ile, Ser117Asn, Val122Met, Val416Leu, Gly419Ala,  
 Val450Ile, Thr451Asn, Arg459Cys, Pro586Leu  
*SLC21A6(OATP-C)* Asn130Asp, Arg152Lys(Asp241Asn), Val174Ala  
*SLC21A9(OATP-B)* Thr392Ile, Ser486Phe  
*SLC22A1(OCT1)* Phe160Leu, Pro283Leu, Arg287Gly, Pro341Leu  
*SLC22A4(OCTN1)*, *SCL22A5(OCTN2)* E1, -1, G1, F1, H1, I1, -2, -3, -4, -5, -6, J1

14) 血液凝固に関する物質

*F5* (Factor V Leiden) G1691A  
*F7* (Factor VII) A-670C, G-402A, G-401T, Arg353Gln  
*F13A1* (Factor XIII) Val134Leu  
*ITGB3* (GPIIb-IIIa) PLA1/PLA2  
*PAI1* 4G/5G                      *PLAU* (Urokinase) C/T at in 3' UTR

15) 基質合成分解酵素

*COL1A1* T1121G                      *MMP1* 1G/2G  
*MMP2* C-1306T, T-790G, C-735T    *MMP3* 5A6A, Glu45Lys  
*MMP9* C-1562T                      *MMP12* A-82G

16) 上記に含まれない遺伝子多型

*APC* Asp1822Val                      *CDH1(E-cadherin)* C-160A  
*CTSW* (Cathepsin W) Phe217Ser (His248Tyr, Ile250Thr), Arg218Gln      *FUT3* (Le) T59G  
*FUT2* (Se, sej, se5) Gly247Ser, Phe280Ser  
*HER2* Val655Ile                      *HMOX1* (GT)n in 5' flank  
*KLK3(PSA)* A-5429G, C-5412T, A-4643G  
*MYCL1* (L-myc) L/SEcoRI          *ODC1* G316A                      *PGC* VNTR  
*PRT* G20210A    *SOD2(MnSOD)* Ala16Val    *SFTPB* A-18C,  
 C1580G  
*TIMP2* G-418C                      *VDR* *TaqI*, *BsmI*                      *TCF1* Ala98Val

17) ミトコンドリア遺伝子

*MTRNR1* (12s rRNA) A663G, T681C, G709A, C752T, A856G, C1310T, A1382C, T1391C, A1438G, G1442A  
*MTTV* (tRNA Valine) G1664A  
*MTRNR2* (16S rRNA) C2766T, C2772Del, C2835T, G3010A, T3027C  
*MTTL1* (tRNA Leucine 1) A3243G, C3254A  
*MTND1* (NADH dehydrogenase 1) G3421A, G3496T, C3497T, T3535C, A3537G, C3546T, 3552T/A/C,  
 T3593C, 3644T/C/G, A3714G, A3759G, C3970T, G4048A, C4071T, C4086T  
*MTTE* (tRNA Glutamine) A4343G, T4386C  
*MTND2* (NADH dehydrogenase 2) G4491A, C4505T, C4538T, 4541G/A/T, G4655A, T4688C, A4715G,  
 G4820A, A4833G, C4850T, C4883T, A4895G, T5048C, A5051G, T5108C, A5127G, G5147A, A5153G,  
 C5178T, G5231A  
*MTCO1* (Cytochrome c oxidase I) A5951G, T5964C, G6018A, G6023A, T6086C, A6146G, G6179A,

T6253C, T6680C, C6689T, A6752G

*MTCO2* (Cytochrome c oxidase II) G7600A, T7861C, A8188G, T8200C

*MTNC7* (non-coding region 7) A8271T

*MTATP8* (ATP synthase 8) T8383C, G8392A, T8450C, A8453G, T8473C

*MTATP6* (ATP synthase 6) C8684T, A8701G, T8762C, G8764A, A8784G, T8793C, C8794T, C8829T, 8856G/A/C, T8955C, T9090C, A9115G, G9123A, A9180G

*MTCO3* (Cytochrome c oxidase III) A9242G, C9296T, G9755A, T9833C, G9932A, T9950C

*MTND3* (NADH dehydrogenase 3) T10238C, G10310A, A10397G, 10398A/G/T, C10400T

*MTTR* (tRNA Arginine) T10454C

*MTND4* (NADH dehydrogenase 4) G11016A,

T11017C, A11084G, G11149A, C11151T, C11215T, T11255C, G11696A, G11963A, A12026G, C12088T, C12092T

*MTND5* (NADH dehydrogenase 5) G12372A, G12406A, G12501A, A12654G, C12705A, A12753G, G12771A, T12811C, C12816T, T13143C, A13263G, A13563G, G13759A, A13827G, 13928G/T/A/C, C13934T, A13942G

*MTND6* (NADH dehydrogenase 6) T14308C, G14364A, G14476A

*MTCYB* (Cytochrome b) G14861A, A14893G, 14914A/C/G, A14927G, C14944T, T14979C, G14996A, C15040T, G15043A, G15047A, T15067C, G15323A, G15346A, T15440C, A15487T, G15497A, C15508T, C15518T, A15524G, C15535T, A15562G, T15850C, A15851G, A15860G, A15874G, G15883A

*MTTT* (tRNA Threonine) 15924A/Del/G, G15927A, T15940Del, T15941C, A15951G

*mCR* (D-Loop) T16519C

#### 8. 罹患

脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、その他の脳卒中）、心筋梗塞、突然死、心不全、糖尿病、閉塞性動脈硬化性疾患、腎疾患、高齢者認知症、および部位病型など国際疾病分類に基づいて細分された良性・悪性新生物ならびに前がん病変。

#### 9. 死因別死亡

全死亡、部位病型などに基づいて細分された新生物死亡。病名病型などに基づいて細分された循環器系の疾患死亡。その他、国際疾病分類に基づいた病名別死亡のうち、糖尿病、肥満（症）、高脂血症、高尿酸血症、肝疾患、胆のう・胆管の疾患、腎疾患、呼吸器系の疾患、血液および造血器の疾患、骨粗しょう症に関するもの。

#### 10. 身体機能、認知能力および介護度

介護保険法に基づく、身体機能（麻痺・拘縮、移動、複雑移動、特別介護、身の回り）、認知機能（意思疎通、問題行動）、介護度、要介護認定等基準時間、中間評価項目得点、日常生活自立度の組み合わせ、サービスの利用状況。

## 付録 2 研究組織構成員一覧

統括研究者	: 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野	教授	上島 弘嗣
主任研究者	: 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野	講師	喜多 義邦
合同事業者	: 滋賀県高島市		
共同研究者	: 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野客員教授		中村 保幸
	公立高島総合病院内科医長		杉原 秀樹
	マキノ病院院長		森田 豊
	公立甲賀病院内科医長		環 慎二
	東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野助手		松井 健志
	東京大学大学院医学系研究科教授		大橋 靖雄
	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門		山本 貴子
	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門		チュールン・チョトリ

### 研究協力依頼機関:

公立高島総合病院  
マキノ病院  
大津赤十字病院  
滋賀医科大学付属病院  
滋賀県立成人病センター  
滋賀県厚生福祉部  
滋賀県今津保健所

- 共同研究組織 : 1. 公益信託日本動脈硬化予防研究基金 (運営委員長: 矢崎義雄) による国内共同研究「統合研究: JALS (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study)」(委員長: 上島弘嗣 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 教授) および統合研究の中で実施する文部科学省特定領域研究「ポスト・ミレニアム研究としての高血圧に関連する遺伝要因の探索 (仮題)」(主任研究者: 三木哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座 教授)
2. 文部科学省特定領域研究「分子疫学コホート研究の支援に関する研究」班による「日本多施設共同コホート研究: J-MICC 研究 (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study)」(主任研究者: 浜島信之 名古屋大学大学院医学系研究予防医学/医学推計・判断学教授)

検査試料処理施設: 近畿予防医学研究所

個人情報管理者 : 滋賀医科大学医療情報部 教授 永田 啓

## 付録3 用語の定義

### 1. 「研究対象者」・「研究協力者」

「研究対象者」は本研究に参加する要件を満たしている者を指す。そのうち、実際に研究に参加した者を「研究協力者」と定義する。

### 2. 「個人情報」・「個人識別情報」・「個人識別番号」

他に断りのないかぎり、本研究計画書でいう「個人情報」は、特定個人を識別可能か否かにかかわらず、個人（生存者・死亡者を問わない）に関する情報一般を指す。「個人識別情報」とは特定個人の識別を可能にする情報（氏名、住所、電話番号）を指す。「個人識別番号」とは、個人識別情報で把握される個人に対応する本研究データベースで使用される番号を指す。

### 3. 「対応表」

「対応表」とは、個人情報管理者が個人情報を匿名化する場合に、当該個人情報に係る個人と当該情報とを連結し得るよう新たに試料・資料等に付された符号や記号等を指す。

## 付録4 収集情報/資料・データベース・生体試料の保存および廃棄方法

1. 本研究に関するすべての収集情報、資料、データベース、生体試料は滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野が保存・管理の責任を担う。保存・管理の統括責任は統括責任者（付録2）がこれを担う。また、本研究の主任研究者（付録2）がその実務に関する責任を負う。
2. 個人情報の管理責任者として、本研究に関与しない個人情報管理者（付録2）を設置し、この個人情報管理者により、随時、本研究における個人情報の管理・取り扱いについての監督・監査を受ける。

### 3. 収集情報、資料、データベース、生体試料の管理運営

#### 3-1. 管理

本研究の主任研究者は、個人情報管理者の監督の下、収集された個人情報を含むすべての収集情報、資料、データベース、生体試料の管理を行う。また、主任研究者およびその許可を受けた共同研究者および研究補助者に限り、これらの収集情報、資料、データベース、生体試料の管理補助業務および閲覧など、解析研究等の準備として必要な作業を行うことができる。

#### 3-2. 運営

これらの収集情報、資料、データベース、生体試料を用いて具体的に解析研究等を行う際には、それ以前に、主任研究者は個人情報管理者に匿名化処理を依頼し、匿名化を終えた収集情報、資料、データベース、生体試料に限り、解析研究等に使うことができる。対応表は個人情報管理者が管理する。

### 4. 保存期間

本研究で収集されたすべての情報、資料、データベース、生体試料は、追跡調査が終了する2029年末まで保存し、本研究の遂行のために使用する。ただし、研究の途中で本研究の研究計画が倫理審査委員会の承認を経た上で修正あるいは改訂された場合は、その中で定められる保存期間への変更を妨げるものではない。

また、当初予定の保存期間が終了した時点で、保存されたすべての収集情報、資料、データベース、生体試料のうち、連結不可能匿名化されたものについては、その後の学術研究に供することを目的として継続して保存することを妨げない。ただし、この場合は、事前に倫理審査委員会への報告もしくは倫理審査委員会による承認を得るものとする。

### 5. 収集情報、資料およびデータベースの取り扱い

#### 5-1. 保存方法

本研究に関する、生体試料を除くすべての収集情報、資料および構築されたデータベースを記したすべての紙媒体および各種保存用リムーバブル電子媒体（Hard disk、Floppy disk、CD-ROM、DVD-ROM、USB フラッシュメモリ等）は、福祉保健医学分野内に設置・指定された保管空間に保存される。この

保管空間は厳重な施錠管理のもとにおかれ、それへのアクセスは、主任研究者からあらかじめ許可を受けた特定の研究者と特定の研究補助者を除いてすべて禁止される。この保管空間の鍵は、個人情報管理者の監督のもと、主任研究者が管理する。また、これらの媒体に保存された内容はみだりに複製してはならない。解析研究等の準備に必要な場合は、主任研究者の許可を得た場合に限り複製ができるものとする。

収集情報、資料、生体試料の検査結果および解析結果等から成り、且つ、個人情報管理者による匿名化を終わっていない情報を含むデータベースを保有する電子計算機（コンピュータ）は、すべての外部ネットワークから切り離された状態に置き、パスワードとともに、福祉保健医学部門内の厳重に施錠された保管空間の内で管理する。この電子計算機へのアクセスは、個人情報管理者の監督のもとで、主任研究者および主任研究者が許可した研究者または研究補助者に限り与えられる。ただし、連結不可能匿名化されたものについてはこの限りではない。

