

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための
大規模コホート共同研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 上島 弘嗣

平成20(2008)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための
大規模コホート共同研究

平成 17 年度～19 年度 総合研究報告書

滋賀医科大学附属図書館



2014014896

主任研究者 上島 弘嗣

平成 20(2008)年 3 月

目 次

はじめに	1
I. 総合研究報告	2
上島 弘嗣	
1. 研究目的	4
2. 研究方法	4
(1) 研究計画・方法	4
(2) 研究班体制	6
3. 健康危険情報	7
4. 知的財産権の出願・登録状況	7
5. 共同研究としての成果	7
(1) EPOCH-JAPAN 統合データベースの解析	9
上島 弘嗣、村上 義孝、岡村 智教、田中 太一郎	
(2) JACC Study	18
磯 博康、玉腰 暁子	
(3) 大迫研究	24
今井 潤	
(4) 滋賀国保コホート研究	30
岡村 智教	
(5) 吹田コホート研究におけるメタボリックシンドロームの臨床像.....	33
岡山 明	
(6) 久山町研究	54
清原 裕	
(7) 放射線影響研究所成人健康調査コホート	61
児玉 和紀	

(8) 端野・壮瞥町研究	68
齋藤 重幸	
(9) 大崎国民健康保険加入者コホート研究 平成 17-19 年度研究成果および 大崎市民コホート研究ベースライン調査結果の概要	75
辻 一郎	
(10) 富山職域コホートおよび小矢部コホートの概要と成果	79
中川 秀昭	
(11) 疫学的知見の診療ガイドラインへの反映に向けて	90
中山 健夫	
(12) 滋賀県全 26 市町を対象とした健診・医療費突合解析	94
村上 義孝、岡村 智教、上島 弘嗣	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	112
III. 研究成果の要約(和訳)(抜粋)	130
※研究成果が多く別刷りをすべて添付することは困難なため、和訳した要約を 添付した。研究成果はすべて PubMed 等で検索閲覧可能である。	
IV. 資料	178
班員・担当者一覧	179

はじめに

過去に公表された論文を元に、いわゆるメタアナリシスの手法を使って、データを統合し分析する方法は、特に臨床試験ではよく実施されてきた。しかし、この場合の欠点は、個人ごとのデータの収集ができないために、交絡要因の検討ができないことにある。そこで新たに生まれた手法が、個人ごとのデータを収集してコホート研究を統合する方法である。これが、個人単位のメタアナリシスであり、近年、このような形態の研究が増加しつつある。すでに収集されたデータをもとに、個人単位のメタアナリシスを行うため、データを統合するための作業が必要となるが、そのためには、緩やかな標準化を行い、分析に供することのできるデータベースを構築することがもつとも重要な点となる。しかし、これには、大変な労力と技術力が要求され、また関連するコホート研究に従事している多数の研究者の協力と理解が不可欠である。本共同研究班は、本邦の代表的なコホート研究のデータを収集し 13 コホート研究を統合した約 20 万人 (200 万人年) に達する空前の規模のデータベースを構築することに成功した。そして本研究の最終年度には、実際に個人ベースのメタアナリシスを実施し、その事例として、性別、10 歳年齢区分別、10mmHg 刻みの収縮期血圧水準別に総死亡率を算出することができた。その結果として、40 歳代から 80 歳代に及ぶまで、血圧水準が上昇するほど総死亡率が高くなることを明瞭に示すことができた。また、肥満度の指標である Body Mass Index (BMI, kg/m^2) 別の死亡危険度の検討では、BMI 18.5 未満と 30.0 以上の総死亡危険度が高くなることを明らかにした。

さらに、本研究の第 2 年度には、滋賀県の全 26 市町村より 10 万人規模の健診成績を得てデータベースの作成を成し遂げた。そして、健診成績をベースライン成績として、その後の 5 年間における累積医療費データを、滋賀県国保連合会との連携により得ることができた。これにより、10 万人規模の健診成績からみた、その後の 5 年間の、わが国最大規模の医療費分析コホートを作成することができた。そして、この医療費コホートを用いて、わが国最初の、メタボリックシンドロームの構成要素の多少別の医療費総計を算出することができた。これは、次年度から、保険者によって特定検診、特定保健指導が被保険者に提供され、その後、実際に医療費分析が行われることになるが、その先行事例研究としての貴重な経験となった。

今回統合できた研究データベースの特徴は、既存の優れたコホートを統合したことと、滋賀県全市町村の健診成績と医療費を結合したデータより、医療費分析を行うことのできるコホートを作成できた点にある。今後の課題は、この貴重な大規模なコホート統合研究により、国民の健康増進に役立つ情報を発信することにある。この未曾有の貴重なデータベースが、今後より一層有効に活用されることを望んでいる。

平成 20 年 3 月末日

主任研究者 上島 弘嗣

I . 總 合 研 究 報 告

I. 総合研究報告

疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究

主任研究者 上島 弘嗣 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・教授

研究要旨

健康診査など健康管理による生活習慣病の予防は、死亡率や要介護者数の減少、医療費の適正化に有効である。しかしながら、その理論的根拠となるコホート研究などによるエビデンスの蓄積には多大の労力と長い観察期間を有する。本研究は、長期間のコホート研究の実績を有する複数の集団を対象として、生活習慣病の危険因子の疾病の発症や死亡への関与を定量的に評価し、既存の健康診査項目の疾病発症や死亡予測要因としての有効性を評価する。本研究では、既存データから健診項目や問診項目の有効性を評価する「既存コホート共同研究」と、各集団を前向きに継続追跡する共同研究を同時に行う。前者の手法を用いて既存の健診項目等の有用性に関するエビデンスを迅速に提示することが可能である。さらに、本研究では分担研究者以外に広く研究協力者を募り、可能な限り大規模なデータを収集する。対象集団は、壮年期から高齢期の各年代を網羅し、健診時に実施される問診や一般検査と生活習慣病の関連を性・年齢別に解析することが可能である。また、過去の健診所見と医療費データをできるだけ大規模に収集し、循環器疾患の危険因子と医療費との関連を検討する。

本研究により、健診項目の医療費上昇を含むリスク評価指標としての意義を年代別に明らかにできるとともに、新たな問診項目や検査手法を導入する際の科学的な根拠を提示できる。

分担研究者

磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学	教授
今井 潤	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野	教授
岡村 智教	国立循環器病センター 予防検診部	部長
岡山 明	(財)結核予防会第一健康相談所	所長
清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学	教授
児玉 和紀	(財)放射線影響研究所	主席研究員
斎藤 重幸	札幌医科大学医学部内科学第二講座	講師
玉腰 暁子	愛知医科大学医学部公衆衛生学	准教授
辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野	教授
中川 秀昭	金沢医科大学健康増進予防医学	教授
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	教授
村上 義孝	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学	講師(平成19年度)
大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野	教授(平成17年度)

1. 研究目的

本邦の複数の地域・職域集団では、健診項目や生活習慣と生活習慣病の発症と死亡、医療費等との関連が検討されてきた。これらの集団では、循環器疾患、糖尿病、がんなどの生活習慣病の発症調査、死亡調査が行われており、一般的な検査項目に加えて様々な追加検査や生活習慣に関する問診（喫煙、飲酒、運動、睡眠、食生活）が行われてきた。本研究の特徴は、これら既存のデータベースを生かした「既存コホート共同研究」（個人の調査成績に基づいたメタアナリシス）を導入することにより、迅速に質の高い科学的根拠（エビデンス）を提示できることである。また、複数のコホートで前向き研究を継続実施することにより、「既存コホート共同研究」で得られたエビデンスの信頼性を更に高めると同時に、新たな健診項目に関する評価も可能である。前向き調査に際しては、各コホートの研究の独自性に配慮しながら、研究成果の社会一般への普及を図れるようにする。具体的には、地域や職域の全員を対象として実施すべき検査項目や問診、ハイリスクの人に絞って実施すべき検査内容を明らかにする。さらに、各コホートの公表済み論文をレビューし、生活習慣病関連の学会から公表されている診療ガイドラインの疫学部分との整合性を検討する。また、データベース化もすすめる。

これまで、地域・職域のコホート研究や循環器疾患基礎調査受診者等の追跡調査が行われてきたが、調査対象者数はそれぞれ数千人～1万人程度であり、壮年期から高齢期にかけての世代別の分析や生活習慣の影響に関する詳細な検討は困難であった。本研究は、過去に相当の研究実績を有する全国の複数の集団を対象とした大規模コホート統合研究であり、既存コホート共同研究により、直ちに質の高いエビデンスを提示することが可能である。さらに、通常健診項目に加えて、詳細な生活習慣に関する問診や新しい危険因子の調査を既に実施済み、または新たに実施することも容易であるため、生活習慣病や医療費上昇の様々な危険因子を年代別に分析することが可能となる。

本研究で得られたエビデンスは、国民の生活習慣病の予防のための行動目標の設定、医療費の適正化に寄与することができる。また、新たな問診項目や検査項目を導入する際の科学的な根拠となる。得られたデータは国民の共有財産として公的機関に保管し、今後のエビデンスの構築に継続的に利用できる体制を整備する。

2. 研究方法

(1) 研究計画・方法

本邦において質の高いコホート研究、介入研究を継続実施してきた集団を対象として、生活習慣病の発症・死亡、一部の地域では医療費と関連する要因を定量的に評価し、既存の健診項目や問診内容等の有用性を評価する。また、必要に応じて新しい危

険因子の意義についても検討し、国民全体の健康増進に有用な疾病予防サービスの構築に寄与する。本研究は以下の3つの柱で構成される。1) 既存コホート共同研究(約19万人):各コホートの既存データを個人の調査成績を基に統合し、健診項目や喫煙、飲酒と生活習慣病による死亡、発症との関連を検討する。各コホートの無記名化データを中央事務局(滋賀医大)へ集積し、死亡や発症の情報は元の診療カルテや人口動態統計へ復元不可能な形でコード化して解析に使用される。高度な標準化がなされていない欠点はあるが、迅速に結果を出すことが可能である。本研究では、主任研究者、分担研究者に加えて、質の高いコホート研究を実施している研究者等から広く研究協力者を募り、可能な限り大きなデータベースを用いてエビデンスの構築に努める。2) 現存コホートの継続研究(前向きコホート共同研究):各研究の独立性を維持しながらコホートの追跡を継続するとともに、共通の健診項目や新しいエンドポイントを導入し継続性のある前向き追跡を実施する。これにより、新たな問診項目、検査項目の妥当性について科学的な評価を行うことができる。3) 健診・医療費突合分析:既存コホート研究の一部として、医療費をエンドポイントとした研究を実施する。今までコホート研究の対象ではない一般地域や職域を対象として、レトロスペクティブデザインで健診と医療費の関連を明らかにする。

平成17年度

1) 各コホート研究から無記名化された個人データを入手し、それらをまとめたデータベースを構築する(約10万人)。2) 統合されたデータベースを用いて検査項目や生活習慣(血圧、血液生化学検査、喫煙、飲酒)と死亡、医療費との関連を検討する。3) 各コホートから公表されている文献をレビューする。

平成18年度

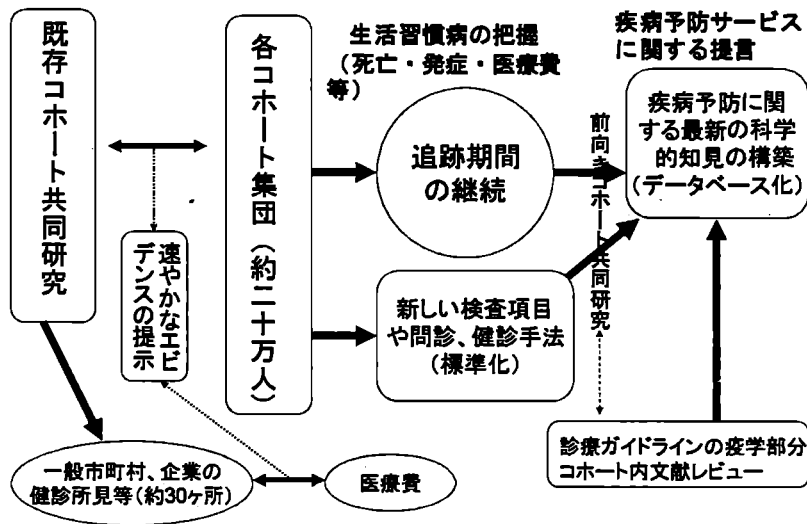
1) 前向きコホート共同研究:各コホートの追跡期間を延長し、共通調査項目と生活習慣病の発症や死亡、医療費等との関連を検討する。新しい検査項目や問診等の有効性を科学的に評価する。2) 既存コホート共同研究:新たなコホート集団を統合して(合計約20万人、200万人年)データベースを拡充し解析を進める。3) 既存コホート研究の一部として、医療費をエンドポイントとした研究を発展させる。一般地域や職域を対象として、「後ろ向き前向き」デザインで健診と医療費の関連を明らかにし3~4万人でデータを集める。

平成19年度

1) 前年度に引き続き滋賀県下26市町の健診データ、医療費データを収集し、それらを突合し医療費をエンドポイントとした新たな6-7万人規模の統合データベースを構築・分析する。2) 現存コホート継続研究:更に追跡期間を延長し健診項目等と生活習慣病や医療費との関連を明らかにし、わが国のエビデンスの創出に努める。3) 研究班の成果を総括し、疾病予防や医療費適正化のための科学的な方法論を提示する。4) 将来の追加解析が可能なように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデー

データベースの保管体制を整備する。5) 研究班の成果を広く国民に広報し医療制度改革の推進根拠の一助とする。本研究は、循環器疾患の予防に関する科学的な根拠を提供し、将来の疾病予防サービスの構築に寄与が可能である。

図：研究の概要と期待される成果



(倫理面への配慮)

本研究の実施については、一般集団での医療費解析も含めて滋賀医科大学倫理委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」が適用される。継続中のコホート研究については、研究開始時の被検者との取り決めを遵守し、新たな調査を実施する際は対象者から同意を得る。すべてのデータはID番号で処理し、中央事務局に個人情報収集しない。

(2) 研究班体制

- 1) 研究の総括、コホートのデータベースの構築・解析、地域・職域の健康保険データの収集と解析：中央事務局（滋賀医科大学）：岡村智教（総務）、村上義孝（解析）
- 2) コホート：滋賀県国保・NIPPON DATA80・NIPPON DATA90・（上島弘嗣・岡村智教・岡山明）、JACC（磯博康・玉腰暁子）、大迫（今井潤）、吹田（岡山明・岡村智教）、久山町（清原裕）、放射線影響研究所成人健康調査（児玉和紀）、端野・壮瞥（斎藤重幸）、大崎国保（辻一郎）、小矢部・YKK（中川秀昭）
- 3) 高血圧、動脈硬化、メタボリック症候群等のガイドラインの疫学部分のレビュー、研究論文のレビューとデータベース化
中山健夫

4) 地域集団における健診・医療費突合データの収集

岡村智教、村上義孝

5) 研究協力者のコホート

奈良県内二市町（斉藤功）、愛媛県関前村・野村町（田原康玄）、新潟県津南町・関川村（田辺直仁）、大阪府守口市（辻久子）、一企業体（日高秀樹）、茨城県（泉陽子・入江ふじこ・西連地利己）

3. 健康危険情報

該当なし

4. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

5. 共同研究としての成果

共同研究としての成果は、1. 既存コホート統合データベースの解析、2. 現存コホートの継続研究、3. 地域集団における健診・医療費突合分析の3つである。

1. 既存コホート統合データベースの解析では、既存 13 コホートの統合データを用い本格的な解析(Pooled analysis)を実施した。統合データベースは総死亡をエンドポイントとした約 20 万人、平均追跡期間約 10 年の個人レベルの統合データであり、循環器疾患危険因子である血圧、肥満、喫煙と総死亡への影響の3つのテーマで解析を実施した。統計モデルとして性・年齢階級別にポワソン回帰を実施し、収縮期血圧、総コレステロール、肥満度、飲酒およびコホートの影響を調整した総死亡率・ハザード比を推定した。収縮期血圧と総死亡率では、各年齢カテゴリでベースライン時の血圧が上昇するに従い、死亡率が増加する傾向が伺え、40、50 歳代の壮年期での血圧上昇の相対的影響が男女ともに顕著であることを示した。このような性別・年代別の同じ血圧レベルの総死亡率の絶対リスクの比較を詳細に示した学術研究結果は本邦になく、本成果が提示した科学的貢献は大きい。肥満度(Body Mass Index(BMI))と総死亡の影響では、BMI のカテゴリを 18.5 未満から 30.0 以上の範囲で 10 に分割し、参照カテゴリを 24.0-24.9 に設定したもとのハザード比を推定した。その結果 18.5 未満の人々で死亡リスクが特に高いとともに、肥満群である 30.0 以上の人々でのリスク増加傾向があるという結果が得られた。本結果は中国、韓国の研究成果と同傾向であり、本邦からもアジア人における肥満と死亡に関する科学的根拠(エビデンス)の創出と発信ができた点での貢献は大である (Am J Epidemiol 2007; 165: S17)。

2. 現存コホートの継続研究では、各コホートでの追跡の継続と統合解析プロジェクトに参加した分担研究者の研究成果の創出が多数行われ(欧文学術雑誌として公表済み 50 編超)、わが国の科学的根拠(エビデンス)として発信された。

3. 地域集団における健診・医療費突合分析では、滋賀県下 26 市町を対象に、住民健診データ(健診データ)を滋賀県国民健康保険団体連合会(以下、滋賀国保連合会)の医療費データ(国保データ)を突合しデータベースを生成するとともに、肥満・高血圧などの危険因子と医療費との関連を検討した。解析対象者は健診データ・国保データの双方が確認された 40 歳から 75 歳未満の人(44,321 人)である。対象者の 1 年あたりの平均医療費(入院、入院外、入院外+保険調剤費、医療費総額)を、5 年間の医療費の総計を対象者の国保加入期間で除して求めた。結果として、肥満、高血圧、高血糖では危険因子ありの方がなしに比べ、医療費が高い傾向がある一方、コレステロール以外の血清脂質異常、高コレステロール、喫煙では顕著な差が見られなかった。肥満および危険因子集積の医療費への影響については、肥満の有無にかかわらず危険因子の集積にともない医療費が増加する傾向が見られた。年齢構成の影響が未調整であり更なる検討が必要ではあるが、危険因子の医療費への影響を示した点で意義は大きい。

(1) EPOCH-JAPAN 統合データベースの解析

主任研究者	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
分担研究者	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門	講師	村上義孝
分担研究者	国立循環器病センター予防健診部	部長	岡村智教
研究協力者	山梨大学医学部社会医学講座	助教	田中太一郎

A. 研究目的

本研究の目的は、既に存在する健診検査項目をもつ個々のコホート研究データを、個人レベルデータとして統合しデータベースを作成するとともに、個別コホート研究では対応できない男女・年齢階級別の詳細な解析結果を提示することである。本研究による結果はわが国の公衆衛生施策推進に必要な基本資料であり、その提供を通じて日本の公衆衛生に貢献することを目的とするものである。

昨年度は健康診査や保健指導の有効性評価などを目的とした包括的なデータベースを構築し、解析に伴う方法論の整理および予備的検討を行った。統合対象のコホート研究として十分な研究実績があり、血液検査等実測による検診項目の測定がなされており、観察期間が10年以上のコホートを組織し、その結果として総死亡をエンドポイントとした対象人数：約19万人、総観察人年：200万人年の大規模統合データベースが完成した。この統合データベース構築・解析を実行するプロジェクトをEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Study)と命名し、本プロジェクトを通じてわが国のエビデンス(科学的根拠)の創出を推進することとなった。

本年度は上記の既存13コホートの統合データを用い、本格的な解析(Pooled analysis)を実施した。総死亡をエンドポイントとした約19万人、平均追跡期間約10年の個人レベルの統合データに対し、循環器疾患危険因子である血圧、肥満と総死亡への影響の2つのテーマで解析を実施したので報告する。

B. 研究方法

統合対象のコホート研究として十分な研究実績があり、血液検査等実測による検診項目の測定がなされており、観察期間が10年以上のコホートを組織した結果、図1に示すように、地域コホート10、全国規模のコホート3を含む13コホートがEPOCH-JAPANの対象コホートとなった。この13コホートのデータを統合することにより、表1に示す対象者数188,321人、総死亡者数は18,479人の統合データベースが完成した。統合データベースの解析に際しては、絶対リスクである総死亡率ならびに相対リスクの死亡率比(ハザード比)の双方が算出可能なポワソン回帰を統計モデルとして採用した。ポワソン回帰は、性・年齢階級別を実施し、収縮期血圧、総コレステ

ロール、肥満度、飲酒およびコホートの影響を調整した総死亡率・ハザード比を推定した。以下に収縮期血圧と総死亡の関連を検討した際、採用した統計モデルを示す。

$$\log(IR_{sex,age}) = \sum_{i=11}^{16} \beta_i SBP_i + \sum_{i=1}^2 \beta_{smoke} Smoke_i + \sum_{i=1}^2 \beta_{drink} Drink_i + \beta_{BMI} BMI + \sum_{i=1}^{12} \beta_{Cohort} Cohort_i$$

$IR_{sex,age}$: 性・年齢階級別死亡率, $Smoke_i$: 喫煙カテゴリ,
 SBP_i : 収縮期血圧のカテゴリ $Drink_i$: 飲酒カテゴリ
 BMI : BMI, $Cohort_i$: コホートの影響, β : パラメータ

なお、血圧と総死亡の関連検討の際は、血圧カテゴリを収縮期血圧については 6 カテゴリ(120mmHg 未満、120mmHg 以上 130mmHg 未満、130mmHg 以上 140mmHg 未満、140mmHg 以上 150mmHg 未満、150mmHg 以上 160mmHg 未満、160mmHg 以上)、拡張期血圧については 5 カテゴリ(70mmHg 未満、70mmHg 以上 80mmHg 未満、80mmHg 以上 90mmHg 未満、90mmHg 以上 100mmHg 未満、100mmHg 以上)とし、BMI を連続量として調整した。BMI と総死亡の関連検討では、BMI を 5 カテゴリ(18.5 未満、18.5 以上 22.0 未満、22.0 以上 25.0 未満、25 以上 30 未満、30 以上)に分類して総死亡率の性・年齢階級別パターンを検討した後、10 カテゴリ(18.5 未満、18.5 以上 20.0 未満、20.0 以上 21.0 未満、21.0 以上 22.0 未満、22.0 以上 23.0 未満、23.0 以上 24.0 未満、24.0 以上 25.0 未満、25.0 以上 27.0 未満、27.0 以上 30.0 未満、30.0 以上)に分類した詳細検討を実施した。

C. 研究結果

C-1. 血圧と総死亡との関連

統合データベースによる血圧と総死亡率との関連について片対数グラフに示したものを収縮期血圧については図 2 に、拡張期血圧については図 3 に示す。総死亡率については血圧レベルの上昇とともに死亡率が上昇する傾向が、全ての年齢階級(40、50、60、70、80 歳代)で共通してみられた。40、50 歳代の死亡率は他の高齢カテゴリに比し顕著に死亡率が低いものの、血圧カテゴリ上昇にともなう死亡率上昇の傾向は強く、40 歳代壮年期における血圧管理の重要性が示唆された。この血圧カテゴリ上昇にともなう総死亡率の増加は男女ともに共通であった。図 4 に血圧を連続量として統計モデルに投入した際のハザード比(血圧 10mmHg 上昇あたり)を示す。収縮期血圧、拡張期血圧ともに全ての年齢カテゴリで、血圧上昇にともなう総死亡リスクは有意に高い傾向を示し、その大きさは 40 歳代、50 歳代で顕著であった。特に男性においては収縮期血圧 10mmHg あたり約 1.4 という大きなハザード比が観察された。図 5 に JNC7 分類に基づいた血圧分類と総死亡リスク上昇の関連を男女別に示した。JNC7 の分類において

も血圧カテゴリ上昇にともなう総死亡リスクの増加が観察され、それは 40,50 歳代で男女とも顕著であった。また個別のコホート研究では観察が難しかった pre-hypertension のカテゴリにおいてもリスク上昇が観察された。図 6 に図 5 で算出された JNC7 分類に基づいた総死亡ハザード比による集団寄与危険割合(Population attributable fraction)を示す。これらは JNC7 分類の正常群(Normal)を基準にして算出したものであるが、男性においては 40 歳代で約 30%と高い値を示し、年齢階級が上昇するにしたがって小さくなる傾向であった。女性については 40 歳代を除けば、男性と同様の傾向を示した。

C-2. BMI と総死亡との関連

図 7 に BMI と総死亡率の関連を、交絡因子を調整したもとの性別・年齢階級別に比較した。5 カテゴリの間で比較すると、いずれの年齢階級でも BMI が 18.5 未満と 30 以上で総死亡リスクの高い傾向がみられ、その傾向は男女で共通であった。この図 7 の傾向をふまえ BMI カテゴリを 10 に細分割し男女別に検討した結果を図 8 に示す。男女ともやせ(18.5 未満)、肥満(30 以上)で有意なリスク上昇をみとめた。そのため男女を統合した結果も合わせて示した。因果の逆転(reverse causation)とよばれる、コホートエントリ時に前疾患状態である対象が混在することによるバイアスに対処するため、エントリ時から 5 年以内の追跡に限定した場合、エントリ後 5 年以降を対象とした場合の 2 パターンにデータを分割し、解析を実施した。その結果、エントリ時から 5 年間に限定した場合 BMI が減少するに従って総死亡リスクが上昇する傾向がみられる一方、エントリ後 5 年以降では図 8 の解析結果と同様、男女ともやせ(18.5 未満)、肥満(30 以上)で有意なリスク上昇をみとめた。

D. 考察

血圧と総死亡率の検討では、各年齢カテゴリでベースライン時の血圧が上昇するに従い死亡率が増加する傾向が伺え、40、50 歳代の壮年期での血圧上昇の相対的影響が顕著であることが男女ともに示された。本研究は性別・年代別の同じ血圧レベルの総死亡率の絶対リスクの比較を詳細に示すことを目的としているが、このような学術研究結果は本邦になく、本成果が提示した科学的貢献は大きい。肥満度(Body Mass Index(BMI))と総死亡の影響の影響については、BMI のカテゴリを 18.5 未満から 30.0 以上の範囲で 10 に分割し、参照カテゴリを 24.0-24.9 に設定したもとのハザード比を推定した。その結果 18.5 未満の人々で死亡リスクが特に高いとともに、肥満群である 30.0 以上の人々でのリスク増加傾向があるという結果が得られた。本結果は中国、韓国の研究成果と同傾向であり、本邦からもアジア人における肥満と死亡に関する科学的根拠(エビデンス)の創出と発信ができた点での貢献は大である (Am J Epidemiol 2007; 165: S17)。現在、他の危険因子と総死亡の要因についても作業を進めているが、本共同研究の目的である、日本人健常集団における男女・年齢階級別の詳細検討とい

う枠組みの中で、様々な科学的根拠が創出されることが期待される。

本年度も含めた3年間で、わが国のコホート研究に基づく巨大な総死亡データベースを作成し、循環器疾患の危険因子との関連を詳細に検討した意義は大きい。19万人（追跡人年約200万）の本邦の実測データ（検査所見）を有するとともに10年の追跡期間を伴っており、総死亡をエンドポイントにもつ統合データベースとしては空前の規模となり、科学研究としての成果および公衆衛生施策の基盤としての価値は顕著である。統合データベースの構築に関する方法論および解析法の開発によって、臨床研究データなど他分野への応用（データベース化）の可能性の端緒を開いた点での科学的貢献は大きい。今後の発展として、20万人規模の総死亡データベースの解析を更に進めるとともに、循環器疾患死亡・発症にエンドポイントを拡充した、生活習慣病発症予防データベース（仮称）の構築に向けて、データ収集、整理と統合、更には解析方法論の開発を含めた解析を進めていく必要がある。また、今回取り扱った統合データベースを長期的に管理する原則と指針が今後必要になると思われる。公衆衛生施策の立案に不可欠な、将来的な追加解析が可能のように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデータベースの保管体制を整備していきたい。

E. 結論

健診検査項目をもつ個々のコホート研究のデータを個人レベルデータとして統合し対象者数19万人の統合データベースを完成した。血圧・肥満に関して、男女・年齢階級別の詳細な解析を行い、わが国の公衆衛生施策推進に生かせる基本資料を提示した。

F. 健康危険情報

総括研究報告にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

村上義孝. 若年者から高齢者にいたる血圧水準の死亡率への影響. 日本循環器病予防学会誌, 2007;42;39. 第43回日本循環器病予防学会日本循環器管理研究協議会総会(大津).