## 5-2. 廃棄方法

収集情報、資料、データベースは、所定の保存期間が終了した時点で個人識別情報が付いていないことを確認した上で、滋賀医科大学内で焼却または細断処理機等によって再生不可能な形に破壊し廃棄する。途中で研究協力の同意を撤回した者の資料等については、同意撤回文書を受理した時点で同様に再生不可能な形に破壊し廃棄する。ただし、電子媒体（ハードディスク、各種リムーバブルディスク等）に保存された資料等については、同じく個人識別情報が付いていないことを確認した上で、可能であれば上記に示す方法で処分を行い、それが可能でないものについては、物理的な破壊などのその他の代替方法によって、同じく再生不可能な形に破壊し廃棄する。ただし、連結不可能匿名化されたものについてはこの限りではない。

## 6. 生体試料の取り扱い

### 6-1. 保存方法

福祉保健医学分野内の所定の冷蔵保管庫（-80度）にて凍結保存する。この冷蔵保管庫が設置された保管空間は、厳重な施錠管理の下におかれ、個人情報管理者の厳正な監督の下、主任研究者が管理を行う。

生体試料を保存する場合、生体試料を収めたスピッツ等は記号・バーコード等の所定の匿名化コードのみによって管理し、定められた手続きに従わない限り生体試料から提供者個人を特定することができないようにしなければならない。

保存・管理された生体試料を保管空間より外部へ持ち出す場合は、必ず主任研究者の立会いまたは事前の許可を得なければならない。

生体試料の測定・解析のために、共同研究機関や組織あるいは検査・測定委託機関に移送する場合は、その移送先機関とあらかじめ定められた方法にのっとり匿名化された状態で移送しなければならない。詳細については各機関との個別の契約によりこれを定める。

### 6-2. 廃棄方法

所定の保存期間が終了した時点で、残っている生体試料はすべて滋賀医科大学内で焼却等によって再

生不可能な形に破壊し廃棄する。ただし、連結不可能匿名化されたものについてはこの限りではない。

#### 7. 研究途中で同意撤回があった場合の取り扱い

本研究の途中で、所定の手続きに従って研究協力者から同意撤回の意思表示が同意撤回文書によりなされた場合は、それを受理した時点で、同意が撤回された項目に応じて、収集情報、資料、データベース、生体試料の該当項目・内容について、それぞれ所定の廃棄方法に従って破壊し廃棄する。また、共同研究等に対してこれらの収集情報、資料、データベース、生体試料を提供している場合は、各共同研究計画書において定められた所定の手続きに従って適切に処理を行う。

### 3. 研究結果

#### 3-1. 高島市の人口

本研究の調査対象地域は滋賀県の北西部（琵琶湖の西側）に位置し、2005年10月1日現在（本研究のほぼ中央年）における人口は男性26,274名、女性27,676名の計53,950名である。当該年度の高島市の65歳以上人口割合は25.1%と滋賀県全体の18.1%に比べて7ポイント高く、高齢化が進んでいる地域といえよう。

表1は高島市の2005年10月現在の性別にみた人口の年齢分布である。

表1. 滋賀県高島市の2005年(平成17年)10月1日現在の男女それぞれの年齢階級別人口(人)

	-9歳	10-19歳	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80-89歳	90歳-	合計
男性	2457	2995	2742	3068	3264	4138	3424	3058	1001	127	26274
女性	2329	2847	2589	3068	3327	3913	3600	3495	2042	466	27676
合計	4786	5842	5331	6136	6591	8051	7024	6553	3043	593	53950

#### 3-2. 研究協力者募集状況

本研究のベースライン調査（追跡調査対象者の募集とアンケートを含む初回検査）は、2002年（平成14年）の旧高島郡安曇川町および新旭町の老健法基本健診に併せて実施した調査を皮切りに2003年度（平成15年）の旧高島町およびマキノ町と実施してきた。2004年（平成16年）には朽木村での調査を行うことを前提に旧朽木村担当部局と協議を続けていたが、翌2005年1月1日（平成17年1月1日）の高島市への合併の準備および合併後の事務統合のため調査は2年間の延期となり、2006年（平成18年）にベースライン調査が当初予定していた高島市朽木地区にて再開された。

老健法基本健診および特定健診受診者のうちベースライン調査で本研究に書面をもって研究協力の同意を表明した者を研究協力者とした。なお、ベースライン調査全体の承諾者率（承諾者数÷健診受診者×100）は84.5%（承諾者総計6,257名、受診者総計7,406名）であった。このうち、健診受診後本研究への協力を文書によって撤回を申し出た研究協力者数は165名であり、よって、現時点での本研究の研究協力者数は6,092名（現時点での承諾者率：82.3%）である。調査地区ごとの研究協力者数は表2のとおりである。

表2. 調査地区別の研究協力者数

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	合計
男性	371	348	268	765	299	136	2,187
女性	570	621	633	1,281	608	192	3,905
合計	941	969	901	2,046	907	328	6,092

また、研究協力者の性別および年齢階級別の分布を表3に示した。男性では60歳代および70歳代がおよそ3割程度と他の年齢階級に比べてやや突出していた。女性でも同様に60歳代をピークとする年齢構成であるが、男性の平均年齢の63.3（標準偏差：12.3）歳に対し女性の平均年齢は58.1（13.0）歳であり、女性の研究協力者の分布は男性に比べて5歳程度有意に（ $p < 0.01$ ）若年層の多い分布とな

った。

表 3. 研究力者の性別および年齢階級別の内訳 (%)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	合計人数
男性	6.7	7.8	17.2	35.3	29.1	3.9	2,187(100%)
女性	13.0	13.8	21.8	32.8	16.6	2.0	3,905(100%)
合計	10.7	11.6	20.2	33.7	21.1	2.7	6,092(100%)

調査地区別の研究協力者の平均年齢を表 4 に示した。各調査地区ともに女性の平均年齢は男性の平均年齢に比べて若く、また、調査地区間でも高島、朽木地区の平均年齢は他の地区に比べて比較的高く、男女ともに調査地区間の平均値に有意差のあることが認められた ( $p < 0.01$ )。

表 4. 調査地区別の平均年齢 (歳) (標準偏差)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	合計
男性	60.3(14.4)	64.1(11.8)	57.7(8.9)	64.7(11.8)	65.5(11.7)	67.0(13.1)	63.3(12.3)
女性	55.6(14.7)	57.2(12.6)	55.4(10.0)	59.2(13.1)	60.6(13.2)	61.8(14.1)	58.1(13.0)
合計	57.4(14.7)	59.7(12.7)	56.1(9.8)	61.3(12.9)	62.2(12.9)	64.0(13.9)	59.9(13.0)

分散分析の結果、男女ともに調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

### 3-3. 肥満度

【BMI】本研究ではベースライン調査開始時点から肥満度の指標として BMI を用いている。BMI は以下の式によって求めた。 $BMI = (\text{体重 Kg}) \div (\text{身長 m})^2$

加えて、本調査では高島市と協議のうえ、2008 年より開始された特定健診に先んじ、2007 年 (今津地区) から腹囲の測定を行うこととした。ここでは、両測定結果について示す。

性別および年齢階級別の BMI の平均値を表 5 に示す。男性の BMI は 40 歳代の 24.1 をピークに年齢が上がるに従って減少する傾向が認められた ( $P < 0.01$ )。一方、女性では、年齢が高くなるに従って BMI が上昇する傾向が認められた ( $p < 0.01$ )。

表 5. 性別および年齢階級別の BMI 平均値 (標準偏差)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
男性	人数	147	171	376	771	637	2187
	平均値	23.1(3.0)	24.1(3.4)	23.8(2.8)	23.6(2.8)	23.2(2.9)	22.9(2.8)
女性	人数	507	537	853	1281	650	3905
	平均値	21.5(3.1)	22.3(3.2)	22.9(3.4)	23.4(3.2)	23.4(3.1)	23.2(2.9)

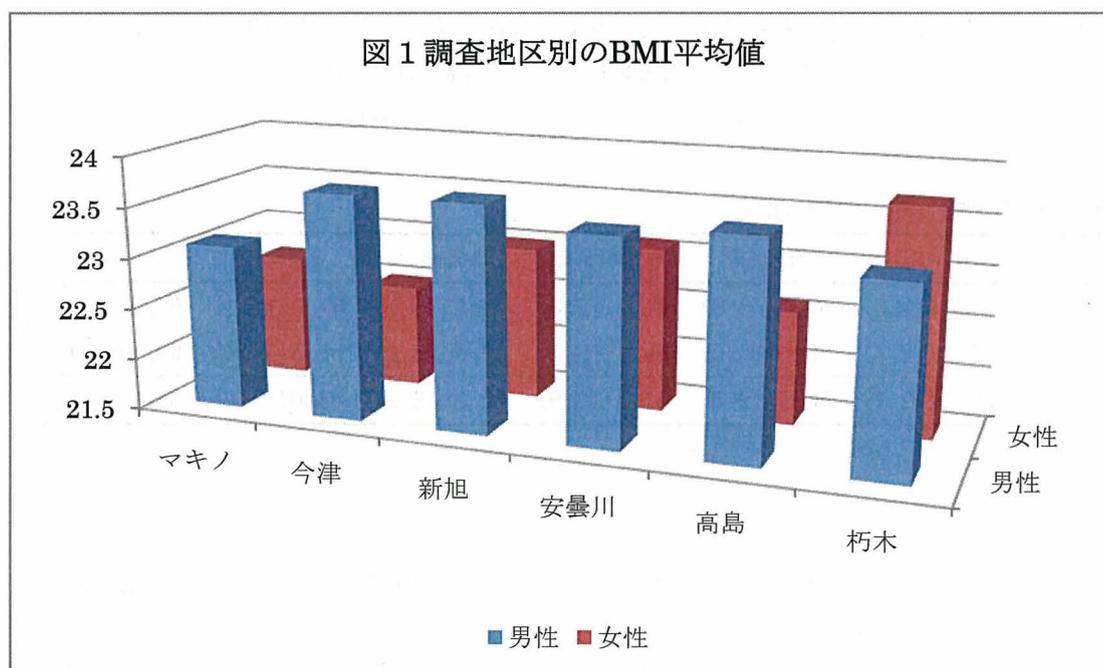
分散分析の結果、男女ともに調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

調査地区別の BMI の平均値を表 6 および図 1 に示した。男性の BMI は調査地区間で大きな差は見られなかったが、女性では朽木地区で肥満度がやや高い傾向にあることが認められた。

表 6. 調査地区別の BMI 平均値 (標準偏差)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男性	人数	371	348	268	765	299	136	2187
	平均値	23.1(2.7)	23.7(3.1)	23.7(2.8)	23.5(3.0)	23.6(2.8)	23.3(2.8)	23.5(2.9)
女性	人数	570	621	633	1281	608	192	3905
	平均値	22.7(3.2)	22.5(3.3)	23.0(3.1)	23.1(3.2)	22.6(2.9)	23.7(4.5)	22.9(3.3)

年齢を調整した共分散分析の結果、男女ともに調査地区間に有意差が認められた (男性;  $p < 0.05$ 、女性;  $p < 0.01$ )



【腹囲】 朽木地区および今津地区のみで測定した男性および女性の腹囲の年齢階級別の平均値を表 7 に示した。男性についてみると、40 歳以上 79 歳までの年齢階級においてそのほとんどが特定健診の腹囲判定基準である 85 cm 以上を示した。

表 7. 性別および年齢階級別の腹囲の平均値 (標準偏差) (朽木および今津地区のみ)

		30 歳未満	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80 歳以上	全年齢
男性	人数	28	39	72	145	171	27	482
	平均値	80.1(9.3)	85.8(11.5)	86.4(8.6)	84.9(7.8)	85.1(10.7)	83.7(8.9)	84.9(9.5)
女性	人数	108	115	164	264	144	15	810
	平均値	75.1(12.0)	76.5(7.3)	80.6(11.3)	83.1(9.5)	84.8(10.5)	85.1(8.0)	80.9(10.7)

分散分析の結果、女性で年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

一方、女性では、いずれの年齢階級においても特定健診の腹囲判定基準の 90 cm を超えるものではなかった。また、女性において、年齢が上がるに従って腹囲が増す傾向も認められた。地区別にみると、男性では今津地区、女性では朽木地区が腹囲の平均値は有意ではないが大きい傾向を認めた。