Murakami Y, Okamura T, Ueshima H and Evidence for cardiovascular prevention from observational cohort in Japan (EPOCH-JAPAN) study research group. Relation between body mass index and total mortality in Japan. Pooling project of 190,000 Japanese participants from cohort studies (EPOCH-JAPAN). Society for epidemiologic research 40th annual meeting, Boston. American Journal of Epidemiology 165; 11: S17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 EPOCH-JAPANの参加コホート

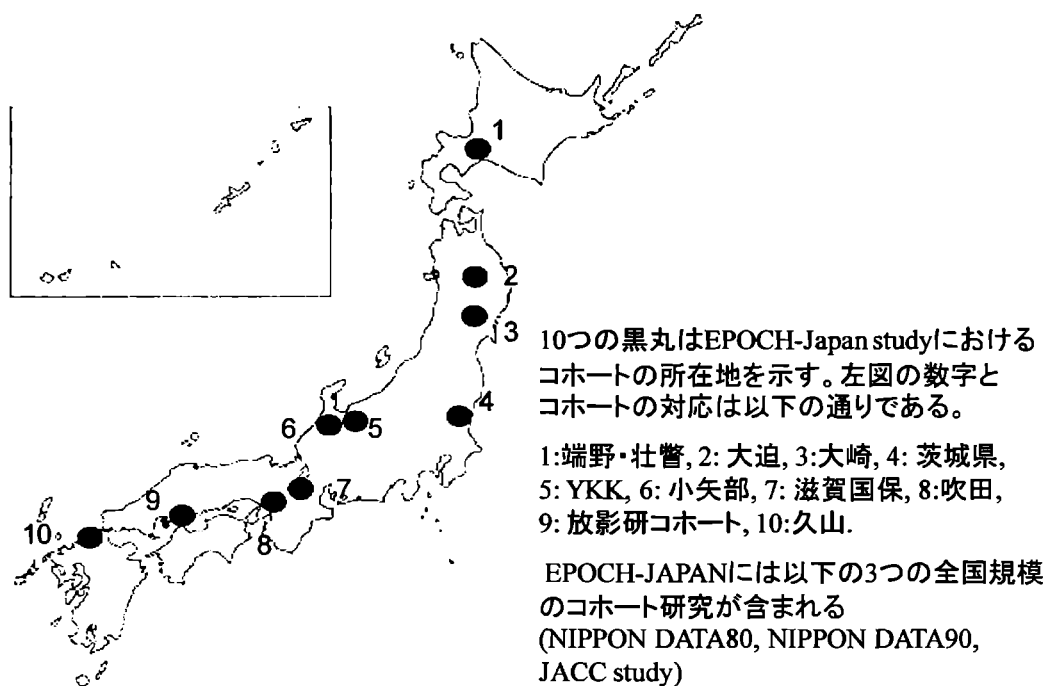


表1 EPOCH-JAPANの対象者数

コホート	男性		女性	
	対象者数	総死亡	対象者数	総死亡
端野・壮瞥	845	132	971	85
大崎	6,918	548	9,343	302
大迫	1,122	268	1,682	202
小矢部	1,509	277	3,208	266
YKK	3,178	73	1,724	18
滋賀国保	1,939	150	2,596	65
吹田	2,342	170	2,624	85
放影研	1,509	696	3,125	1,158
久山町	1,113	188	1,521	149
JACC	11,044	1,434	19,221	1,029
NIPPON DATA80	3,161	1,055	4,020	891
NIPPON DATA90	2,796	438	3,755	348
茨城県	33,137	4,689	63,918	3,763
合計	70,613	10,118	117,708	8,361

図2 年齢別にみた収縮期血圧と交絡調整死亡率

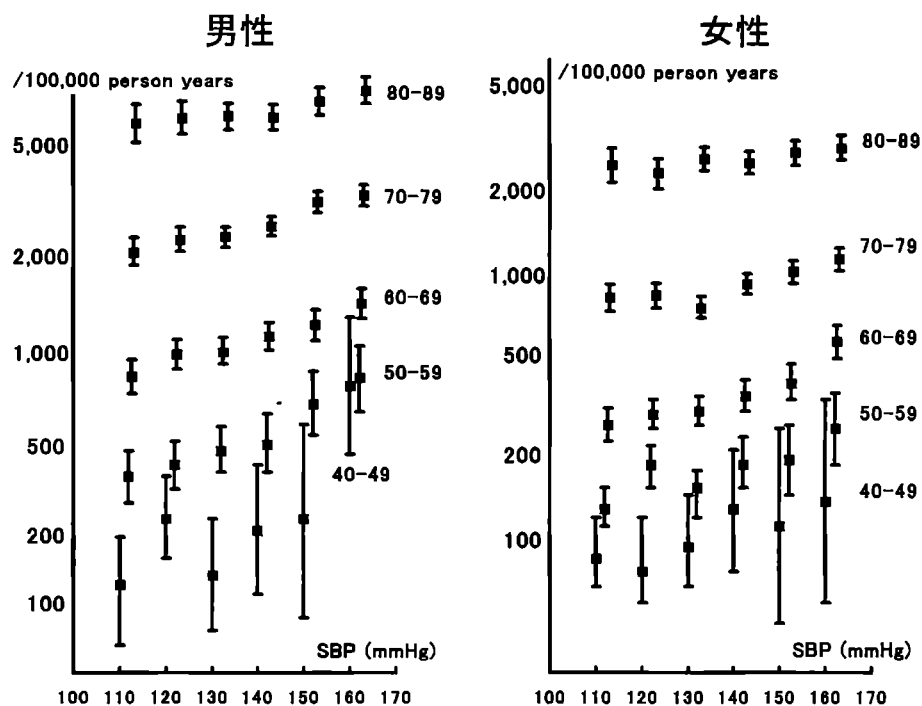


図3 年齢別にみた拡張期血圧と交絡調整死亡率

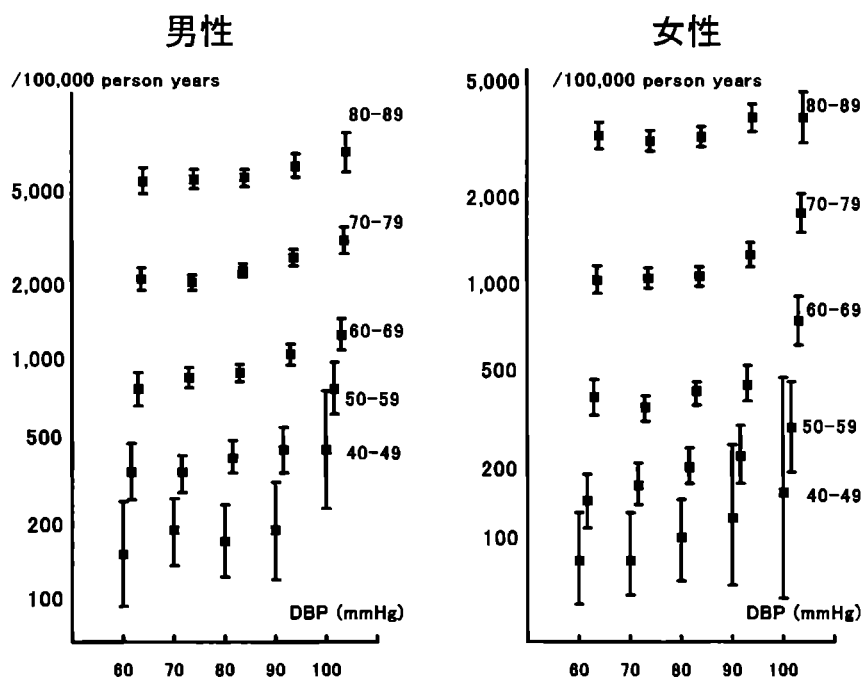


図4 血圧10 mmHg上昇と総死亡ハザード比

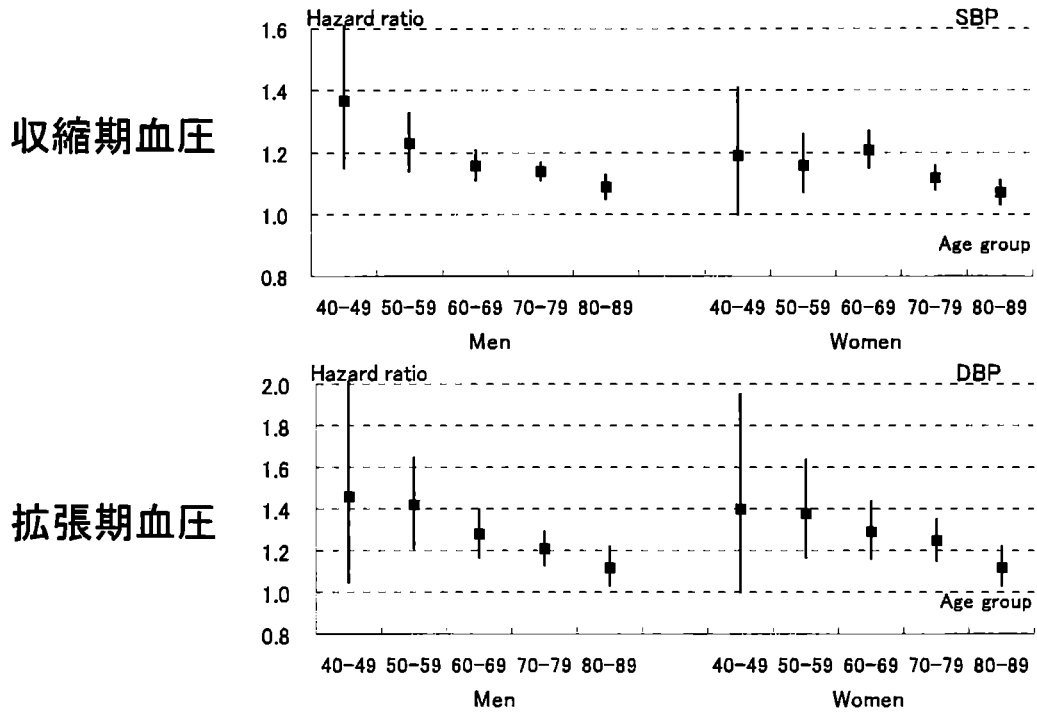


図5 JNC7の血圧分類と総死亡ハザード比

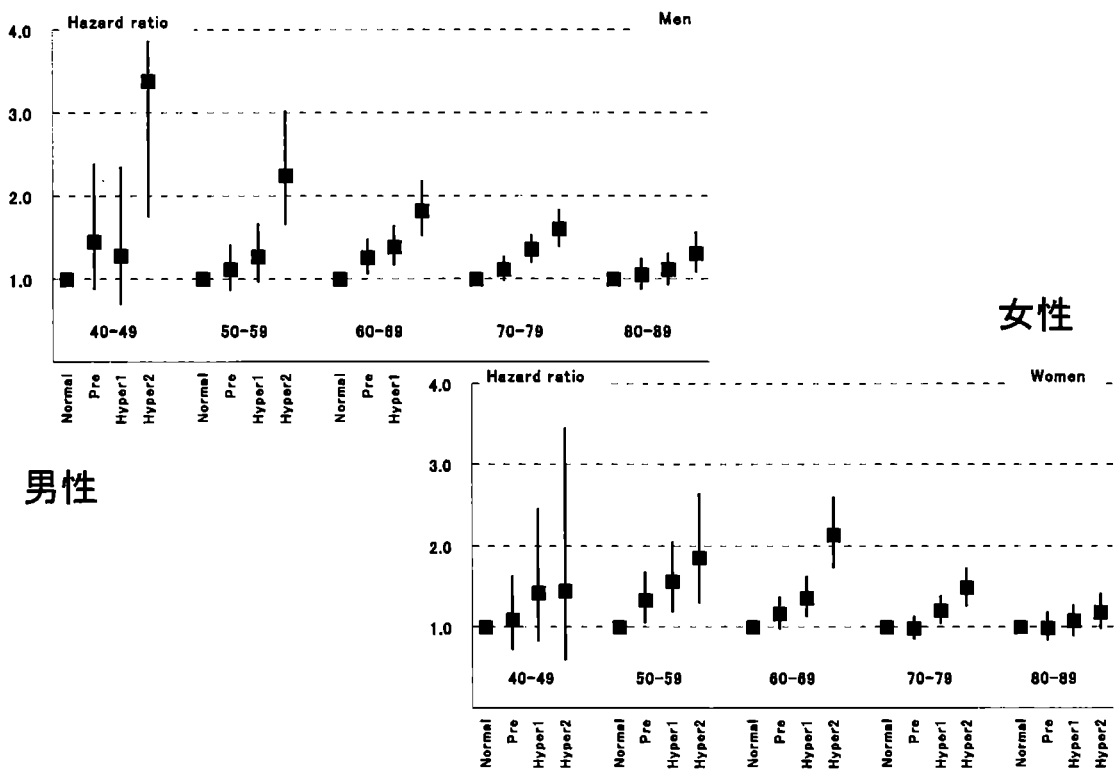
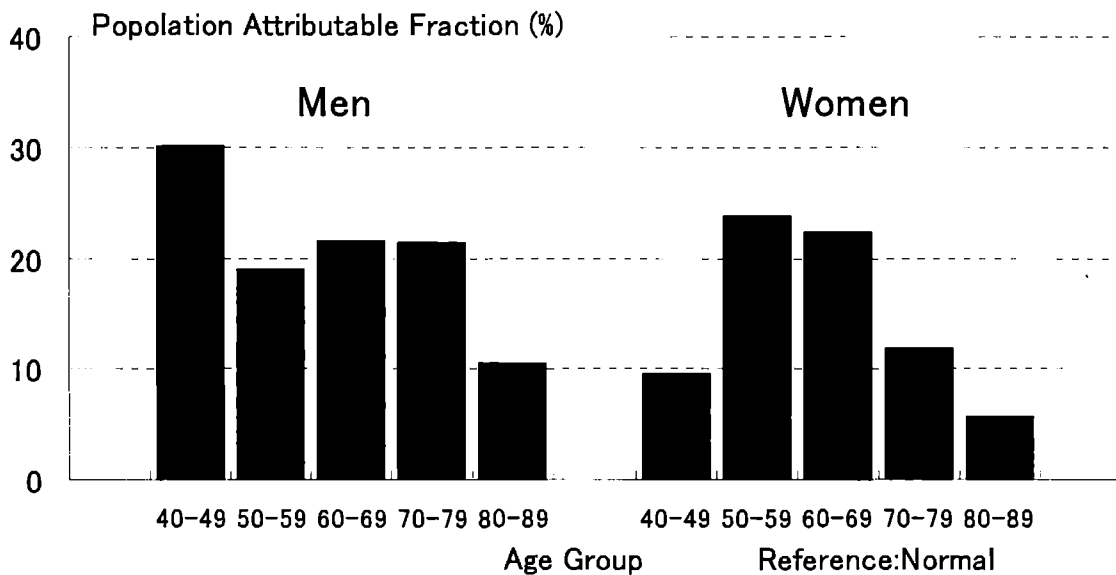
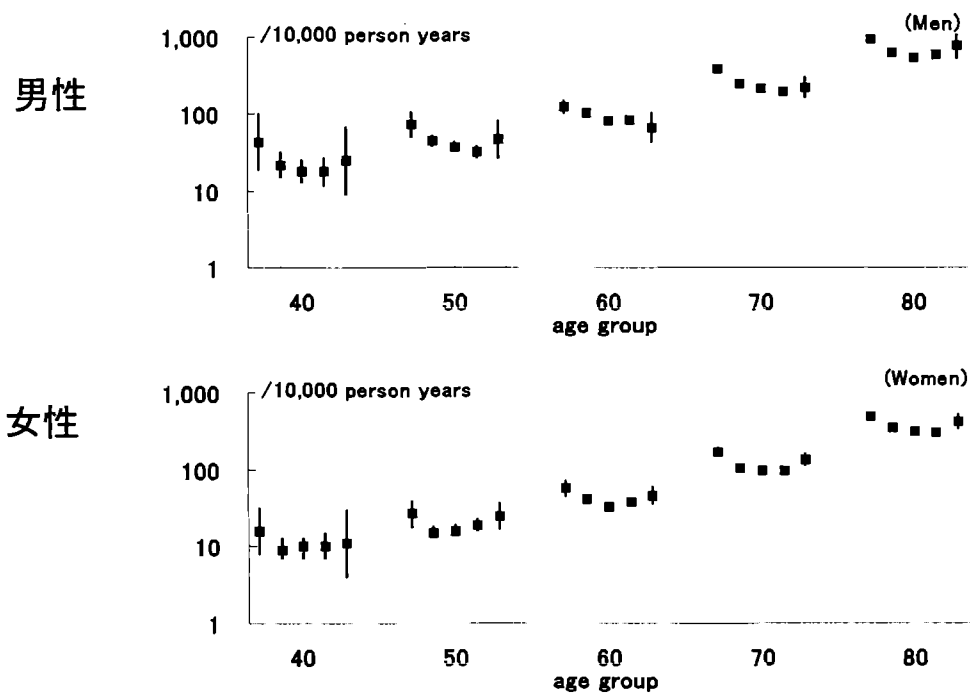


図6 集団寄与危険割合(JNC7正常を参照群)
(Population attributable fraction)



2007年5月25日 日本循環器管理研究協議会(大津)

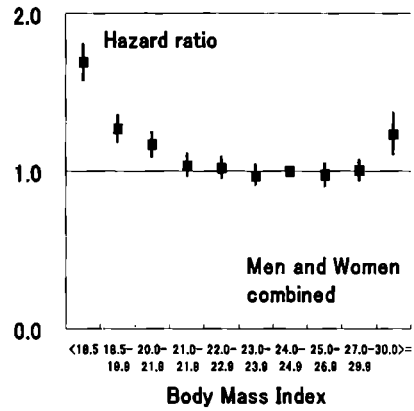
図7 年齢別にみたBMIと交絡調整死亡率



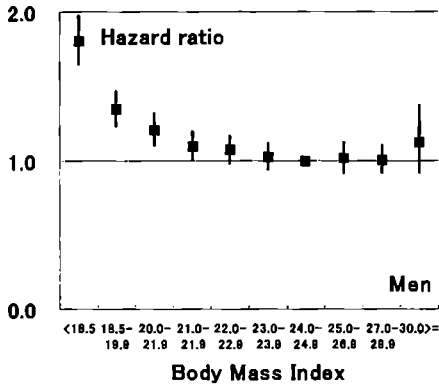
2007年6月 Society for Epidemiologic Research (Boston), 2007年10月日本公衆衛生学会総会(松山)

男女を統合

図8 BMIと総死亡ハザード比



男性



女性

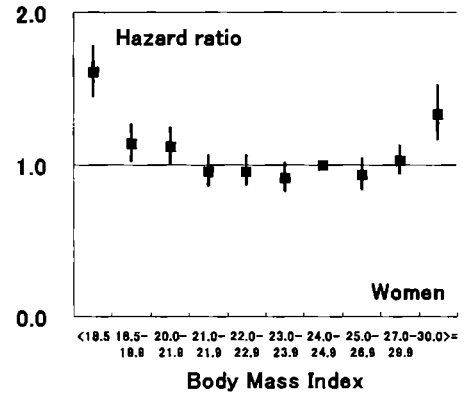
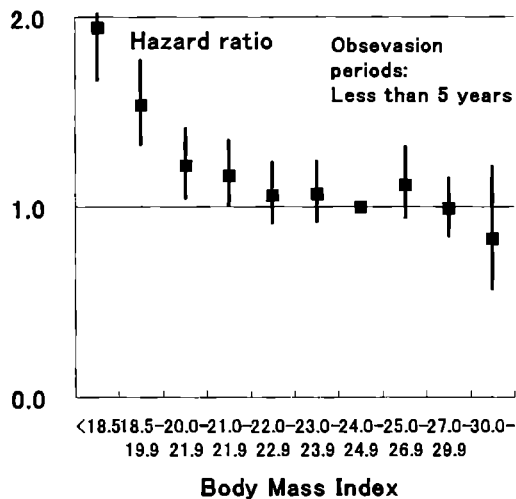
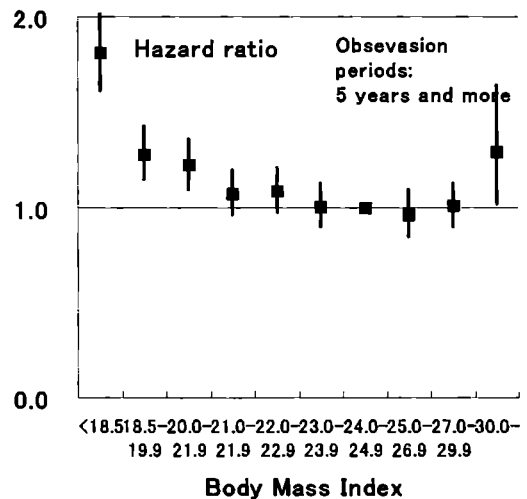


図9 エントリ5年間に限定/削除した解析

エントリから5年まで



エントリ後5年以降



(2) JACC Study

分担研究者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授
分担研究者 玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学 准教授

A. 研究の目的

日本人の生活習慣（例えば、喫煙習慣、食習慣、運動習慣など）は最近大きく変化している。それに伴い、がんによる死亡数、死亡率は、ともに年々増加しており、がんの有効な治療法を研究するだけでなく、日本人における適切ながん予防法を確立することが必要である。

1980年代後半、当時の青木國雄教授（名古屋大学医学部予防医学）を中心にがんの疫学研究者が集まり、日本人におけるがん発生関連要因を大規模なコホート研究により検討することを目的に JACC Study は開始された。このコホート研究は、約 12 万人の一般住民を追跡することにより、最近の日本人の生活習慣ががんとどのように関連しているかを明らかにすることを目的としている。その後、循環器疾患の疫学研究者もコホート研究に参画し、現在では循環器疾患をエンドポイントとした追跡研究も行っている。

B. 研究対象と方法

ベースライン調査は全国 45 地区に住む住民を対象に、1988 年から 90 年の間に自記式問診票で生活習慣、既往歴などの調査を行い、調査時に 40～79 歳だった 110,792 名（男 46,465 名、女 64,327 名）を追跡対象とした。45 地区のうち、22 地区では地区内に居住する該当年齢の全ての住民を対象とし、20 地区では老人保健法に基づく基本健康診査を受診した住民を対象とした。2 地区では、基本健康診査の受診者に加えてボランティアの参加者をも対象とし、残り 1 地区は被爆者検診受診者を対象とした。ベースライン時に対象者中約 3.9 万人については血清を採取し、1 人チューブ 5 本（1 本あたり約 300 μ l）に分注し、-80℃で保管した。全ての情報は、各施設でコンピュータに電子情報として入力され、氏名や住所を除き個別の ID を付与した電子情報が事務局（名古屋大学医学部予防医学）に送付された。当時はまだ観察型の疫学研究参加に際して説明・同意手順を経ることは稀であったが、原則として、調査票の表紙に「調査への協力をお願い」として研究の説明をし、対象者に署名を依頼した。ただし、一部の地区では、地域の代表者への説明と了解の返事をもって、研究を実施した。

対照地域のうち 31 地区では、ベースライン調査から約 5 年後に中間調査を実施し、ベースライン調査対象者のうち約 5 万人の方から回答を得た。中間調査では、既往歴、食習慣や喫煙習慣について、特に 5 年間の変化に注目して調査を行った。

死亡情報は、1-2 年ごとに総務省に人口動態統計資料の目的外利用申請を行い、死亡

小票をベースに 死亡年月日、死因を把握している。対象地区からの転出は各施設で市町村と協力して調査を進めている。24 地区(対象数 63,357 名)では、地域のがん登録や主要病院への照会などにより、がんの罹患情報(部位、組織型、罹患年月日、手術の有無など)も把握する。

本研究では、約 10 年間追跡し、肥満度 (BMI)、喫煙、総コレステロール値、身体活動、栄養、家族歴及び社会心理的要因と循環器疾患死亡との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

全ての情報は氏名や住所など個人を容易に特定できる情報を外し、個別 ID を付与して事務局に送付される。このコホート研究全体については、2000 年に名古屋大学医学部倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

循環器疾患死亡と各リスクファクターとの関連を検討した結果を以下に示す。

1) BMI と循環器疾患死亡

BMI が 23.0~24.9 の群に対して、BMI \geq 27.0 の群で虚血性心疾患死亡リスクが男女ともに高く、その相対危険度は男性 2.1 (1.4-3.1)、女性 1.6 (1.0-2.6)であった。一方、BMI < 18.5 においては、脳卒中、中でも脳内出血の死亡リスクが男女ともに高く、その相対危険度は、男性 2.0 (1.2-3.3)、女性 2.3 (1.4-4.0)であった。

2) 禁煙と循環器疾患死亡

男性における非喫煙者に対する現在喫煙者の脳卒中の相対危険度は 1.4 (1.1-1.7)、虚血性心疾患では 2.5 (1.8-3.5)、全循環器疾患では 1.6 (1.4-1.8)であった。女性では脳卒中が 1.7 (1.2-2.3)、虚血性心疾患で 3.4 (2.2-5.0)、全循環器疾患では 2.1 (1.7-2.5)であり、65-79 歳の群に比べ 40-64 歳の群においてより大きなリスクの増大が見られた。禁煙後の虚血性心疾患及び全循環器疾患のリスクの低下は 2 年以内に、脳卒中のリスクの低下は 2-4 年でみられた。いずれの疾患とも各年齢層 (65 歳未満、以上) において、禁煙後 10-14 年後に禁煙による効果が最大となった。

3) 喫煙およびスポーツ参加時間と虚血性心疾患死亡

現在喫煙なしの者 (喫煙経験なしの者および過去喫煙ありの者) では、2 番目にスポーツ参加時間が長い群 (1-2 時間/週) と比べて、最もスポーツ参加時間が長い群 (5 時間以上/週) における虚血性心疾患の年齢調整死亡リスクが約 50-80%低かったが、現在喫煙ありの者ではその関係は見られなかった。2 番目にスポーツ参加時間が長い群に対する、最もスポーツ参加時間が長い群の相対危険度は、喫煙経験なしの者で 0.4 (0.2-0.9)、過去喫煙者で 0.2 (0.1-0.6)、現在喫煙者で 0.8 (0.5-1.4) であった。この傾向は男女それぞれにおいて確認された。

4) 血清総コレステロール値と循環器疾患死亡

脳卒中、とりわけ脳出血の患者では、対照群に比べて血清総コレステロールの平均値が低かった。脳出血のオッズ比は、血清総コレステロール値が 160mg/dl 未満の群において、それ以上の群よりも高かった。一方、虚血性心疾患については、血清総コレステロールが 160mg/dl 未満の群を対照とした場合、260mg/dl 以上の群において、オッズ比が有意に高かった。