表 8. 調査地区別の腹囲の平均値 (標準偏差)

		今津地区	朽木地区	全地区
男性	人数	348	134	482
	平均値	85.3(10.1)	83.9(7.6)	84.9(9.5)
女性	人数	621	189	810
	平均値	80.8(10.1)	81.3(12.4)	80.9(10.7)

年齢を調整した共分散分析の結果、男女とも地区間に有意差は認められなかった。

地区別に男女それぞれについて特定健診の腹囲判定基準 (男性 ; 85 cm超、女性 ; 90 cm超) を超える者の人数とその割合を表 9 に示した。腹囲判定基準を超える者の割合は両地区ともに男性で圧倒的に多いことが認められた (男性は約 5 割に対して女性のそれは約 2 割)。

表 9. 調査地区別の腹囲判定基準を超える者の人数 (%)

		今津地区	朽木地区	全地区
男性	総数	348(100%)	134(100%)	482(100%)
	80cm 超の人数	179(51.4%)	64(47.8%)	243(50.4%)
女性	総数	621(100%)	189(100%)	810(100%)
	80cm 超の人数	110(17.7%)	41(21.7%)	151(18.6%)

### 3-4. 血圧

【最高血圧】本調査においては血圧の測定を座位による 5 分の安静の後、自動血圧計 (コーリン社製 BP103i II) を用いて 5 分の安静の後 2 回の測定を行った。本報告書では初回測定の成績を用いて結果を示す。最高血圧では、男性および女性ともにほぼ年齢が上がるに従って血圧値が上昇することが認められた ( $p < 0.01$ )。また、男女ともに 70 歳以上の群で平均値が 140mmHg を超える高いものであることが注目される。

表 10. 性別および年齢階級別の最高血圧の平均値 (標準偏差)

		30 歳未満	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80 歳以上	全年齢
男 性	人数	147	171	376	771	637	85	2187
	平均値	121.7(14.5)	126.0(18.5)	132.9(19.2)	136.9(22.0)	140.3(20.9)	144.0(21.2)	135.6(21.2)
女 性	人数	507	537	853	1281	649	77	3904
	平均値	111.6(14.1)	119.0(18.1)	128.0(20.5)	133.0(21.0)	141.6(22.0)	144.0(20.4)	128.9(22.1)

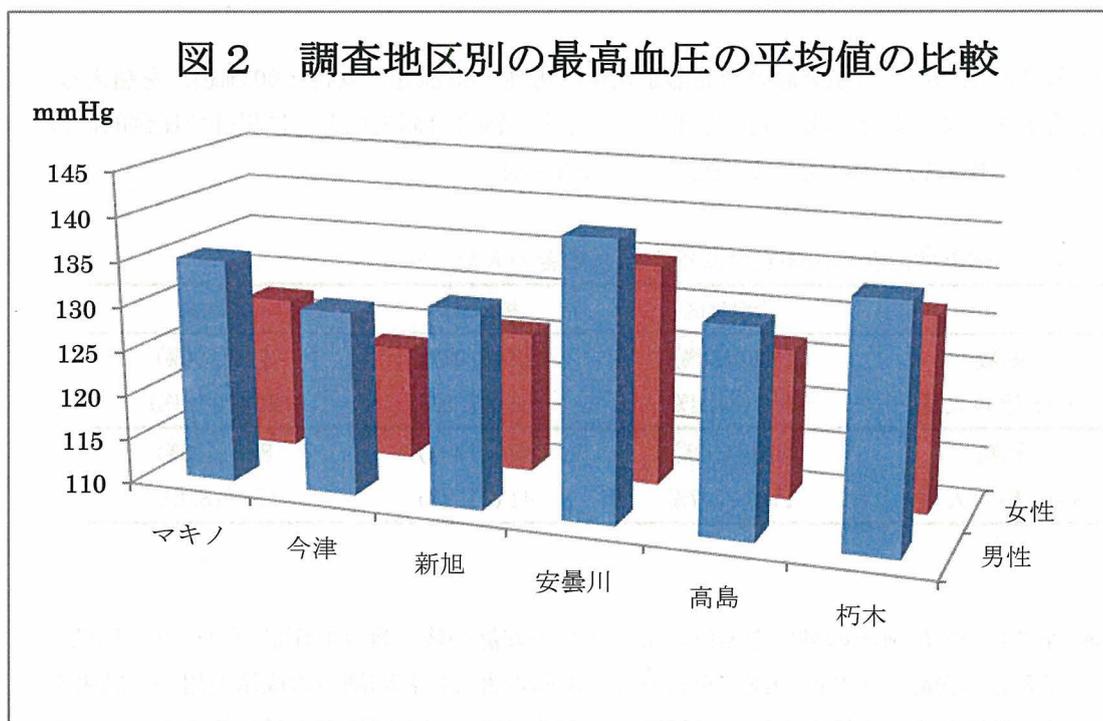
分散分析の結果、男女ともに年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

調査地区別にみた最高血圧の平均値 (標準偏差) を表 11 に示した。男性および女性ともに安曇川地区の血圧が他の地区に比べて最も高いことが認められた。また、第 2 位の地区の平均値と比べてもその差は顕著であることが認められた。

表 11. 地区別および性別の最高血圧 (mmHg) の平均値 (標準偏差)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男 人数	371	348	268	765	299	136	2187
性 平均値	135.0(21.2)	130.4(19.1)	131.9(19.2)	140.6(22.4)	132.7(20.6)	136.6(18.6)	135.6(21.2)
女 人数	570	621	633	1280	608	192	3904
性 平均値	127.3(22.2)	122.8(19.6)	125.8(19.4)	134.7(23.6)	126.7(21.1)	131.7(21.0)	128.9(22.1)

年齢を調整因子とする共分散分析の結果、男女ともに調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )



【最低血圧】

最高血圧と同様に性別および年齢階級別の最低血圧の平均値を表 12 に示した。男性および女性ともに最高血圧と同様に、年齢が上がるに従って最低血圧も上昇することが認められた ( $p < 0.01$ )。

表 12. 性別および年齢階級別の最低血圧 (mmHg) の平均値 (標準偏差)

	30 歳未満	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80 歳以上	全年齢
男 人数	147	171	376	771	637	85	2187
性 平均値	73.2(9.7)	80.2(12.1)	83.6(11.5)	83.0(12.2)	80.8(11.3)	78.3(12.2)	81.4(11.9)
女 人数	507	537	853	1281	649	77	3904
性 平均値	67.4(9.4)	72.0(11.9)	77.4(12.4)	78.5(12.0)	79.6(11.6)	78.2(10.7)	79.1(12.3)

分散分析の結果、男女ともに年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

調査地区別の解析においても最高血圧と同様に、安曇川地区の最低血圧値の平均値は男女ともに他の地区に比べて高いことが認められた ( $p < 0.01$ )。

表 13. 地区別および性別の最低血圧 (mmHg) の平均値 (標準偏差)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男 人数	371	348	268	765	299	136	2187
性 平均値	80.3(12.1)	78.0(11.6)	82.9(11.1)	84.0(12.0)	79.9(11.8)	79.0(10.2)	81.4(11.9)
女 人数	570	621	633	1280	608	192	3904
性 平均値	74.5(12.4)	72.1(11.6)	76.5(11.9)	79.4(12.5)	74.1(11.8)	76.2(10.9)	76.1(12.3)

年齢を調整因子とする共分散分析の結果、男女ともに調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

### 3-5. 塩分摂取量

【食塩の摂取】 本研究では、調査開始当初より研究協力者全員から尿の提供を受け、尿中Na、尿中Kおよび尿中クレアチニンの測定を行った。この測定結果および栃久保らの開発した推定式(文献1)を用いて1日塩分摂取量を求めた。我が国においては塩分摂取量は一日10gまでに抑えることが推奨されているが、本研究における研究協力者の平均食塩摂取量は男女ともに推奨値を超えていた。男性では50歳代に、また、女性では60歳代に食塩の摂り方のピークがあるように考えられた。男性と女性の食塩摂取量の平均値を比較すると、男性の塩分の摂取量は女性のそれに比べて約1g多く摂取していることが認められた。

表 14. 性別および年齢階級別の食塩の推定摂取量 (g/日) の平均値 (標準偏差)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
男 人数	147	171	376	766	632	85	2177
性 平均値	12.2(4.3)	12.7(3.3)	12.9(3.7)	12.7(3.4)	12.6(3.4)	12.1(3.7)	12.6(3.5)
女 人数	502	527	851	1280	645	76	3881
性 平均値	10.6(3.0)	11.0(3.0)	11.8(3.3)	12.3(3.1)	12.2(3.3)	11.9(3.1)	11.8(3.2)

分散分析の結果、女性で年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

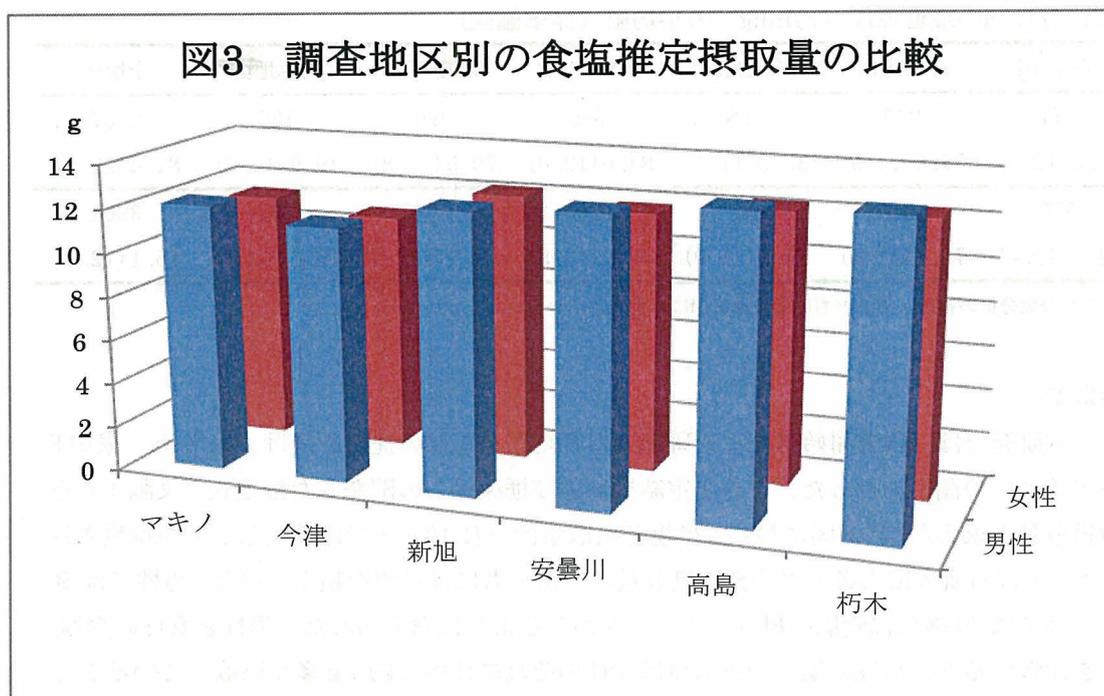
次に塩分の取り方について調査地区別に比較すると(表15および図3)、男女ともに、朽木地区が最も多く、次いで高島地区の順に食塩を多く摂取していた。今津地区は男女ともに最も食塩の摂取量の少ない地区であった。

表 15. 地区別および性別の食塩の推定摂取量 (g/日) の平均値 (標準偏差)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男 人数	367	347	268	762	297	136	2177
性 平均値	12.1(3.6)	11.5(3.1)	12.6(3.3)	12.9(3.6)	13.4(3.5)	13.6(3.9)	12.6(3.5)
女 人数	565	621	628	1278	599	190	3881
性 平均値	11.4(3.0)	10.8(3.2)	12.2(3.2)	11.8(3.1)	12.3(3.3)	12.4(3.3)	11.8(3.2)