5) 運動と循環器疾患死亡

歩行時間の解析では「0.5 時間」、スポーツの時間の解析では「1-2 時間」と、最も低い群ではなく 2 番目に身体活動が低い群を相対危険度の算出の基準群とした。歩行 1.0 時間以上の群の相対危険度は、脳梗塞 0.7(0.5-0.9)、全循環器疾患死亡 0.8(0.8-1.0)、スポーツ 5 時間以上の群では、虚血性心疾患 0.5(0.3-0.8)、全循環器疾患死亡 0.7(0.6-0.9)であった。

6) 乳製品、カルシウムの摂取と循環器疾患死亡

乳製品の摂取が週平均 0.5 回未満の群に対する、男性で平均週 7.8 回以上摂っている群、女性で平均 8.5 回以上摂っている群の脳卒中による死亡リスクは、男性で 0.5 (0.3-0.8)、女性で 0.6 (0.4-0.9) であった。また、脳梗塞については、男性で 0.5 (0.3-1.0)、女性で 0.5 (0.3-1.0) であった。出血性脳卒中（脳出血およびくも膜下出血）については、男性で 0.5 (0.2-0.9)、女性で 0.5 (0.3-0.9) であった。虚血性心疾患については、乳製品の摂取と死亡リスクの低下との有意な関連は見られなかった。

7) 閉経年齢と虚血性心疾患死亡

初経年齢、閉経年齢並びに出産可能期間は、いずれも全体としては虚血性心疾患死亡との関連は認められなかった。しかしながら、初経年齢が 17 歳以上の者を対照とした場合、13 歳以下の者では虚血性心疾患死亡の相対危険度は 1.3(0.9-1.9, p=0.10)であった。また、対象を調査時 40-64 歳の者に限定した上で、閉経年齢が 49 歳以上の者を対照とした場合、49 歳未満の者での相対危険度は 1.9(0.9-3.7, p=0.08)であった。

8) 両親の死亡年齢と本人の死亡リスク

両親の死亡年齢が 60 歳未満に対して、死亡年齢が 80 歳以上での相対危険度は、男の循環器疾患死亡では 0.7(0.6-0.8)、がん死亡では 0.9(0.8-1.0)、全死亡では 0.8(0.8-0.9)であった。女ではそれぞれ 0.8(0.7-1.0)、0.8(0.6-0.9)、0.8(0.7-0.9)であった。母親の死亡年齢が 65 歳未満に対して、死亡年齢が 85 歳以上での相対危険度は、男の循環器疾患死亡では 0.7(0.6-0.9)、がん死亡では 1.0(0.9-1.2)、全死亡では 0.9(0.9-1.0)であった。女ではそれぞれ 0.8(0.6-0.9)、1.0(0.8-1.2)、0.8(0.7-0.9)であった。

9) 健診への関心・受診状況とその後の死亡リスク

「関心がありかつ受診している」に対して「関心がないが受診している」群での相対危険度は、男の循環器疾患死亡では1.4(1.0-1.8)、全死亡では1.2(1.1-1.4)、女ではそれぞれ1.3(0.9-1.8)、1.3(1.1-1.5)であった。また、「関心がありかつ受診している」に対して「関心がなく未受診である」群の相対危険度は、男の循環器疾患死亡では1.4(1.1-1.6)、全死亡では1.2(1.1-1.4)、女ではそれぞれ1.5(1.2-1.8)、1.4(1.2-1.7)であった。がん死亡に関しては、上記の関連は男女とも認められなかった。

10) 婚姻歴とその後の死亡リスク

既婚者に対する、独身者の多変量調整比例ハザード比は、男性の循環器疾患で3.1(2.0-4.6)、呼吸器疾患で2.4(1.3-4.6)、損傷・中毒およびその他の外因による死亡で2.2(1.1-4.5)、全死亡で1.9(1.5-2.4)であった。女性では、全死亡で1.5(1.2-1.8)であった。また、既婚男性に比べて、死別、離別男性では、循環器疾患、損傷・中毒およびその他の外因による死亡、全死亡で有意なリスクの上昇を認めた。しかし、女性では男性のような傾向は認められなかった。

11) 職場における自覚的騒音暴露と脳血管障害

騒音暴露を感じると回答した対象者の脳内出血によるハザード比は2.4(1.2-4.7)と有意に高かった。さらに、この関連は高血圧既往者において顕著であった。

D. 考察

総コレステロール、BMI、喫煙といった古典的リスクファクターとの関連に加え、身体活動や栄養、社会心理的要因と循環器疾患死亡との関連が示された。各リスクファクターについての考察を以下に示す。

- 1) BMI 高値は虚血性心疾患死亡のリスクを、BMI 低値は脳内出血死亡リスクを上昇させることが示された。
- 2) 各年齢層において禁煙が循環器疾患の予防の上で重要であることが示された。
- 3) 喫煙は運動の虚血性心疾患死亡に対する予防効果を減少させる可能性が示された。
- 4) 血清総コレステロールの低値は脳出血の死亡を高める一方、高値は虚血性心疾患の死亡リスクを高めることが日本人において明らかとなり、従来の U-shape 理論が支持された。
- 5) 歩行や運動が多い群では循環器疾患による死亡の相対危険度が有意に低く、歩行や運動による循環器疾患予防の可能性が示された。
- 6) 乳製品からのカルシウム摂取が脳卒中特に脳梗塞の死亡リスクを低下させる可能性が示された。

- 7) 日本人中年女性においても、白人と同様に、早期閉経が虚血性心疾患リスクを高める可能性が示された。
- 8) 両親の死亡年齢、特に父親の死亡年齢が低い者については、特に循環器疾患・がん予防のための保健対策が必要であると推察された。
- 9) 循環器疾患の予防のためには、男では健診に関心がなく受診していない群と健診への関心がないが受診している群、女では健診に関心がなく受診していない群に対して、特に健康教育の必要性が示された。
- 10) 独身者は、男女ともに死亡率の高いことが示された。また死別者・離婚者では、男女差があり、男性でのみ死亡率の上昇が認められた。これらの集団に対しては、特に健康面からの対策が必要であると推察された。
- 11) 騒音と脳内出血との関連のメカニズムは不明であるが、高血圧者の中でも騒音暴露がある者は、脳内出血のさらなる高リスク群と考える必要があると考えられた。

E. 結論

日本人において肥満度 (BMI)、喫煙、総コレステロール値、身体活動、栄養、家族歴及び社会心理的要因と循環器疾患死亡との関連が明らかになった。

F. 健康危険情報

総合研究報告参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Cui R, Iso H, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005;36:1377-82.
- 2) Iso H, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:170-9.
- 3) Noda H, Iso H, et al. Smoking status, sports participation and mortality from coronary heart disease. *Heart* 2007 (online)
- 4) Cui R, Iso H, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis.* 2007;194:415-20.
- 5) Noda H, Iso H, et al. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1761-7.
- 6) Umesawa M, Iso H, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke.* 2006;37:20-6.

- 7) Cui R, Iso H, et al. Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *J Epidemiol.* 2006;16:177-84.
- 8) Ikeda A, Iso H, et al. Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women: the JACC Study. *J Intern Med.* 2006;259:285-95.
- 9) Ikeda A, Iso H, et al. The relationships between interest for and participation in health screening and risk of mortality: the Japan Collaborative Cohort Study. *Prev Med.* 2005;41:767-71.
- 10) Ikeda I, Iso H, et al. Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study. *BMC Public Health* 2007;7:73.
- 11) Fujino Y, Iso H, et al. A prospective cohort study of perceived noise exposure at work and cerebrovascular diseases among male workers in Japan. *J Occup Health* 2007;49:382-388

2. 学会発表

- 1) 藤野善久, 磯博康他. 交代性勤務と虚血性心疾患死亡の大規模コホート研究: JACC Study. 第78回日本産業衛生学会. 東京: 4月20-23日, 2005.
- 2) 澤池忍, 磯博康他. 壮年者、高齢者における血圧値と脳卒中・全循環器疾患死亡(JACC Study). 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌: 9月14-16日, 2005.
- 3) 藤野善久, 磯博康他. 雇用状態と循環器疾患死亡との関連. 第16回日本疫学会学術総会. 名古屋: 1月23-24日, 2006.
- 4) 池原賢代, 磯博康他. 飲酒習慣と循環器疾患病型別死亡との関連(JACC study). 第65回日本公衆衛生学会総会. 富山: 10月25-27日, 2006.
- 5) 菊地正悟, 小池和子, 磯博康他. Helicobacter pylori 感染と虚血性心疾患のリスク. 第65回日本公衆衛生学会総会. 富山: 10月25-27日, 2006.
- 6) 若井建志, 伊達ちぐさ, 福井充, 磯博康他. 大規模コホートの運営委員会. 総脂質摂取量と死亡リスクとの関連?日本における大規模コホート研究による検討. 第17回日本疫学会学術総会, 広島: 1月26-27日, 2007.

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
なし

(3) 大迫研究

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野・教授

研究要旨

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉え、様々な要因・疾病との関連を分析している大迫研究は、今後も我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

研究協力者

大久保孝義 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座・准教授

浅山 敬 東北大学大学院薬学研究科 21 世紀 COE プログラム” CRESCENDO”・COE フェロー

目時 弘仁 東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座遺伝病学分野・日本学術振興会特別研究員

A. 研究目的

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの 10 年以上の追跡を通じ、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

大迫研究の特色は、当時臨床で使用が開始されていたものの、その基準値・分布・随時血圧との差異、などの疫学的特性が未知であった 24 時間自由行動下血圧および家庭血圧の意義を、世界で初めて明らかにした点である。1997 年米国合同委員会 JNC 勧告、1999 年 WHO/ISH 高血圧ガイドライン、ヨーロッパの 2003 年 ESH/ESC 高血圧ガイドラインをはじめとする国際的ガイドライン、またいくつかの諸外国のガイドラインにおいて、家庭血圧・自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

B. 研究方法

大迫町（現・花巻市大迫町）は盛岡の南 30km に位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村であり、行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の 4 地区に分かれている。

大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院（現・大迫地域診療センター）が多くの一次及び二次医療を担当し、三次医療は盛岡市、花巻市の医療機関が担当している。

本研究の開始時（1986年）、大迫町の人口は約9300人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、人口は約7000人に減少している。平成12年国勢調査報告により、大迫町の人口は、男性3318名、女性3619名の計6937名であり、65歳以上の高齢者人口割合は、29.8%であった。

大迫町では、1988-1995年（第1期）、1997-2000年（第2期）、2001-2004年（第3期）、2005年-（第4期）の4期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。

大迫町は平成18年1月1日に花巻市と合併したが、本事業については、合併後の新花巻市においても「健康づくりフロンティア事業」として継続されている。

(1) 血圧測定

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。それぞれ第1期4236名、第2期2595名、第3期2381名が家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に一台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。家庭血圧は朝、起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に測定し、この一定の測定条件を遵守するよう指導を行い、毎年1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。家庭血圧値または24時間自由行動下血圧の平均が135/80mmHgの者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。以上の過程を通じ、1988年より現在にいたるまで同町民に家庭血圧測定を普及させてきた。

(2) 高齢者頭部MRI検診事業

家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期552名が、頭部MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。また本事業参加者に対して、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度、Augmentation Index、指尖容積脈波、24時間ホルター心電図、腹囲、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液尿生化学パラメーター（クレアチニン、尿中微量アルブミン、BNP、フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度CRP）、等の測定も実施している。

(3) 糖尿病検診

近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第2期より家庭血圧測定事業に参加した35歳以上の住民に対し、75g経口糖負荷試験（OGTT）による糖尿病検診を開始している。第2期592名、第3期307名が、これまで本事業に参加し測定を行っている。

(4) 生活習慣調査

第2期に35歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268名より有効回答を得ている。

(5) 追跡調査

生命予後および脳卒中発症状況等に関する長期的な追跡調査を継続している。

C. 研究結果

以下がこれまでの主要な研究結果の概要である。

(1) 家庭血圧を用いた追跡研究

- 1) 家庭血圧の脳心血管系死亡・脳卒中発症予測能は、測定回数によらず随時血圧よりすぐれている。
- 2) 家庭血圧 135/85mmHg 以上は高血圧である。
- 3) 家庭収縮期血圧は拡張期血圧よりも優れた脳心血管系死亡予測能を持つ。
- 4) 家庭脈拍数高値は脳心血管系死亡リスクである。

(2) 24 時間自由行動下血圧を用いた追跡研究

- 1) 24 時間自由行動下血圧の脳心血管系死亡・脳卒中発症予測能は、随時血圧より優れている。
- 2) 24 時間自由行動下血圧 135/80mmHg 以上は高血圧である。
- 3) 夜間睡眠時に血圧が低下しないと脳心血管系死亡のリスクが高い。
- 4) 昼間血圧変動大・昼間脈拍変動小は脳心血管系死亡の高リスクである。

加えて、本分担研究開始後である 2005 年以降の公表論文とその内容要約を 次ページの [表] に示す。

D. E. 考察・結論

大迫研究では、24 時間自由行動下血圧・家庭血圧を中心に数多くのエビデンスを報告してきた。精度の高い新たな測定項目や、遺伝子チップの出現により数十万単位で解析が可能になった遺伝子多型など、今後も検討を要する項目は増大の一途である。多数の高精度な血圧情報を既に繰り返して調査している大迫研究は、血圧研究の場としてますますその重要性が増すと考えられる。

F. 研究発表 (1) 論文発表

[表]	著者	雑誌	内容
1	Nakayama M et al	Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul;22(7):1910-5.	Cockcroft-Gault 式によって求めたクレアチンクレアランスに基づく軽度腎機能の低下は、脳心血管リスクや脳卒中発症リスクと関連した。
2	Kikuya M et al	Stroke. 2007;Apr;38(4):1161-6.	24 時間自由行動下血圧により算出される新たな動脈硬化指標 Ambulatory arterial stiffness index (AASI)は脈圧と独立した予後予測因子であった。
3	Shintani Y et al	J Hypertens. 2007 Aug;25(8):1704-10.	頸動脈病変との関連の強さは夜間血圧、昼間血圧、随時血圧の順であった。夜間血圧変動や夜間降圧度の減弱も血圧レベルとは独立して頸動脈病変と関連した。
4	Aono Y et al	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Apr;27(4):963-8.	フィブリノーゲンレベルと 24 時間自由行動下血圧レベルとは独立して、脳白質病変やラクナ梗塞などの無症候性脳血管病変を有するリスクと関連した。
5	Hara A et al	J Hypertens. 2007 Feb;25(2):321-7.	持続性高血圧群や仮面高血圧群では持続性正常血圧群や白衣高血圧群に比較して頸動脈の IMT が有意に肥厚しており、プラークを有するリスクも高値であった。
6	Inoue R et al	Am J Hypertens. 2007 Oct;20(10):1125-31	自由行動下血圧により定義された孤立性収縮期高血圧の脳卒中発症リスクは極めて高かった。
7	Watabe D et al	Am J Hypertens. 2006 Dec;19(12):1199-205.	baPWV は平均血圧レベルや降圧療法の有無、糖尿病の有無とは独立して心電図による左室肥大の有無と関連していた。
8	Hozawa A et al	J Hypertens. 2006 Nov;24(11):2183-9.	内向的性格は白衣現象と有意に関連した。
9	Inoue R et al	Hypertension. 2006 Nov;48(5):877-82.	自由行動下血圧の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧の4つの指標のうち脈圧は脳卒中発症予測能が低く、脈圧は年齢の影響を強く受けていた。
10	Asayama K et al	Hypertension. 2006 Oct;48(4):737-43	脳卒中発症リスクは、早朝高血圧と就寝前高血圧の双方でほぼ同等であったが、降圧療法を受けている群では早朝高血圧のリスクが高かった。
11	Funahashi J et al	Blood Press Monit. 2006 Oct;11(5):257-67.	大迫研究に基づき、家庭血圧導入の医療経済的効果を検討したところ、家庭血圧の導入により年間 30 億円の医療費削減効果が想定された。
12	Metoki H et al	J Hypertens. 2006 Sep;24(9):1841-8.	昼間の血圧レベルは出血性脳卒中による死亡リスクと関連し、夜間の血圧レベルは脳梗塞や心疾患による死亡リスクと関連した。
13	Metoki H et al	Hypertension. 2006 Feb;47(2):149-54.	夜間非降圧群や夜間昇圧群では脳梗塞発症リスクが高く、モーニングサージ群や夜間過降圧群で脳出血発症リスクが高かった。
14	Yamaguchi J et al	Am J Hypertens. 2005 Sep;18(9 Pt 1):1218-25.	家庭脈拍数は、喫煙者や運動習慣が少ないもので高値であった。
15	Ohkubo T et al	J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2;46(3):508-15.	自由行動下血圧に基づく仮面高血圧の脳心血管系死亡リスク、脳卒中発症リスクは正常血圧者と比べ約 2 倍高値であった。
16	Ugajin T et al	Arch Intern Med. 2005 Jul 11;165(13):1541-6.	平均 8 年の観察期間中に白衣高血圧者の 47%が真の高血圧者に移行しており、真の正常血圧者における移行率(22%)に比べ有意に高値であった。
17	Asayama K et al	Eur Heart J. 2005 Oct;26(19):2026-31.	2003 年 ESH/ESC 高血圧ガイドラインにおける高血圧重症度分類に家庭血圧値を組み合わせることで脳卒中発症リスク予測の精度が向上した。
18	Hashimoto J et al	Am J Hypertens. 2005 Apr;18(4 Pt 1):477-85.	光電式指尖容積脈波と脈波伝播速度は正常血圧者では中等度に相関するが、未治療高血圧者では相関しなかった。
19	Kikuya M et al	Hypertension. 2005 Feb;45(2):240-5.	自由行動下血圧値と脳心血管系死亡リスクの間の直線的関連は、追跡期間を延長し、初期 2 年の死亡を除外することにより、より明確になった。

(2) 学会発表

[1] 第28回日本高血圧学会総会 2005年9月15日-17日, 旭川市

(1) 朝晩の家庭血圧測定値の臨床的有用性～脳卒中発症予測能の観点から～: 大迫研究, 浅山 敬、他

(2) 24時間自由行動下血圧測定から得られる4つの血圧因子(収縮血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈圧)の脳卒中発症予測能. 井上 隆輔、他

(3) 白衣高血圧・仮面高血圧の頸動脈病変: 大迫研究. 原 梓、他

(4) 異なる病型の脳卒中発症に対する一日の各時間帯における血圧のリスクの比較検討-大迫研究. 目時 弘仁、他

(5) 自由行動下血圧測定による血圧短期変動および心拍短期変動の脳卒中予後予測能-大迫研究. 菊谷 昌浩、他

(6) 家庭血圧による夜間血圧、夜間血圧降下度の評価 -大迫研究-. 細畑 圭子、他

[2] European Society of Cardiology (ESC) Congress. Sep, 2005, Stockholm, Sweden.

(1) Prognostic significance of night-time and daytime blood pressures for stroke incidence: The Ohasama Study. H Metoki, et al.

[3] 4th Asian-Pacific Congress of Hypertension. Jun, 1-4, 2005, Seoul, Korea.

(1) Predictive value of circadian blood pressure variation for cerebro and cardiovascular mortality and morbidity : The Ohasama Study. H Metoki, et al.

[4] Fifteenth European Meeting on Hypertension. Jun, 2005, Milan, Italy.

(1) Prediction of stroke by self-measured blood pressure at home in the morning versus in the evening: the Ohasama study. K Asayama, et al.

(2) Prediction of stroke by four blood pressure indexes determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a general population: The Ohasama Study. R Inoue, et al.

(3) Prognostic significance of night-time, early morning and daytime blood pressures on the risks of cerebro and cardiovascular mortality. H Metoki, et al..

[5] Twentieth Annual Scientific Meeting American Society of Hypertension. May, 2005, San Francisco, America.

(1) Prognostic significance of day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study. M Kikuya, et al.

(2) Prognostic significance of nocturnal dipping for stroke and heart disease mortality risk: The Ohasama Study. H Metoki, et al.

[6] International Society of Hypertension, Fukuoka, Oct 2006.

(1) Factors affecting day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama Study. T Kato, et al.

[7] Seventeenth European Meeting on Hypertension. Jun, 2007, Milan, Italy.

- (1) Stroke prognosis of “masked hypertension” and “white-coat hypertension” detected by home blood pressure measurements: the Ohasama study. T Ohkubo, et al.
- (2) Association of ambulatory blood pressure versus home blood pressure with the risk of silent cerebrovascular lesions in a general population: the Ohasama study. A Hara, et al.

[8] Federation of Asian pharmaceutical association, Yokohama, Nov 2006.

- (1) Demographic and lifestyle characteristics of supplement users in a general Japanese population: the Ohasama Study. A Hara, et al.

[9] 第30回日本高血圧学会総会 2007年10月, 那覇市

- (1) 両親の長寿は子の低い血圧と関連する: 大迫研究. 渡邊悠美子、他.
- (2) 正常高値血圧のリスク評価と、高血圧治療ガイドラインへの家庭血圧導入の有用性: 大迫研究. 浅山敬、他.
- (3) 一般住民における家庭血圧と慢性腎臓病との関連: 大迫研究. 寺脇博之、他.

(4) 滋賀県国保コホート

分担研究者： 岡村 智教（国立循環器病センター予防検診部 部長）

研究協力者： 中村 幸志（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 客員助教）

A. 研究目的

生活習慣や健診で見つかった異常所見と循環器疾患の発症や死亡との関係を明らかにした研究は数多く存在するものの、将来の医療費をエンドポイントとした研究は本邦では少ない。このような研究から得られた結果から、生活習慣の是正などによってどの程度医療費を抑制できるのかを推定することができ、国の医療費抑制政策に対して、重要な情報を提供し得る。本研究は生活習慣や健診で見つかった異常所見と将来の医療費との関係を明らかにすることを試みた。

なお、本研究は滋賀県国保連合会地域健康作り検討委員会の事業として行われ、研究成果を滋賀県内の市町村、国保診療施設、国保加入者に対して還元するためのパンフレット作成など、普及啓発事業を積極的に実施している。

B. 研究方法

滋賀県国保コホートは、滋賀県内の7町1村における40-69歳の一般住民で、基本健康診査（以下、健診）受診した国民健康保険（以下、国保）加入者4,535名（男性1,939名、女性2,596名）を対象とした追跡調査である。1990年当時、この地域の総人口は82,155人であった。このうち40-69歳の人口は31,564人、その中で国保加入者は11,900人であった。従って、本対象集団はこの地域の40-69歳の国保加入者の約38%を占めていることになる。健診は老人保健法健診マニュアル（1987年）に準じて1989-1991年に実施された。健診項目には身長、体重、喫煙・飲酒習慣、血圧、血液生化学検査などが含まれている。本研究では対象者の保険点数（外来、入院別）を健診受診の翌年4月1日から2001年3月31日まで集計した。ただし、医療費（円）＝保険点数（点）×10円である。そして、国保保険証番号をキーにして健診データと国保のデータを結合させた。医療費は加入期間に応じて異なるため、死亡や社会保険への転出などの国保の受給資格を喪失した理由および年月日を把握し、対象者の国保加入期間を追跡期間として算出した。そして「追跡期間中の医療費（円）/国保加入期間（月）」をもとめ、これを医療費のデータとして分析に用いた。

（倫理面への配慮）

滋賀医科大学倫理委員会にて倫理審査を受け、承認を得た。健診と医療費のデータの結合は滋賀県国保連合会内で行い、大学で分析する際には個人が特定できないように個人情報情報を消去し、連結不可能匿名化したデータセットを使用した。

C. 研究結果

肥満、高血圧は将来の医療費の上昇と関連が見られた。特に高血圧に糖尿病など他の循環器疾患の危険因子が合併すると医療費の上昇はさらに大きかった。その他、蛋白尿や肥満者における血清

alanine aminotransferase (以下、ALT) の上昇も医療費の上昇と関連があった。
(詳細は各研究論文を参照)

D. 考察

本研究において医療費の上昇要因と考えられたものの多くは生活習慣に関連したものであり、生活習慣の是正によってその異常所見をある程度改善させることできる。したがって、生活習慣の是正は医療費の上昇の抑制に寄与しうる可能性がある。

E. 結論

医療費の上昇を抑制する観点からも、生活習慣の是正などを推進することは重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Insurance Organizations. Impact of hypertension on medical economics: A 10-year follow-up study of national health insurance in Shiga, Japan. *Hypertens Res*. 2005;28:859-64.

2) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. The value of combining serum alanine aminotransferase levels and body mass index to predict mortality and medical costs: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Epidemiol*. 2006;16:15-20.

3) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J Hypertens*. 2006;24:2305-9.

4) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Public Health*. 2007;121:174-6.

5) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of obese Japanese: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan.

Eur J Public Health. 2007;17:424-9.

6) Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee, Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures: a 10-year cohort study of national health insurance in a Japanese population. *Circ J.* 2007;71:807-13.

2. 学会発表

1) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H Medical costs and Hypertension: a 10-year follow-up study in Japan 4th Asian-Pacific Congress of Hypertension, Seoul: 2005.

2) 中村幸志, 岡村智教, 神田秀幸, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣 Body Mass Index [BMI] と医療費の関係 第64回日本公衆衛生学会総会, 札幌: 2005.

3) 中村幸志, 岡村智教, 神田秀幸, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣 糖尿病が医療費に及ぼす影響 第16回日本疫学会総会, 名古屋: 2006.

4) 中村幸志, 岡村智教, 神田秀幸, 早川岳人, 岡山明, 上島弘嗣 高血圧と糖尿病の合併が医療費に及ぼす影響 第45回日本公衆衛生学会近畿地方会, 京都: 2006.

5) Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka: 2006.

6) 岡村智教 健診所見と医療費の関連に関する追跡調査 第43回日本循環器病予防学会, 大津: 2007.