年齢を調整因子とする共分散分析の結果、男女ともに調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

図3 調査地区別の食塩推定摂取量の比較



### 3-6. 動脈硬化度測定

【baPWV】上腕動脈-足首動脈間脈波伝搬速度 (baPWV) は非侵襲的に動脈の「硬さ」を評価する検査として有用である。本研究では平成14年(安曇川町を除く)のベースライン調査から株式会社コーリン社製(株式会社オムロン・コーリン) 血圧脈波検査装置 (Form PWV/ABI) を用いて研究協力者を対象に測定を行っている。

baPWVの性別および年齢階級別の平均値(標準偏差)を表16に示した。男性および女性ともに年齢の上昇とともに脈波伝搬速度すなわち動脈硬化が進んでいることが認められた( $p < 0.01$ )。また、男女間で動脈硬化の度合いに大きな差は認められなかった。

表16. 性別および年齢階級別の脈波伝搬速度 (baPWV (cm/sec)) の平均値 (標準偏差)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
男 人数	103	116	243	503	372	45	1382
性 平均値	1255 (110)	1386 (201)	1482 (245)	1664 (341)	1883 (429)	2080 (429)	1651 (394)
女 人数	334	348	587	831	374	47	2521
性 平均値	1199 (219)	1267 (212)	1425 (222)	1623 (322)	1877 (401)	2188 (397)	1520 (374)

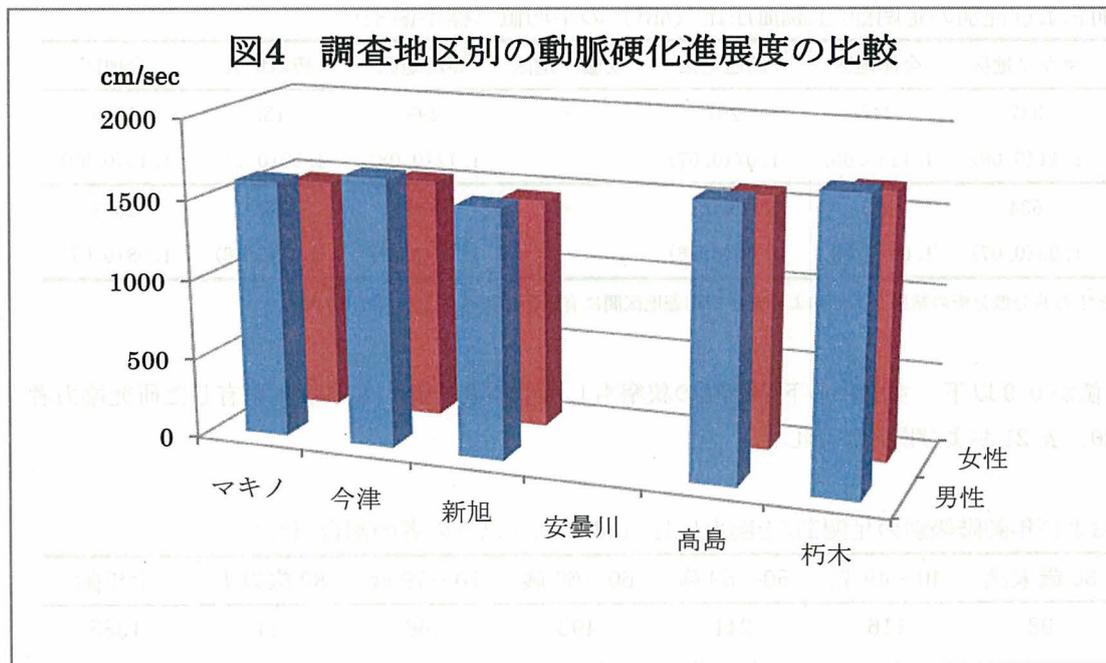
分散分析の結果、女性で年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

表17および図4は脈波伝搬速度の調査地点別の平均値である。男性および女性ともに朽木地区は他の地区に比べてbaPWVの平均値は高く、動脈硬化がより進展している者の多いことが示された(女性; $p < 0.01$ )。

表 17. 地区別および性別の脈波伝搬速度 (baPWV (cm/sec)) の平均値 (標準偏差)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男 人数	346	348	259	-	295	134	1382
性 平均値	1607(359)	1679(441)	1551(308)	-	1691(419)	1790(387)	1651(394)
女 人数	533	613	596	-	591	188	2521
性 平均値	1470(356)	1522(385)	1451(302)	-	1586(388)	1663(469)	1520(374)

年齢を調整因子とする共分散分析の結果、女で調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )



【ABI】足関節/上腕血圧比(ankle brachial pressure index; ABI)はコーリン社製Formにより、baPWVの測定に併せて測定することができる。ABIは下肢の動脈血行路における狭窄あるいは閉塞の有無もしくはその程度を評価する指標として医療現場で通常用いられている検査である。本検査ではABIが0.9をカットオフポイントとして、それ以下であれば下肢動脈の狭窄もしくは閉塞が示唆される。

性別および年齢階級別のABIが0.9以下であった者の割合を表18に示した。男性および女性ともに年齢の上昇に伴いABIの平均値も上昇することが認められた( $p < 0.01$ )。また、調査地区で比較すると、新旭地区のABI平均値は他の地区に比べて比較的低いことが認められた。

表 18. 性別および年齢階級別の足関節/上腕血圧比 (ABI) の平均値 (標準偏差)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
男 人数	105	116	243	502	373	46	1385
性 平均値	1.04(0.09)	1.09(0.07)	1.10(0.07)	1.11(0.08)	1.12(0.10)	1.09(0.12)	1.10(0.09)
女 人数	334	348	587	831	374	47	2521
性 平均値	1.05(0.07)	1.06(0.07)	1.08(0.07)	1.09(0.07)	1.10(0.07)	1.09(0.09)	1.08(0.07)

分散分析の結果、男性女性で年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

表 19. 地区別および性別の足関節/上腕血圧比 (ABI) の平均値 (標準偏差)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男 人数	347	347	257	-	299	135	1385
性 平均値	1.11(0.08)	1.11(0.09)	1.07(0.07)	-	1.12(0.08)	1.09(0.11)	1.10(0.09)
女 人数	534	616	595	-	590	188	2523
性 平均値	1.08(0.07)	1.09(0.08)	1.06(0.06)	-	1.10(0.07)	1.07(0.08)	1.08(0.07)

年齢を調整因子とする共分散分析の結果、男性および女性で調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

次に、ABI 値が 0.9 以下、すなわち下肢動脈の狭窄もしくは閉塞を疑わせる所見を有した研究協力者の割合を表 20、表 21 および図 5 に示した。

表 20. 性別および年齢階級別の足関節/上腕血圧比 (ABI) 0.9 以下の者の割合 (%)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
男 総数	98	116	241	493	366	44	1385
性 該当数	7(6.7%)	0(0%)	2(0.8%)	9(1.8%)	7(1.9%)	2(4.3%)	27(1.9%)
女 人数	336	348	587	831	374	47	2523
性 該当数	5(1.5%)	4(1.1%)	4(0.7%)	3(0.4%)	2(0.5%)	1(2.1%)	19(0.8%)

表 21. 地区別および性別の足関節/上腕血圧比 (ABI) 0.9 以下の者の割合 (%)

	マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男 総数	347	347	257	-	299	135	1385
性 該当数	6(1.7%)	5(1.4%)	5(1.9%)	-	4(1.3%)	7(5.2%)	27(1.9%)
女 人数	534	616	595	-	590	188	2523
性 該当数	5(0.9%)	4(0.6%)	3(0.5%)	-	4(0.7%)	3(1.6%)	19(0.8%)

図5 調査地区別のABI0.9以下の者の比較

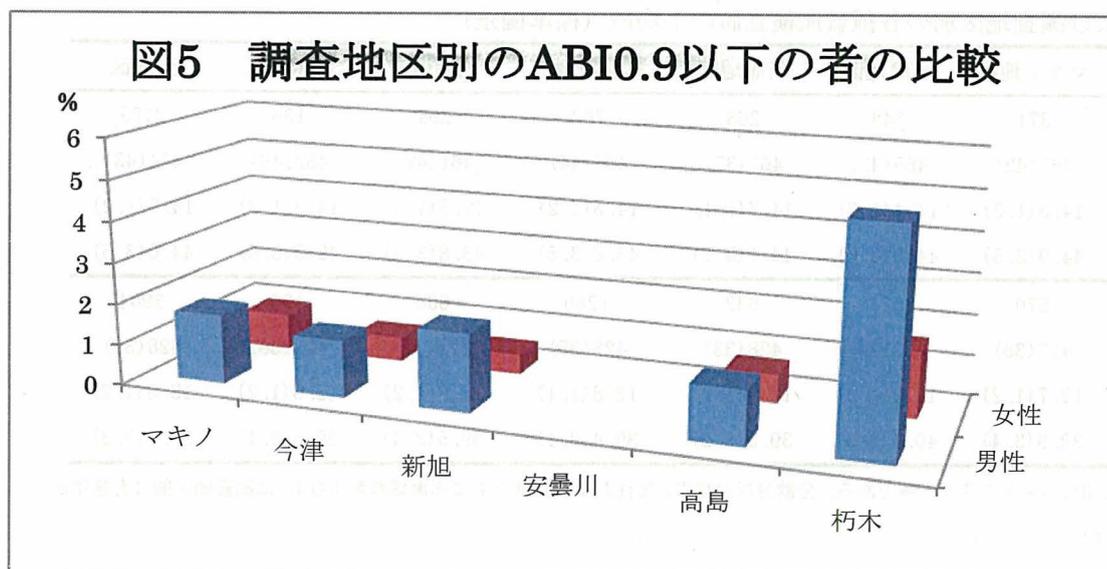


図5に示したように、ABI値が0.9以下であった者の割合は、朽木地区の男性で著しく高いことが認められた。女性でも、男性ほど顕著ではないが朽木地区が他の地区に比べて最も高い割合となった。この傾向は、baPWVでも認められたものであり、高齢者の割合が高かった朽木地区の特徴と考えられる。

### 3-7. 貧血に関する指標

貧血の程度を示し血液指標として、赤血球数、ヘモグロビン値 (Hb) およびヘマトクリット値 (Ht) の測定が行われた。ここではそれぞれの検査項目について性別に年齢階級別および調査地区別の平均値を示す。なお、貧血には様々な原因が存在し、これらの検査結果をもって貧血と診断し、その結果を示すことはここでは行わない。また、以降の血液検査成績についても同様とする。

上記3検査項目について年齢階級別および調査地区別の平均値を表22および表23に示す。年齢階級間の比較では、男性および女性ともに高齢になるにしたがって赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値のいずれも低下する傾向が認められた ( $p < 0.01$ )。

表22. 性別および年齢階級別の各種貧血検査値の平均値 (標準偏差)

	30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
人数	147	171	376	771	635	85	2185
男							
赤血球数	501 (33)	489 (36)	475 (37)	463 (38)	449 (42)	429 (49)	464 (43)
Hb (g/dl)	15.3 (0.9)	15.1 (1.0)	14.8 (1.0)	14.6 (1.1)	14.1 (1.3)	13.4 (1.6)	14.5 (1.2)
Ht (%)	46.4 (2.8)	45.7 (2.9)	44.8 (3.0)	44.2 (3.2)	42.9 (3.7)	40.9 (4.4)	44.0 (3.5)
女							
人数	507	537	853	1281	649	77	3904
赤血球数	433 (32)	431 (32)	436 (33)	427 (37)	418 (37)	407 (44)	428 (36)
Hb (g/dl)	12.6 (1.3)	12.4 (1.5)	13.1 (1.0)	12.9 (1.1)	12.8 (1.1)	12.5 (1.2)	12.8 (1.2)
Ht (%)	39.2 (3.4)	38.7 (3.8)	40.2 (2.9)	40.0 (3.1)	39.4 (3.3)	38.6 (3.6)	39.6 (3.3)