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

なし

(5) 吹田コホート研究におけるメタボリックシンドロームの臨床像

岡山 明（結核予防会第一健康相談所）

小久保 喜弘、岡村 智教（国立循環器病センター予防検診部）

A. 研究目的

脳卒中や心筋梗塞の循環器疾患は、わが国の3大疾患に含まれ、国民の高齢化に伴い、有病率の増加が予測されている。循環器疾患の発症までの自然史を模式化すると、生活習慣の乱れ → 危険因子の保持 → 循環器疾患の発症、という流れで表現できる。生活習慣には食事、運動、飲酒、喫煙などがあり、循環器疾患の危険因子(risk factors)と密接にかかわっている。図1は、脳卒中や心筋梗塞の発症の経過と一次予防に関するものをまとめたものである[1]。循環器疾患の一次予防第一段階とは、ライフスタイルと危険因子との間の予防であり、第二段階とは、危険因子と循環器疾患との間の予防である。第一段階として、食事、労働、飲酒、喫煙などが、第二段階として、高血圧、耐糖能異常、肥満などが挙げられ、これらの要因（危険因子）をいかに早期発見、早期コントロールして循環器疾患を予防するかが重要である[2]。

また、WHOにおいても、高血圧、肥満、耐糖能異常、高脂血症は動脈硬化を促進する代謝症候群の重要な要因であるとして、2002年に新たなグローバルな健康政策として、心血管病予防対策を重視する宣言を行った[3]。循環器疾患の危険因子は、個々の因子が発症と進展に寄与するだけでなく、相互に関連し、集積することによりリスクをさらに上昇させることが報告されている。近年、米国NCEPのATP-IIIでメタボリックシンドロームが定義付けられた[4]。内臓脂肪蓄積を上流因子とするマルチプルリスクファクター症候群の概念は、NCEPのメタボリックシンドロームの考え方に取り入れられ、インスリン抵抗性を上流因子とするインスリン抵抗性症候群の概念は、WHOの診断基準の基盤となっている。このような背景で、日本の診断基準を8つの学会が合同で診断基準の検討委員会を構成し、2005年に図2のようにメタボリックシンドロームの日本の診断基準が発表された[5]。

B. 研究方法

1) 解析1：都市住民におけるメタボリックシンドロームに関する断面解析

吹田市一般住民の中から、性年齢階層別に無作為抽出し、空腹時採血を実施した2,591名(平均年齢64.5歳)を対象に断面研究を実施した[6]。NCEPのATP-IIIと日本肥満学会で定義された肥満指数を用いて、3つ以上を満たすものをメタボリックシンドロームと定義し、メタボリックシンドロームとメタボリックシンドロームの構成要因以外の循環器疾患危険因子との関連をみた。

2) 解析2：メタボリックシンドロームと循環器疾患発症（縦断解析、コホート研究）

平成元年に大阪府吹田市の住民台帳から性年齢別に無作為抽出した12,300人のうち、当センターで健診受診を希望し、初診時健診で脳卒中・心筋梗塞の既往のない追跡可能な男性2,730名(平均年齢55.9歳)、女性3,117名(同54.5歳)を今回の解析対象とした。平成元年～平成4年度の初診時健診後、2年毎の健診、毎年間の問診、発症登録制度、病院カルテ調査により、1997年度末まで新規脳卒中・心筋梗塞の発症があるかについて追跡した。

メタボリックシンドロームの定義は日本の診断基準を用い、メタボリックシンドロームと病型別脳卒中との関係は、性年齢調整、さらに喫煙・飲酒歴で調整されたCox比例ハザードモデルを用いて解析した。内臓肥満(腹部周囲長)、高中性脂肪血症または低HDLコレステロール血症、血圧高値、耐糖能異常の各種コンポーネントの該当する数と脳卒中・心筋梗塞との関係も同様に解析した。

C. 研究結果

1) 断面解析

メタボリックシンドロームの割合は、男女別に40代 5.4%;2.2%, 50代 12.9%;16.3%, 60代 36.0%;34.7%, 70代 35.4%;37.2%, 80代以上 10.2%;9.8%であった(図3)。非メタボリックシンドローム群、メタボリックシンドローム群の順にそれぞれ、男性の尿酸で $5.7 \pm 0.1 \text{mg/dL}$, $6.0 \pm 0.1 \text{mg/dL}$ ($P=0.004$)、女性の尿酸で $4.5 \pm 0.1 \text{mg/dL}$, $4.9 \pm 0.1 \text{mg/dL}$ ($P<0.001$) (図4A); 男性のレプチンで $8.5 \pm 0.1 \text{ng/dL}$, $10.9 \pm 0.2 \text{ng/dL}$ ($P<0.001$)、女性のレプチンで $13.4 \pm 0.2 \text{ng/dL}$, $16.7 \pm 0.5 \text{ng/dL}$ ($P<0.001$) (図4B)、男性のHOMA-IRで 1.45 ± 0.04 , 3.68 ± 0.15 ($P<0.001$)、女性のHOMA-IRで 1.25 ± 0.02 , 3.43 ± 0.13 ($P<0.001$) (図4C)、男性の脈波伝播速度(PWV)で $1672 \pm 11 \text{cm/s}$, $1810 \pm 18 \text{cm/s}$ ($P<0.001$)、女性のPWVで $1544 \pm 8 \text{cm/s}$, $1705 \pm 17 \text{cm/s}$ ($P<0.001$)から(図4D)、メタボリックシンドローム群で有意に高値であった。

また、メタボリックシンドローム群の中で、喫煙、禁煙、非喫煙の順に、男性のフィブリノーゲンが $322.5 \pm 5.3 \text{mg/dL}$, $300.2 \pm 3.9 \text{mg/dL}$, $294.5 \pm 6.8 \text{mg/dL}$ ($P=0.001$)、女性のフィブリノーゲンが $342.9 \pm 13.6 \text{mg/dL}$, $337.5 \pm 15.3 \text{mg/dL}$, $315.4 \pm 3.2 \text{mg/dL}$ ($P=0.048$)であった(図5A)。メタボリックシンドローム群の中で、運動する、時々運動、運動せず、の順に分けると、女性のLDLが $130.6 \pm 5.0 \text{mg/dL}$, $134.5 \pm 2.8 \text{mg/dL}$, $142.8 \pm 2.3 \text{mg/dL}$ ($P=0.025$)、男性のレプチンで $9.9 \pm 0.5 \text{ng/dL}$, $10.7 \pm 0.3 \text{ng/dL}$, $12.0 \pm 0.3 \text{ng/dL}$ ($P=0.005$)、女性のレプチンで、 $16.5 \pm 1.3 \text{ng/dL}$, $15.9 \pm 0.7 \text{ng/dL}$, $17.4 \pm 0.6 \text{ng/dL}$ ($P=0.031$)、男性の体脂肪率で $23.9 \pm 0.6\%$, $25.6 \pm 0.4\%$, $26.7 \pm 0.4\%$ ($P=0.045$)、女性の体脂肪率で $31.7 \pm 0.9\%$, $32.7 \pm 0.6\%$, 32.6 ± 0.5 ($P=0.081$)であった(図5B)。

以上のことから、一般住民でのメタボリックシンドロームの割合が男女とも3割存在し、動脈硬化のリスクが高くなり、男性の脳卒中、虚血性心疾患のリスクが高いこ

とが示唆された。また、喫煙、運動不足があると動脈硬化、肥満、血栓系のリスクが高くなることがわかり、メタボリックシンドロームと診断された者への禁煙や運動の指導が、リスク軽減につながるということが分った。

2) 縦断解析 (コホート研究)

男性 15,550 人年, 女性 18,203 人年の観察より(平均追跡期間 5.8 年間), 脳梗塞 55 人, 脳出血 18 人, くも膜下出血 6 名, 心筋梗塞 39 名の発症が確認された。ベースライン時調査のメタボリックシンドロームの割合は, 30 歳代から 70 歳代まで, 男性で 7.3%, 8.0%, 15.0%, 23.5%, 17.6%, 女性で 0.2%, 1.4%, 3.4%, 7.2%, 9.7%であった。(図 7)

メタボリックシンドロームの性年齢調整相対危険度は全脳卒中で 1.69 (95%信頼区間: 1.14-2.66), 心筋梗塞で 2.32 (1.10-4.90)であり, 飲酒・喫煙を加えた調整相対危険度は全脳卒中で 1.74 (1.14-2.66), 心筋梗塞で 2.35 (1.12-4.95)であった。脳梗塞の性年齢, 飲酒・喫煙を加えた調整相対危険度は, それぞれ 2.37 (1.27-4.45), 2.48(1.40-4.39)であったが, 出血性脳卒中では統計的に有意ではなかった。

コンポーネントの該当する数と全脳卒中との関連は, コンポーネント数が 0 を基準にして, 性年齢, 飲酒, 喫煙で調整された相対危険度は, 1 から 4 と増加するに連れてそれぞれ, 1.91 (1.07-3.43), 2.00 (1.08-3.69), 2.91 (1.49-5.66), 5.73 (2.47-13.30), トレンド $p < 0.0001$ であり, 心筋梗塞では 2.15 (0.44-10.59), 6.46 (1.42-29.31), 7.17 (1.45-35.59), 12.59 (2.01-78.75), トレンド $p = 0.0055$ であった。(図 8)

以上のことから, 都市部一般住民のメタボリックシンドロームが全脳卒中, 脳梗塞, 心筋梗塞の危険因子であることが分かった。

D. 考察

都市部一般住民でのメタボリックシンドロームは, 日本の診断基準において有所見率が男性で 14.5%, 女性で 4.4%であった。喫煙, 運動不足があると動脈硬化, 肥満, 血栓系のリスクが高くなることがわかり, メタボリックシンドロームと診断された者への禁煙や運動の指導が, リスク軽減につながるということが分った。また, メタボリックシンドロームは頸動脈 IMT を厚くさせる結果が得られた。追跡研究の結果より, 都市部一般住民のメタボリックシンドロームが全脳卒中, 脳梗塞, 心筋梗塞の危険因子であることが分かった。

E. 結論

日本人都市住民においてメタボリックシンドロームは循環器疾患発症の重要なリスクであり, 心筋梗塞だけでなく脳卒中, 特に脳梗塞のリスクであった。メタボリックシンドロームを効果的に減少させる方法を普及させることによって, 循環器疾患の発症を有効に減少させることが可能と考えられた。

図1: 循環器疾患の発症

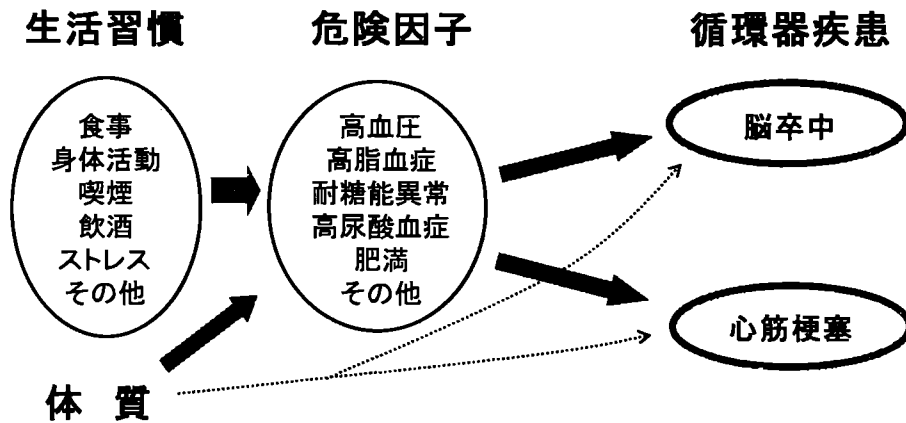


図2: 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

以下の必須項目を満たし選択項目の中で2つ以上を満たしている場合にメタボリックシンドロームと診断します。

必須項目

内臓脂肪の蓄積

ウエスト周囲径(おへそ周り) 男性 85 cm以上、女性 90 cm以上

+

選択項目

- ①中性脂肪 150 mg/dl 以上、または HDLコレステロール 40mg/dl 未満
- ②最大血圧130 mmHg 以上 または85 mmHg 以上
- ③空腹時血糖110mg/dl 以上

高脂血症、高血圧、糖尿病の治療薬を受けている場合には、それぞれの項目に含める。

図3. 性年代別によるメタボリックシンドロームの割合

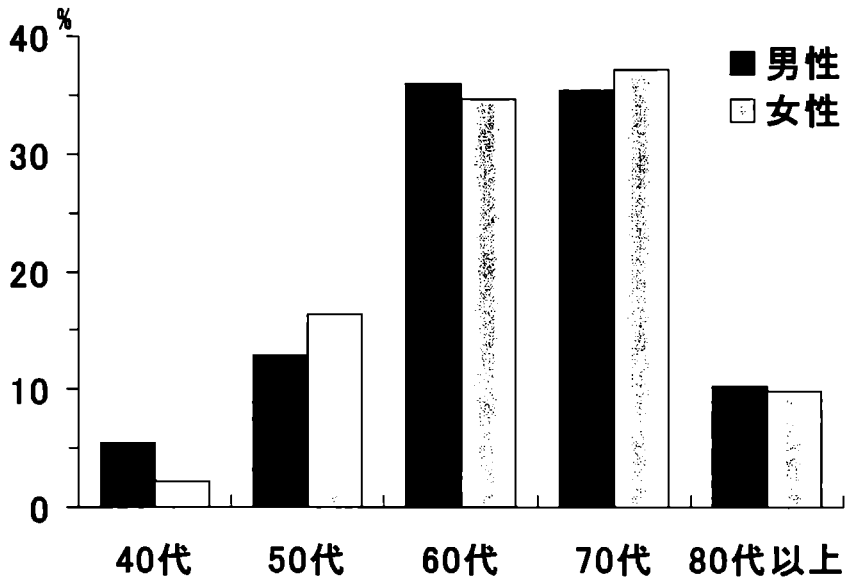


図4. メタボリックシンドロームと検診結果との関係

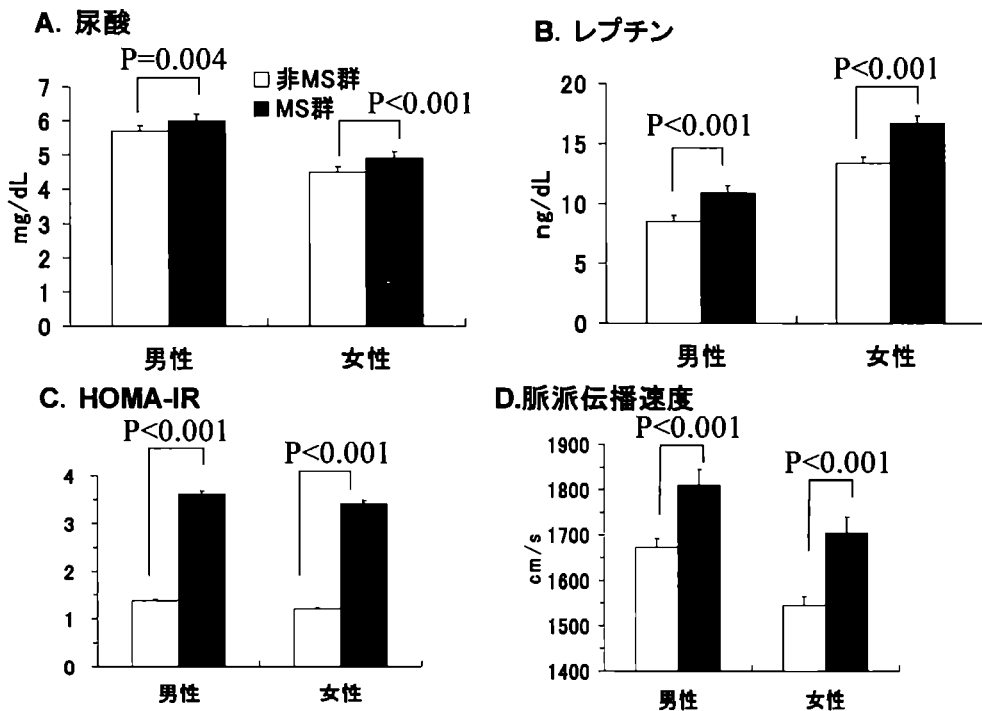
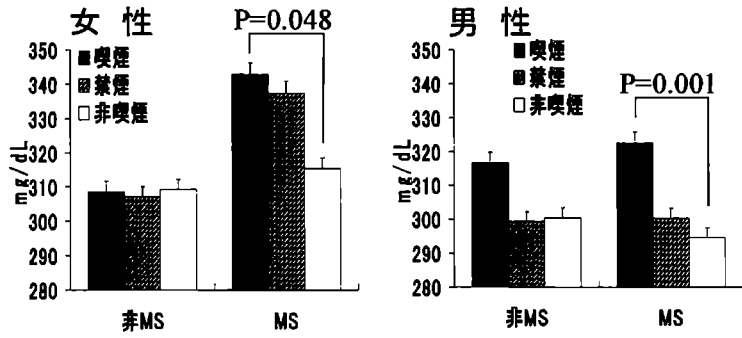