Hb;ヘモグロビン値、Ht;ヘマトクリット値である。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

表 23. 性別および調査地区別の各種貧血検査値の平均値（標準偏差）

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
	人数	371	348	268	763	299	136	2185
男	赤血球数	467(42)	465(42)	467(37)	466(44)	461(42)	452(46)	464(43)
性	Hb(g/dl)	14.5(1.3)	14.4(1.3)	14.7(1.1)	14.5(1.2)	14.5(1.3)	14.3(1.3)	14.5(1.2)
	Ht(%)	44.9(3.5)	44.5(3.7)	44.1(3.1)	43.8(3.5)	43.8(3.4)	42.5(3.5)	44.0(3.5)
	人数	570	621	633	1280	608	192	3904
女	赤血球数	427(36)	433(39)	428(33)	428(35)	427(35)	428(36)	428(36)
性	Hb(g/dl)	12.7(1.2)	12.8(1.3)	12.8(1.2)	12.8(1.1)	12.8(1.2)	12.9(1.2)	12.8(1.2)
	Ht(%)	39.9(3.4)	40.5(3.5)	39.3(3.2)	39.4(3.1)	39.5(3.4)	39.3(3.1)	39.6(3.3)

Hb;ヘモグロビン値、Ht;ヘマトクリット値である。分散分析の結果、男性および女性ともに赤血球数およびHtに調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

次に、各貧血検査項目について調査地区間で比較したところ、男性で、赤血球数では高島地区および朽木地区が他の調査地区に比べて少なく、またヘマトクリットでは朽木地区が低いことが認められた ( $p < 0.01$ )。一方女性では男性のような傾向は認められず各調査地区に大きな差は認められなかったが、新旭地区における赤血球数およびヘマトクリット値は他の調査地区に比べて高い値を示した ( $p < 0.01$ )。

### 3-8. 肝機能に関する指標

高島市における基本健診および特定検診において、肝機能を評価する指標として各種肝炎などを原因とする肝細胞膜の破壊によって細胞外に漏出する逸脱酵素、GOT、GPT および  $\gamma$ -GTP を測定している。

上記の肝機能検査指標について、年齢階級別および調査地区別の平均値を表 24 および表 25 にそれぞれ示した。

表 24. 性別および年齢階級別の各種肝機能検査値の平均値（標準偏差）

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
	人数	147	171	376	771	635	85	2185
男	GOT(U/dl)	21.9(8.3)	26.3(18.4)	24.8(11.0)	26.1(13.1)	26.8(10.6)	26.5(11.1)	25.8(12.3)
性	GPT(U/dl)	26.8(19.9)	34.2(34.2)	26.3(14.9)	23.6(14.5)	21.0(9.9)	18.7(11.7)	24.2(16.6)
	GGTP(U/dl)	40.8(40.9)	65.9(69.7)	61.4(71.1)	49.1(54.7)	42.0(54.7)	31.1(32.6)	49.2(58.4)
	人数	507	537	853	1281	649	77	3904
女	GOT(U/dl)	16.8(4.3)	17.9(9.4)	20.8(7.3)	23.2(19.8)	23.7(8.6)	23.3(8.6)	21.2(13.2)
性	GPT(U/dl)	13.8(7.4)	15.5(12.6)	18.6(12.2)	19.6(26.0)	17.5(9.7)	15.1(7.2)	17.6(17.5)
	GGTP(U/dl)	16.3(11.2)	19.4(17.8)	25.8(23.3)	24.2(24.9)	21.9(15.9)	18.3(8.1)	22.4(20.9)

GGTP;  $\gamma$ -GTP。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

表 25. 性別および調査地区別の各種肝機能検査値の平均値（標準偏差）

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
	人数	371	348	268	763	299	136	2185
男性	GOT (U/dl)	24.0 ( 9.6)	27.2 (18.6)	23.9 ( 8.6)	27.4 (12.1)	22.9 ( 8.0)	28.7 (11.8)	25.8 (12.3)
	GPT (U/dl)	23.5 (15.0)	25.5 (18.2)	25.6 (13.7)	23.8 (19.4)	23.0 (13.3)	24.1 (11.4)	24.2 (16.6)
	GGTP (U/dl)	46.6 (46.4)	53.0 (72.4)	60.9 (71.5)	46.1 (57.0)	46.3 (48.5)	47.2 (41.0)	49.2 (58.4)
	人数	570	621	633	1280	608	192	3904
女性	GOT (U/dl)	20.2 ( 7.6)	21.2 ( 7.9)	18.8 ( 6.1)	22.9 (11.0)	20.5 (26.2)	23.2 ( 6.2)	21.2 (13.2)
	GPT (U/dl)	17.1 (10.7)	17.6 ( 9.9)	17.1 (10.4)	17.4 (14.2)	18.6 (34.3)	19.5 (10.6)	17.6 (17.5)
	GGTP (U/dl)	22.1 (21.2)	23.8 (19.2)	23.0 (17.0)	21.4 (24.4)	22.8 (16.0)	21.8 (24.1)	22.4 (20.9)

GGTP； $\gamma$ -GTP。分散分析の結果、男性および女性ともに GOT で調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。また、男性の  $\gamma$ -GTP で調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

男性では、いずれの肝機能検査項目の平均値もほぼ 40 歳代および 50 歳代がピークとなっていた。この傾向は飲酒量に比例して測定値が上昇する  $\gamma$ -GTP で顕著であり、一概には言及できないが、他の項目の上昇にも飲酒が少なからず影響を及ぼしている可能性が示唆される。一方女性では、男性で認められたピークより高齢側、すなわち 50 歳代および 60 歳代に認められた。この傾向も男性と同様に飲酒の影響が考えられる。

また、調査地区で比較すると、男性では今津地区および新旭地区の  $\gamma$ -GTP 値が他の調査地区に比べて高い値を示したが、他の検査項目及び女性で顕著な傾向は認められなかった。

### 3-9. 血清脂質に関する指標

血清脂質の指標として血清総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールおよび中性脂肪を測定した。HDL コレステロールは所謂善玉コレステロールとよばれ、LDL コレステロールは所謂悪玉コレステロールと呼ばれている。

上記各種血清脂質検査項目の年齢階級別の平均値を表 26 に示した。

男女いずれの血清脂質検査項目の平均値も 50 歳代前後でピークとなる分布を示した。また、男女間で比較すると、中性脂肪を除く他の血清脂質検査項目のいずれの平均値も男性に比べて女性で高値となった。特に、女性の血清総コレステロールの平均値は 50 歳代で顕著な上昇を示した。この結果は、女性における閉経後の血清総コレステロールの上昇に関するこれまでの知見に一致するものである。

表 26. 性別および年齢階級別の各種血清脂質検査値の平均値（標準偏差）

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢	
人数		147	171	376	771	635	85	2185	
男	TCH(mg/dl)	192.2(28.6)	208.5(36.3)	208.1(34.7)	203.1(33.3)	195.7(34.2)	188.1(29.3)	200.9(34.1)	
	HDL(mg/dl)	54.9(12.6)	55.4(14.7)	56.2(17.0)	55.2(15.7)	54.6(14.8)	53.7(15.0)	55.1(15.3)	
	性	LDL(mg/dl)	115.0(25.7)	125.7(33.0)	125.2(32.2)	122.9(32.0)	117.5(30.7)	111.0(25.1)	120.9(31.3)
		TG(mg/dl)	111.6(78.5)	137.4(83.8)	126.9(75.6)	112.4(64.4)	103.8(57.3)	98.4(58.5)	113.7(67.8)
人数		507	537	853	1280	648	77	3902	
女	TCH(mg/dl)	187.9(30.7)	203.0(32.1)	225.6(36.7)	220.5(34.1)	211.4(32.6)	209.3(29.8)	213.2(35.8)	
	HDL(mg/dl)	65.5(14.9)	66.5(15.1)	65.1(15.7)	61.7(15.1)	60.2(14.4)	59.0(13.1)	63.3(15.2)	
	性	LDL(mg/dl)	108.2(27.7)	119.4(29.0)	138.4(34.0)	135.4(31.7)	127.3(29.6)	125.1(28.5)	128.8(32.6)
		TG(mg/dl)	65.8(35.9)	77.0(47.2)	95.6(55.0)	100.0(50.0)	98.2(48.9)	99.5(45.7)	91.1(50.4)

TGは中性脂肪を示す。分散分析の結果、男性のHDLコレステロールを除き、男性および女性ともにいずれの検査項目も年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

次に、各種血清脂質検査項目の調査地区別の平均値を表26に示した。また、各血清脂質検査項目の調査地区別の平均値をそれぞれ図6、図7、図8および図9に再掲した。

血清総コレステロールの平均値の高い調査地区は、男性では新旭地区、女性では安曇川地区と新旭地区であった。同様にHDLコレステロールの低い調査地区は、男性では安曇川地区及び新旭地区であり、女性では安曇川地区であった。LDLコレステロールの高い調査地区は、男性では新旭地区、女性では新旭地区および安曇川地区であった。中性脂肪の高い調査地区は、男性では新旭地区、女性では朽木地区および新旭地区であった。

表 27. 性別および調査地区別の各種血清脂質検査値の平均値（標準偏差）

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区	
人数		371	348	268	763	299	136	2185	
男	TCH(mg/dl)	193.8(34.0)	200.2(33.6)	206.2(31.6)	203.8(34.4)	199.9(33.8)	198.3(35.7)	200.9(34.1)	
	HDL(mg/dl)	54.8(15.2)	56.9(14.9)	53.9(14.3)	53.5(15.4)	56.6(15.2)	60.2(17.4)	55.1(15.3)	
	性	LDL(mg/dl)	117.7(32.4)	120.3(30.1)	125.6(32.1)	122.0(30.7)	120.9(31.9)	116.2(30.9)	120.9(31.3)
		TG(mg/dl)	106.6(61.2)	119.0(70.4)	131.5(82.0)	110.1(67.1)	110.2(59.5)	112.9(62.7)	113.7(67.8)
人数		570	620	633	1280	608	191	3902	
女	TCH(mg/dl)	204.7(35.5)	214.4(37.8)	215.1(35.4)	215.9(35.6)	212.1(34.0)	214.5(34.8)	213.2(35.8)	
	HDL(mg/dl)	63.3(15.1)	67.1(15.8)	63.1(15.4)	60.4(14.3)	64.3(15.2)	67.6(15.3)	63.3(15.2)	
	性	LDL(mg/dl)	123.8(32.9)	128.6(33.8)	132.0(33.2)	130.1(32.2)	129.7(31.7)	122.1(28.1)	128.8(32.6)
		TG(mg/dl)	88.3(52.4)	93.8(57.0)	98.3(55.2)	87.5(43.6)	88.7(47.2)	99.0(54.8)	91.1(50.4)

TGは中性脂肪を示す。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

図6 血清総コレステロール値の調査地区別の比較

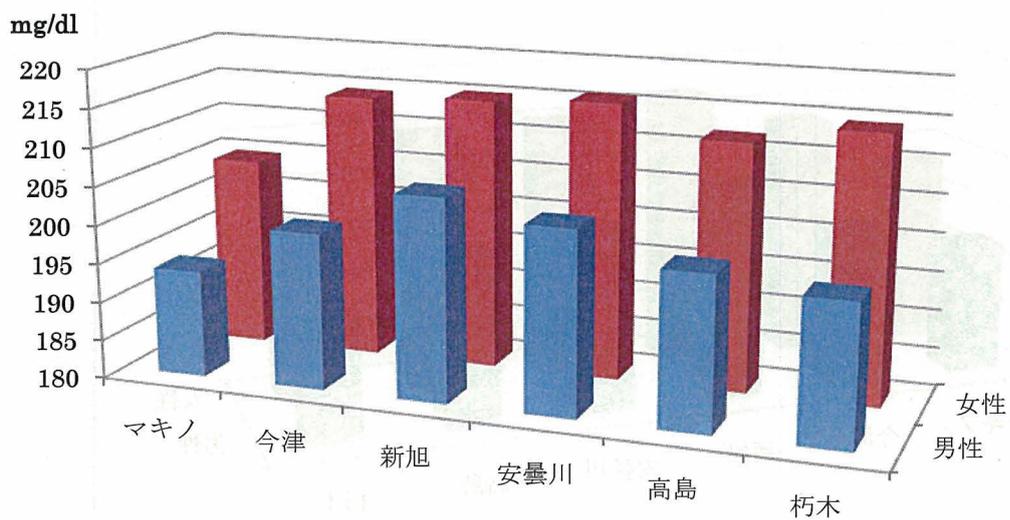


図7 HDLコレステロール値の調査地区別の比較

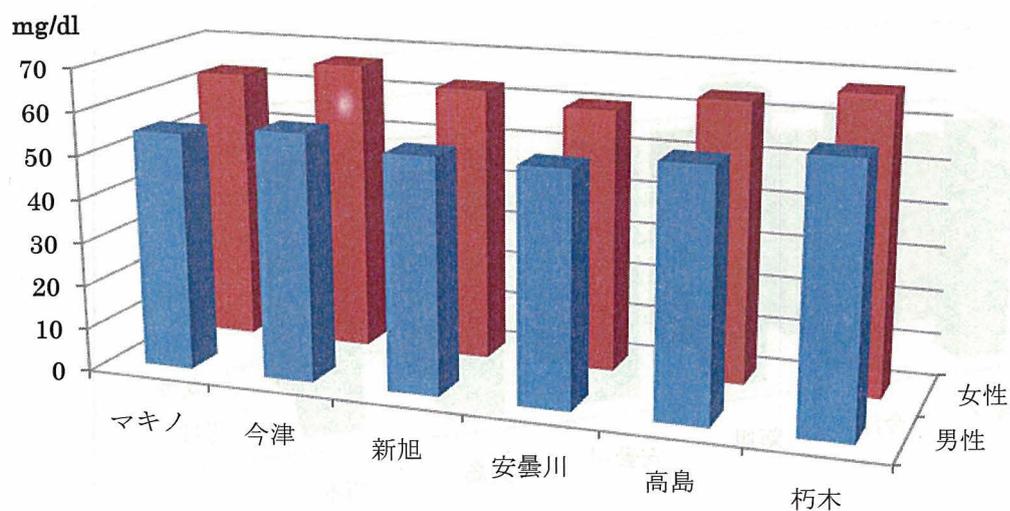


図8 LDLコレステロール値の調査地区別の比較

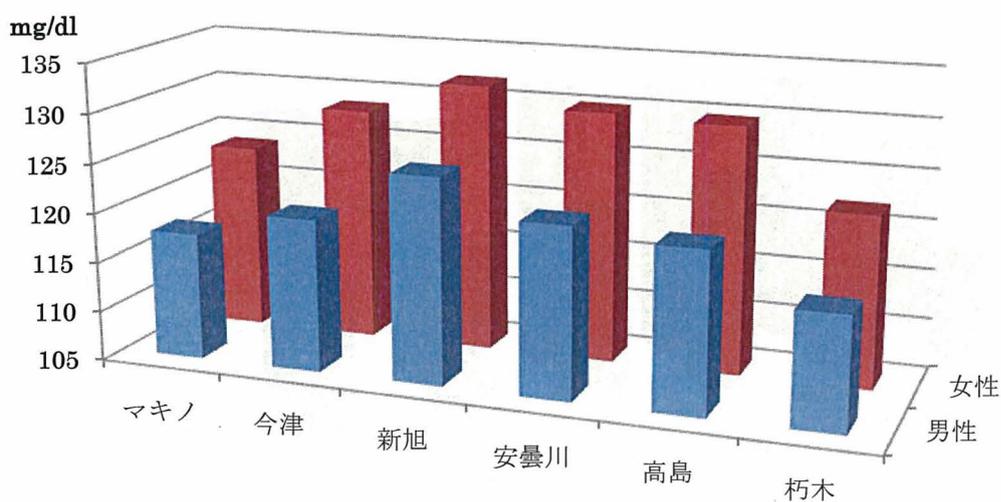
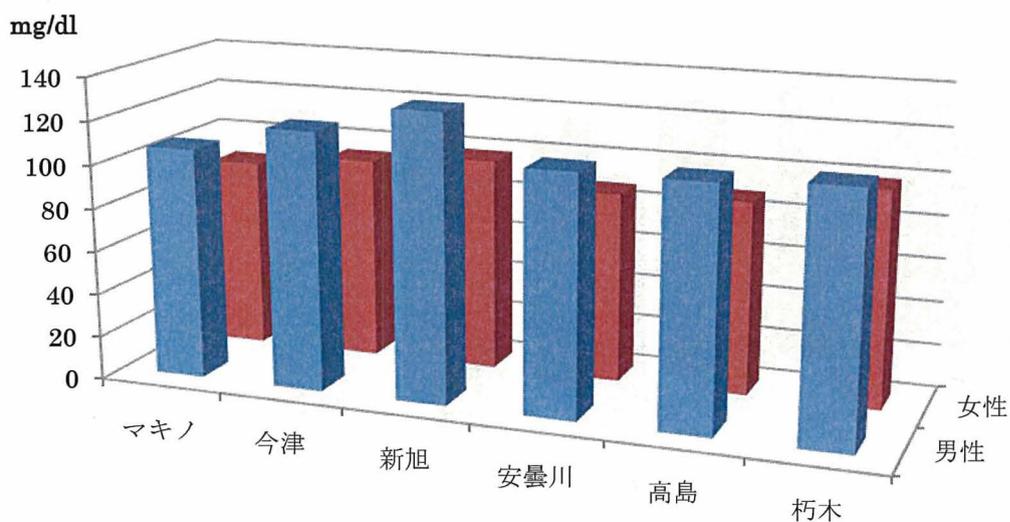


図9 中性脂肪の調査地区別の比較



### 3-10. 血清クレアチニンおよび尿酸

血清クレアチニンは、腎機能を評価する血液検査指標であり、尿酸は腎機能に障害をもたらす高尿酸血症（痛風）の検査指標として測定している。両血液検査指標の年齢階級別および調査地区別の平均値を表28および表29に示した。

血清クレアチニンの年齢階級別の平均値を比較すると、男性および女性ともに年齢が上昇するに従って血清クレアチニンも上昇する明らかな傾向が認められた。一方、尿酸値についてみると、男性では30歳代および40歳代の若い年齢層で高く ( $p < 0.01$ )、それとは対照的に女性では30歳代および40歳代の若年層で低くなる傾向を示した ( $p < 0.01$ )。男性若年層で高い尿酸値を示したことの理由として、高蛋白摂取と飲酒が関連しているものと考えられた。

表 28. 性別および年齢階級別の血清クレアチニンおよび尿酸値の平均値 (標準偏差)

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
	人数	95	75	180	376	381	47	1154
男	Cre (mg/dl)	0.93 (0.13)	0.97 (0.14)	0.95 (0.20)	0.97 (0.17)	1.02 (0.25)	1.08 (0.24)	0.98 (0.20)
	UA (mg/dl)	6.02 (1.39)	6.19 (1.25)	5.87 (1.21)	5.81 (1.38)	5.65 (1.36)	5.60 (1.52)	5.80 (1.35)
	人数	276	272	404	607	385	47	1991
女	Cre (mg/dl)	0.71 (0.12)	0.74 (0.12)	0.75 (0.12)	0.75 (0.14)	0.79 (0.16)	0.83 (0.29)	0.75 (0.14)
	UA (mg/dl)	4.18 (0.96)	4.01 (0.84)	4.46 (0.99)	4.48 (1.06)	4.47 (1.07)	4.35 (0.95)	4.36 (1.02)

Cre ; 血清クレアチニン、UA ; 尿酸を示す。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

調査地区別に血清クレアチニンおよび尿酸値を比較すると、男女とも調査地区間に顕著な差はなかったが、血清クレアチニン値は男女ともにマキノ地区における平均値が他の調査地区の平均値に比べて低い値を示した。なお、調査開始当初の平成14年に実施した安曇川地区 (旧安曇川町) および新旭地区 (旧新旭町) においては血清クレアチニンおよび尿酸は基本健診項目となっていなかったため、ベースライン調査の成績はない。

表 29. 性別および調査地区別の血清クレアチニンおよび尿酸値の平均値 (標準偏差)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
	人数	371	348	-	-	299	136	1154
男	Cre (mg/dl)	0.86 (0.14)	1.05 (0.20)	-	-	1.02 (0.17)	1.07 (0.27)	0.98 (0.20)
	UA (mg/dl)	5.74 (1.30)	5.95 (1.36)	-	-	5.67 (1.34)	5.89 (1.49)	5.80 (1.35)
	人数	570	621	-	-	608	192	1991
女	Cre (mg/dl)	0.63 (0.11)	0.80 (0.11)	-	-	0.80 (0.14)	0.80 (0.11)	0.75 (0.14)
	UA (mg/dl)	4.35 (0.97)	4.38 (1.06)	-	-	4.40 (1.03)	4.23 (1.00)	4.36 (1.02)

Cre ; 血清クレアチニン、UA ; 尿酸を示す。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も調査地区間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

### 3-11. 血糖値およびヘモグロビンA1c およびインスリン

血糖値 (BS) およびヘモグロビンA1c (HbA1c) は耐糖能異常の程度を評価する指標としてベースライン調査の当初より調査項目として測定している。なお、血糖値は随時採血 (食後時間を特定しない、もしくは空腹を規定しない) 時の血糖値である。

血糖値およびHbA1cの年齢階級別および調査地区別の平均値を表30および表31に示した。随時血糖およびヘモグロビンA1cのいずれも、そして男性および女性のいずれにおいても年齢の上昇とともにそれぞれの平均値は高くなる傾向を示した。すなわち、男女とも年齢の上昇とともに耐糖能が低下する(糖尿病に近づく)ことが認められた( $p < 0.01$ )。

表30. 性別および年齢階級別の随時血糖値およびヘモグロビンA1cの平均値(標準偏差)

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
人数		147	171	376	771	635	85	2185
男	BS(mg/dl)	88.7(10.2)	96.3(24.2)	100.0(25.2)	100.5(27.4)	103.5(39.1)	105.5(21.5)	100.4(30.0)
性	HbA1c(%)	4.70(0.35)	4.91(0.61)	5.09(0.80)	5.15(0.82)	5.21(0.84)	5.19(0.63)	5.11(0.79)
人数		507	537	853	1281	649	77	3904
女	BS(mg/dl)	85.9(8.3)	89.8(15.4)	92.5(16.0)	95.2(18.5)	97.6(18.8)	102.5(23.0)	93.2(17.1)
性	HbA1c(%)	4.68(0.32)	4.86(0.57)	5.02(0.65)	5.11(0.62)	5.17(0.63)	5.13(0.59)	5.01(0.61)

BS; 血糖、HbA1c; ヘモグロビンA1cを示す。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も年齢階級間に有意差が認められた( $p < 0.01$ )

調査地区別に比較すると、男性では随時血糖値およびヘモグロビンA1cの平均値は朽木地区が最も高く、次いで今津地区の順であり、これら両地区は他の調査地区に比べて高い値となった( $p < 0.01$ )。また、女性の随時血糖値およびヘモグロビンA1cの平均値については朽木地区のみが他の調査地区に比べて高い値を示した( $p < 0.01$ )。

表31. 性別および調査地区別の随時血糖値およびヘモグロビンA1cの平均値(標準偏差)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
人数		371	348	268	763	299	136	2185
男	BS(mg/dl)	94.7(15.7)	105.0(33.9)	101.9(34.5)	98.2(21.2)	100.8(41.6)	111.7(44.2)	100.4(30.0)
性	HbA1c(%)	5.09(0.73)	5.25(0.82)	5.03(0.88)	5.05(0.74)	5.15(0.75)	5.24(0.94)	5.11(0.79)
人数		570	621	633	1280	608	192	3904
女	BS(mg/dl)	90.2(12.3)	93.4(19.2)	93.2(17.1)	93.0(16.7)	93.7(16.7)	101.4(23.0)	93.2(17.1)
性	HbA1c(%)	5.01(0.57)	5.08(0.54)	4.95(0.65)	4.98(0.63)	5.03(0.64)	5.15(0.55)	5.01(0.61)

BS; 血糖、HbA1c; ヘモグロビンA1cを示す。分散分析の結果、男性および女性ともにいずれの検査項目も調査地区間に有意差が認められた( $p < 0.01$ )

図10 随時血糖値の調査地区別の比較

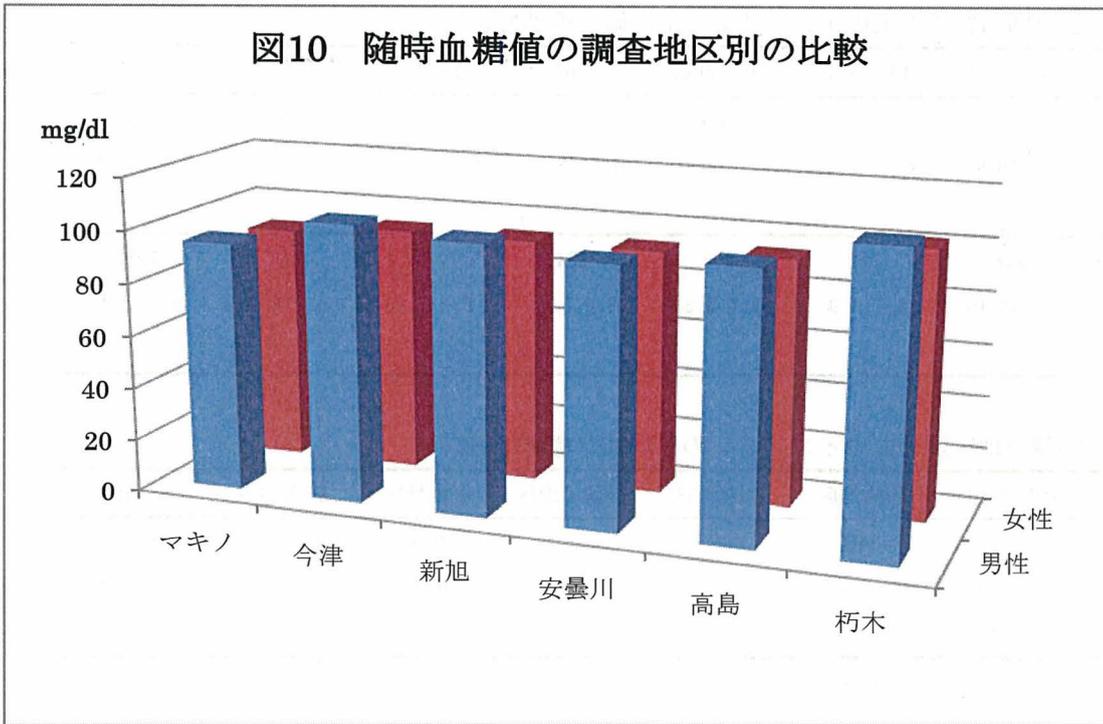
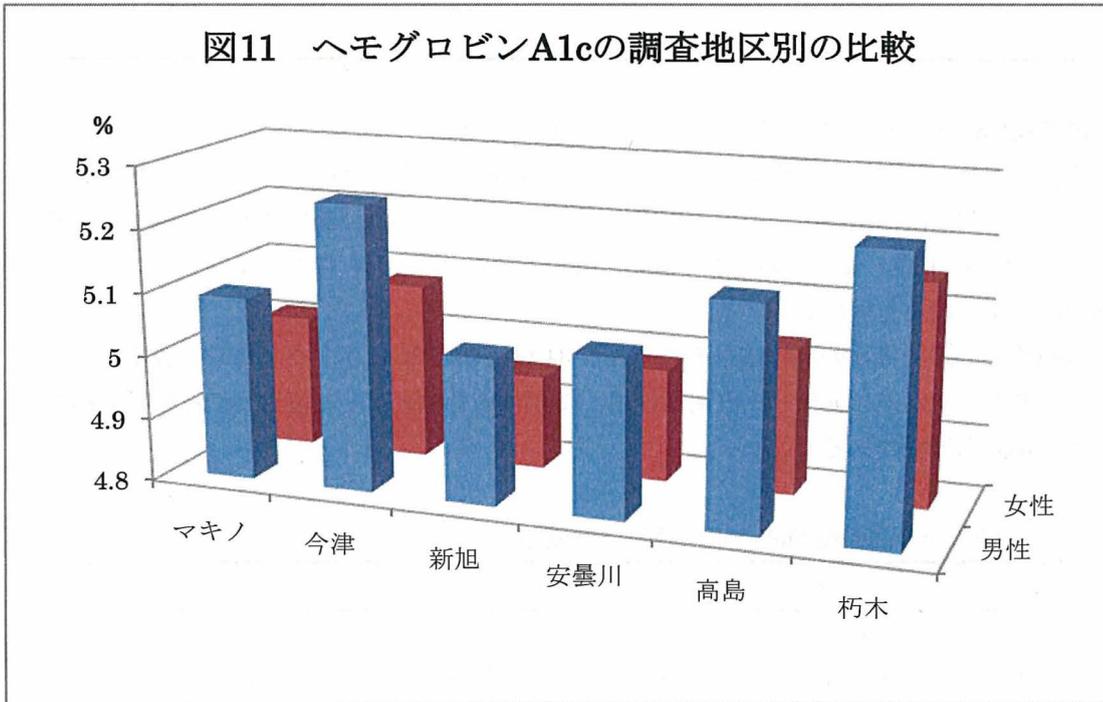


図11 ヘモグロビンA1cの調査地区別の比較



次に、平成15年の高島地区およびマキノ地区から測定を開始した血中インスリン値の年齢階級別および調査地区別の平均値を表32および表33に示した。なお、血中インスリン値については、食後時間、血糖値との関連から評価する必要があることを考慮しなければならず、ここでは平均値のみ表記することにとどめる。他の検査指標との関連性を考慮した解析については別途作成を計画している中間報告書において記述する。

表 32. 性別および年齢階級別の血中インスリンの平均値（標準偏差）

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
人数		95	75	180	375	381	47	1153
男	インスリン ( $\mu$ u/ml)	6.5(6.9)	6.3(7.6)	6.7(9.0)	6.2(8.8)	9.9(35.9)	12.6(15.6)	7.8(22.0)
人数		276	270	403	604	382	47	1982
女	インスリン ( $\mu$ u/ml)	5.2(9.0)	4.2(3.9)	4.9(5.3)	6.0(8.6)	6.2(7.4)	6.3(6.4)	5.5(7.3)

表 33. 性別および調査地区別の血中インスリンの平均値（標準偏差）

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
人数		371	348	-	-	298	136	1153
男	インスリン ( $\mu$ u/ml)	4.2(4.6)	10.5(16.3)	-	-	6.0(9.4)	14.4(55.7)	7.8(22.0)
人数		569	620	-	-	602	191	1982
女	インスリン ( $\mu$ u/ml)	3.8(3.0)	10.1(6.7)	-	-	4.9(4.9)	8.4(9.8)	5.5(7.3)

### 3-1-2. 高感度C反応性タンパクおよび脳性ナトリウム利尿ペプチド

本研究では炎症性マーカーである高感度C反応性タンパク（高感度CRP；HsCRP）を心筋梗塞発症予測マーカーあるいは動脈硬化の評価指標として、また心機能（特に心不全）の評価指標として脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）を平成14年の調査より測定している。ただし、BNPについては平成14年の新旭地区（旧新旭町）より測定を開始している。

上記両血液検査指標の年齢階級別の平均値をそれぞれ表34および表35に示した。なお、表中に示した高感度CRPおよびBNPの平均値は元データを対数変換して平均値を求め、その後平均値を指数変換した値を示した。標準偏差も同様である。

表 34. 性別および年齢階級別の高感度CRPの平均値（標準偏差）

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
人数		139	163	358	733	605	84	2082
男	HsCRP (mg/dl)	0.04(3.23)	0.06(2.96)	0.07(2.94)	0.07(3.16)	0.08(3.25)	0.10(3.72)	0.07(3.19)
人数		491	517	812	1242	623	75	3760
女	HsCRP (mg/dl)	0.03(3.05)	0.03(2.73)	0.05(2.80)	0.06(2.99)	0.06(3.15)	0.05(2.68)	0.05(3.02)

HsCRP；高感度CRPを示す。分散分析の結果、男性および女性ともに年齢階級間に有意差が認められた（ $p < 0.01$ ）

表 35. 性別および年齢階級別の BNP の平均値 (標準偏差)

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
男	人数	108	119	253	510	380	46	1416
	BNP (pg/ml)	6.0(1.8)	6.5(1.8)	10.3(2.2)	15.1(2.4)	23.7(2.4)	37.6(2.4)	14.3(2.6)
女	人数	357	357	596	855	382	47	2594
	BNP (pg/ml)	9.2(2.0)	12.3(2.1)	12.9(2.1)	18.7(2.1)	25.4(2.3)	44.8(2.1)	15.6(2.3)

BNP ; 脳性ナトリウム利尿ペプチドを示す。分散分析の結果、男性および女性ともに年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

高感度 CRP は男女ともに年齢階級が上がるに従ってその平均値も上昇する傾向を示した ( $p < 0.01$ )。また、BNP も同様に男女とも年齢階級が上がるに従って平均値も上昇する傾向を示したが、その傾向は高感度 CRP に比べて著しく顕著であった ( $p < 0.01$ )。

次に、調査地区別の高感度 CRP および BNP の平均値の比較を表 36 および表 37 に示した。高感度 CRP が高い調査地区は、男性および女性ともに安曇川地区であった ( $p < 0.01$ )。また、心不全の評価指標である BNP は男性では今津地区および高島地区が他の調査地区に比べて高く、女性では朽木地区および今津地区が高かった ( $p < 0.01$ )。

表 36. 性別および調査地区別の高感度 CRP の平均値 (標準偏差)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男	人数	371	348	266	663	298	136	2082
	HsCRP (mg/dl)	0.06(3.05)	0.05(3.05)	0.06(2.91)	0.09(3.28)	0.07(3.39)	0.06(3.03)	0.07(3.19)
女	人数	569	620	614	1164	602	191	3760
	HsCRP (mg/dl)	0.04(3.00)	0.04(3.07)	0.04(2.80)	0.06(2.93)	0.05(3.11)	0.04(3.12)	0.05(3.02)

HsCRP ; 高感度 CRP を示す。分散分析の結果、男性および女性ともに年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

表 37. 性別および調査地区別の BNP の平均値 (標準偏差)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
男	人数	368	348	266	-	298	136	1416
	BNP (pg/ml)	12.7(2.4)	17.1(2.5)	11.3(2.2)	-	16.9(2.7)	13.3(3.3)	14.3(2.6)
女	人数	566	621	614	-	602	191	2594
	BNP (pg/ml)	14.2(2.2)	16.9(2.2)	15.2(2.1)	-	15.8(2.5)	17.0(2.5)	15.6(2.3)

BNP ; 脳性ナトリウム利尿ペプチドを示す。分散分析の結果、男性および女性ともに年齢階級間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )

### 3-13. 喫煙・飲酒習慣

調査に併せて生活に関する自記式問診票によるアンケート調査を行った。問診票は資料として添付した。この問診票の内容は食生活および運動習慣、病歴、家族歴、飲酒、喫煙など多岐にわたっており、また、設問相互間および検査データなどとの関連を考慮した上で解析しなければならないことから、本問診票の結果については今後に予定している中間報告書で詳述する。ここでは、代表的かつ研究協力者の特性として不可欠な要素である喫煙習慣および飲酒習慣について記述することとする。

研究協力者の喫煙状況を性別および年齢階級別の頻度として比較した結果を表 38 に示した。また、調査地区別の頻度として比較した結果を表 39 に示した。さらに、調査地区別の比較については図 12 に再掲した。

本研究における研究協力者の喫煙率は、男性が 36.4%、女性が 4.7%であり、この喫煙率は同時期の全国の喫煙率、男性 43%前後、女性 12%前後に比べて喫煙率は低いといえる。一方、本研究協力者集団の特徴としては、男女とも年齢が上がるに従って過去喫煙者の割合が上昇するという傾向のあることが認められた。

表 38. 性別および年齢階級別の喫煙状況 (%)

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
	人数(100%)	146(100)	171(100)	372(100)	768(100)	633(100)	83(100)	2173(100)
男	現在喫煙	54.1	49.7	45.2	34.5	28.1	19.3	36.4
	過去喫煙	15.8	29.2	27.7	32.4	37.0	44.6	32.0
	非喫煙	30.1	21.1	27.2	33.1	34.9	36.1	31.6
	人数(100%)	505(100)	534(100)	845(100)	1268(100)	638(100)	75(100)	3865(100)
女	現在喫煙	10.9	6.9	3.9	3.3	2.2	2.7	4.7
	過去喫煙	5.5	3.9	2.6	0.8	1.1	0.0	2.3
	非喫煙	83.6	89.1	93.5	95.9	96.7	97.3	93.0

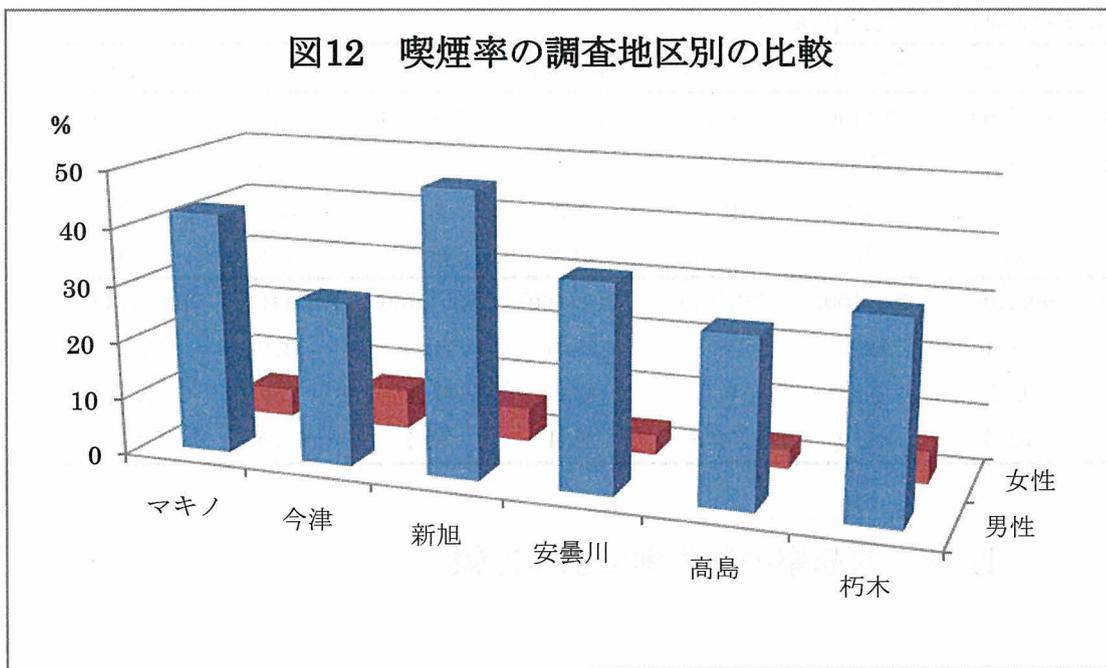
喫煙率を調査地区別に比較すると、男性では新旭地区が 49.3%で最も高く次いで、マキノ地区の 42.3%とつづいた。なお、この喫煙率は平成 16 年調査の我が国の喫煙率よりも高いものであった。一方女性では、いずれの調査地区も喫煙者率は 7%未満ときわめて低く、調査地区による違いは認められなかった。

なお、各調査地区の喫煙率は当該地区における健診受診者、とりわけ本研究に協力を表明した市民であり、その地区全体の実態を代表するものではないことを留意されたい。

表 39. 性別および調査地区別の喫煙状況 (%)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
	人数(100%)	371(100)	340(100)	268(100)	763(100)	299(100)	132(100)	2173(100)
男	現在喫煙	42.3	28.5	49.3	35.8	29.1	34.1	36.4
	過去喫煙	26.1	35.0	25.4	35.4	33.1	32.6	32.0
	非喫煙	31.5	36.5	25.4	28.8	37.8	33.3	31.6
	人数(100%)	569(100)	611(100)	632(100)	1268(100)	605(100)	180(100)	3865(100)
女	現在喫煙	4.9	6.9	6.0	3.5	3.3	5.6	4.7
	過去喫煙	1.4	4.1	1.7	1.7	2.6	3.3	2.3
	非喫煙	93.7	89.0	92.2	94.7	94.0	91.1	93.0

図12 喫煙率の調査地区別の比較



次に、飲酒習慣について性別および年齢階級別の飲酒状況を表 40 に、そして性別および調査地区別の飲酒状況を表 41 に示した。また、調査地区別の飲酒状況については喫煙と同様に図 13 に再掲した。

年齢階級別に飲酒状況を比較すると、男性および女性ともに年齢が上がるに従って飲酒者の割合は減少する傾向にあることが認められた。

次に、調査地区別に飲酒状況を比較すると、男性で飲酒者の割合が最も高い調査地区は今津地区であり次いで朽木地区、高島地区の順でありこの3調査地区は他の3地区と若干異なる分布を示した。また、女性では今津地区と朽木地区が他の地区に比べて高く、男性で認められた傾向とほぼ同様の傾向が認められた。また、この飲酒状況と先に示した $\gamma$ -GTP、すなわち飲酒による肝機能の評価指標の成績と比べると、やはり飲酒者の割合の高い今津地区で $\gamma$ -GTPの平均値が高く、飲酒への対策について考慮する必要がある。

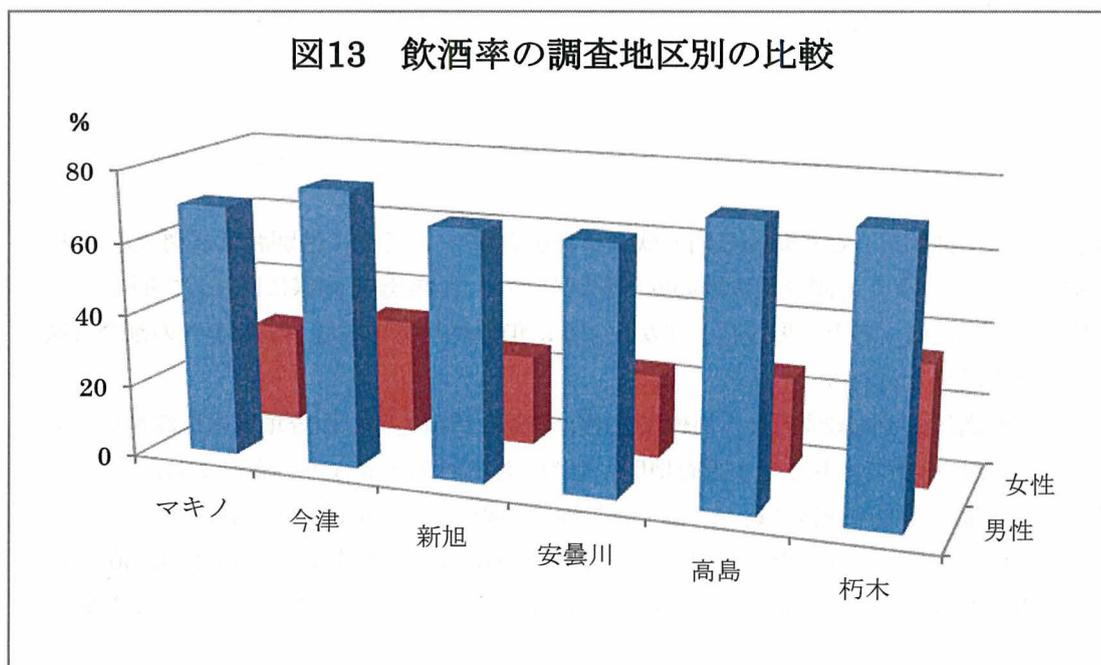
表 40. 性別および年齢階級別の飲酒状況 (%)

		30歳未満	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80歳以上	全年齢
人数(100%)		143(100)	169(100)	355(100)	699(100)	553(100)	72(100)	1991(100)
男	現在飲酒	67.1	77.5	76.9	72.0	67.8	63.9	71.5
	過去飲酒	0.7	0.6	0.0	2.3	2.9	4.2	1.9
性	非飲酒	32.2	21.9	23.1	25.8	29.3	31.9	26.6
人数(100%)		496(100)	524(100)	787(100)	1074(100)	538(100)	67(100)	3486(100)
女	現在飲酒	40.1	38.9	31.0	20.2	12.5	14.9	27.0
	過去飲酒	0.4	0.4	0.4	0.6	0.7	0.0	0.5
性	非飲酒	59.5	60.7	68.6	79.2	86.8	85.1	72.5

表 41. 性別および調査地区別の飲酒状況 (%)

		マキノ地区	今津地区	新旭地区	安曇川地区	高島地区	朽木地区	全地区
人数(100%)		371(100)	340(100)	239(100)	609(100)	299(100)	133(100)	1991(100)
男	現在飲酒	69.8	76.5	68.6	67.8	75.9	75.9	71.5
	過去飲酒	1.9	3.5	0.0	0.2	4.7	2.3	1.9
性	非飲酒	28.3	20.0	31.4	32.0	19.4	21.8	26.6
人数(100%)		569(100)	609(100)	522(100)	1001(100)	605(100)	180(100)	3486(100)
女	現在飲酒	27.1	32.3	25.5	23.6	26.4	33.9	27.0
	過去飲酒	0.2	1.6	0.0	0.0	0.5	1.7	0.5
性	非飲酒	72.8	66.0	74.5	76.4	73.1	64.4	72.5

図13 飲酒率の調査地区別の比較



### 3-14. 研究協力者の追跡状況

本研究では、承諾が得られた研究力者について、生存の確認（脂肪の場合は死亡年月日）、居住確認（転出の場合は転出年月日、転出先）を原則年1回行っている。また、研究協力者について、循環器疾患、悪性新生物、その他生活習慣病に関連する疾患もしくは病態の発生・発症について、高島市、高島市医師会および滋賀県高島保健所等の協力を得て継続的に調査している。

表 42 研究協力者の追跡状況

	死亡者数	転出者数	生存者数	合計
男性	129	16	2042	2187
女性	55	59	3791	3905
男女合計	184	75	5833	6092

平成 21 年 3 月 9 日現在の死亡者数、転出者数および生存者数は表 42 に示したように、死亡者数は男女合わせて 184 名、転出者数は 75 名であり、計 259 名についてはこの時点で生死にかかわる追跡を終了した。よって、今後残り 6092 名について同様に年 1 回の頻度で引き続き追跡を行う。

また、現在、上記生活習慣病の発症の把握について主として病院調査により継続している。これら追跡調査の成果については生活問診票の成績と合わせて発症および死亡の危険要因の解明を意図した解析を行い、計画している中間報告に記載する。

## 主要発表論文

### 【論文リスト】

- 1) Dodge HH, Kita Y, Takechi H, Hayakawa T, Ganguli M, Ueshima H. Healthy cognitive aging and leisure activities among the oldest old in Japan: Takashima Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (査読あり) . 63(11):1193-1200, 2008.
- 2) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. Seasonal Pattern of incidence and case fatality of Am J Cardiol (査読あり) . 102(10): 1307-1311, 2008.
- 3) Matsui K, Lie RK, Kita Y, Ueshima H. Ethics of future disclosure of individual risk information in a genetic cohort study: a survey of donor preferences. *J Epidemiol* (査読あり) . 18(5):217-224, 2008.
- 4) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* (査読あり) . 167(11):1358-1364, 2008.
- 5) Turin TC, Kita Y, Murakami Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors; Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001. *Stroke* (査読あり) . 39(3):745-752, 2008.
- 6) Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Tanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogihara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H. High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet* (査読あり) . 17(4):617-627, 2007.
- 7) Kita Y, Turin TC, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. The Takashima stroke registry (1988-present) (査読あり) . *Int J Stroke*. 2(2):129-132, 2007.
- 8) Matsui K, Lie RK, Kita Y. Two Methods of obtaining informed consent in a genetic epidemiological study: Effect on understanding. *J Empirical Res on Hum Res Ethnic*. 39-48, 2007.
- 9) Turin TC, Kita Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama N, Nakamura Y, Ueshima H. Registration and surveillance of acute myocardial infarction in Japan: monitoring an entire community by the Takashima AMI Registry: system and design. *Circ J*(査読あり). 71(10): 1617-21, 2007.
- 10) Kanda H, Kita Y, Okamura T, Kadowaki T, Yoshida Y, Nakamura Y, Ueshima H. *J Hum*

Hypertens (査読あり) . 19(2):165-172, 2005.

- 11) Matsui K, Kita Y, Ueshima H. Informed consent, participation in, and withdrawal from a population based cohort study involving genetic analysis. J Med Ethics (査読あり) . 31:385-392, 2005.
- 12) 松井健志、喜多義邦. ゲノムコホート研究における個別遺伝子解析結果の原則「非」開示に関する考察 (解説) . 生命倫理 (査読なし) . 15(1):210-217, 2005.