図5

A. メタリックシンドロームの有無別による血漿フィブリノーゲン値と喫煙状況との比較



B. メタリックシンドロームの有無別による体脂肪率と運動状況との比較

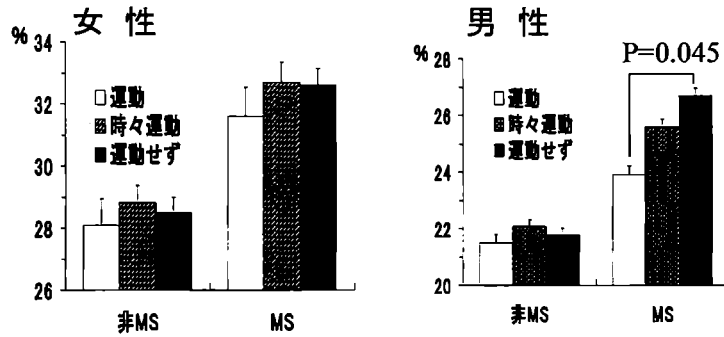
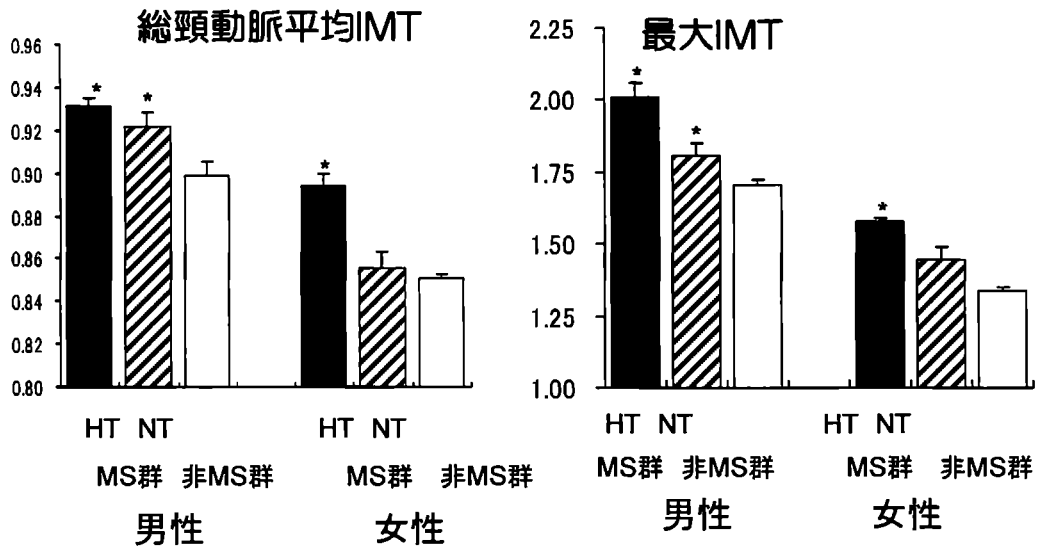


図6. メタリックシンドローム有無別による頸動脈調整平均IMTの比較



年齢、飲酒、喫煙にて調整された共分散分析

図7：性年齢階層別メタボリックシンドローム頻度

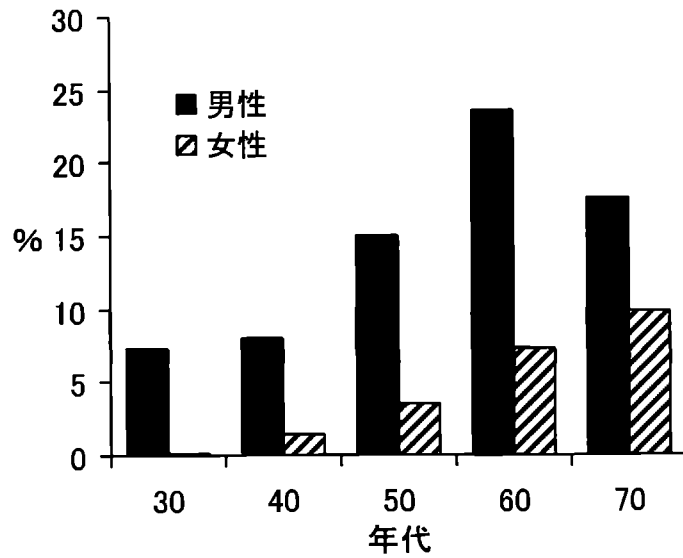
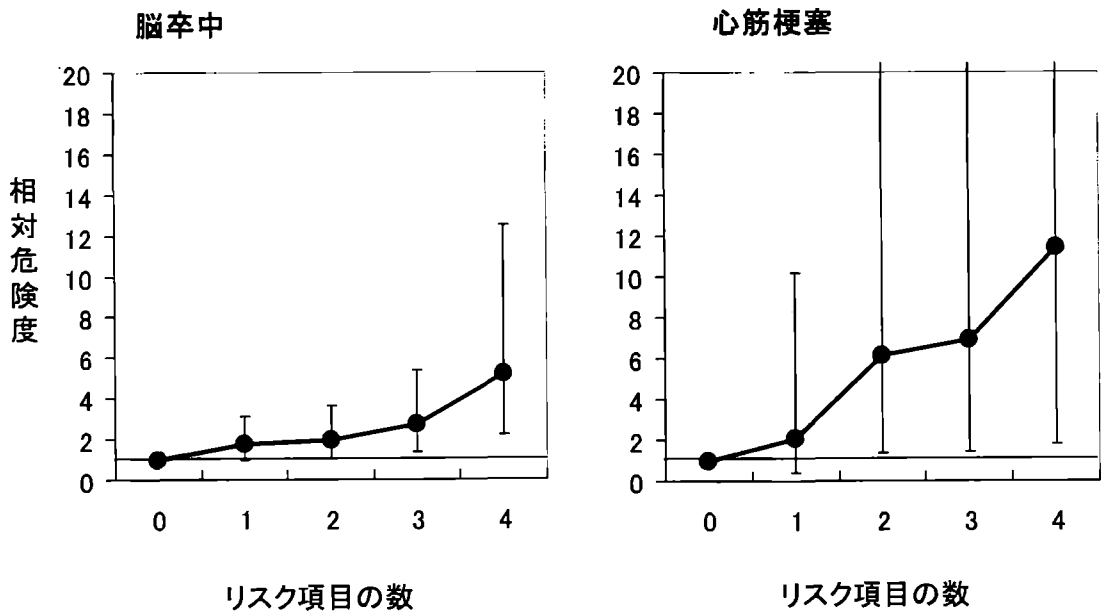


図8：メタボリックシンドロームのリスク数と循環器疾患発症との関係



参考文献

- [1] 小久保喜弘, 勝呂玲子, 高橋博子, 田中平三. 脳卒中の予防対策. 老年病予防. 1:48-61, 2002.
- [2] 小久保喜弘. 新しい早期発見指標の探索 疫学より. Modern Physician. 26:675-684, 2006.
- [3] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Accessed December 12, 2003.
- [4] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486-2497, 2001.
- [5] メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌. 94:188-203, 2004.
- [6] 小久保喜弘, 稲本望, 宮本恵宏, 土居健太郎, 吉政康直. 一般住民におけるメタボリックシンドロームの臨床像の解析:吹田研究. 日本内分泌学会雑誌. 80:159, 2004.
- [7] 小久保喜弘, 稲本望, 奈倉淳子, 万波俊文, 宮本恵宏, 吉政康直. 一般住民によるメタボリックシンドロームと頸動脈内中膜(IMT)肥厚との関係 吹田研究. 糖尿病. 47(Suppl. 1):S216, 2004.
- [8] 小久保喜弘, 奈倉淳子, 川西克幸, 小谷泰, 上田博子, 笠原美希子, 小島美紀子, 真砂智子, 山口啓子, 吉村真由美, 友池仁暢, 岡山明. 都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームと脳卒中との 7 年間追跡研究: 吹田コホート研究. J Epidemiol. 16 (Suppl. 1):22, 2006.
- [9] 小久保喜弘, 岡山明. 脳卒中とメタボリックシンドローム 都市部一般住民を対象とした脳卒中と肥満指数との7年追跡研究 吹田コホート研究. 脳卒中. 28:83, 2006.
- [10] 小久保喜弘, 奈倉淳子, 吉政康直, 岡山明. メタボリックシンドロームと循環器疾患との7年間追跡研究 吹田コホート研究. 糖尿病. 49(Suppl. 1):S147, 2006.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 小久保喜弘. 新しい早期発見指標の探索 疫学より. *Modern Physician*. 26: 675-684, 2006.
- 2) 奈倉 淳子、小久保喜弘、川西克幸、小谷 泰、伊達ちぐさ、岡山 明、友池仁暢. 吹田市基本健診での生活習慣とメタボリックシンドロームに関する研究. *厚生の指標* 54(3): 1-6, 2007.

学会発表

- 1) 小久保喜弘. 都市部一般住民を対象とした脳卒中と糖尿病との7年追跡研究: 吹田コホート研究. 第32回日本脳卒中学会 (シンポジウム), 福岡. 2007年3月

(6) 久山町研究

分担研究者：清原 裕 九州大学大学院医学研究院環境医学分野教授
研究協力者：有馬久富 九州大学大学院医学研究院環境医学分野助教

研究要旨

福岡県久山町では1961年から精度の高い生活習慣病の疫学調査(久山町研究)が進行中である。時代の異なる集団の追跡成績を比較すると、時代とともに脳梗塞発症率は低下傾向にあるが、心筋梗塞発症率には明らかな時代的变化は認めなかった。高血圧治療の普及とともに肥満・高脂血症・糖尿病など代謝性疾患の増加がこのような心血管病の時代的变化をもたらしたと考えられる。最近の久山町の集団では、メタボリック・シンドロームは脳梗塞、虚血性心疾患、慢性腎臓病(CKD)、歯周病の有意な危険因子であった。一方、CKDは、脳梗塞・虚血性心疾患の発症と密接に関連していたが、時代とともにCKD頻度が上昇しており、その要因として代謝性疾患の増加が示唆される。高血圧の疫学調査では、60-79歳の高齢者では軽症高血圧のレベルから心血管病の発症率が有意に高かったが、80歳以上の超高齢者ではこの関係は認めなかった。比較的高齢まで厳格な高血圧管理が必要と考えられる。

以上より、代謝性疾患は心血管病の危険因子としてその重要性が増しており、高齢化社会を迎えたわが国ではその対策が急務である。

A. 研究目的

久山町研究の目的は、様々な危険因子と生活習慣病との関連を検討し、久山町住民のみならず、国民全体の健康増進に有用なエビデンスを構築することである。

B. 研究方法

久山町研究は、1961年から福岡市に隣接した福岡県糟屋郡久山町の住民を対象として40年間以上継続している疫学研究である。

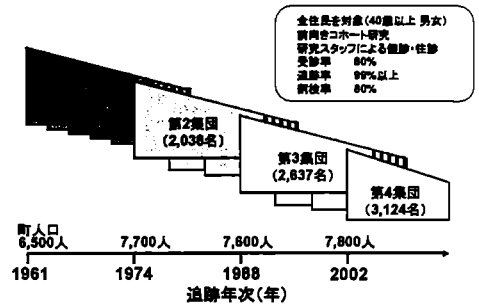
久山町は福岡市の東に隣接する人口約8,000人の都市近郊型の田園地域である。過去40年間に福岡市の人口は65万人から134万人に倍増したが、久山町は1,000人ほど自然増加したのみである。人口の移動が少ないことが、長期にわたり疫学調査が続いた条件の一つとなっている。この間、この町の年齢構成および職業構成は全国の平均にあり、町住民は偏りの小さい平均的な日本人といえる。

久山町研究では、1961年に40歳以上の住民の90.1%を健診し、脳卒中と心筋梗塞の既発症者を除いた1,618名を対象コホート集団(第1集団)として設定した。その後、同じ方法で1974年に2,038名を第2集団、1988年に2,637名を第3集団、2002年には3,124名を第4集団として創設した。13-14年の間隔を置いて各コホート集団を

設けたことにより、日本人の疾病とその危険因子の時代的变化を検証することが可能である。

久山町研究の特徴は、40歳以上の全住民を対象にしていること、疾病とその要因の因果関係を実証する上で最も信頼性の高い疫学的手法の一つである前向きコホート研究の手法を研究の基本としていること、研究スタッフが健診とともに往診して疾病発症の情報を収集していること、全住民の約80%が健診を受診していること、対象者の追跡率が99%を超えており、徹底した追跡調査がなされていること、そして亡くなった全住民の80%を剖検して死因および臓器病変を調べていることが挙げられる。

毎年、対象集団の約8割を研究スタッフの医師が健診を行うことで、発症情報を直接確認する。また、対象集団に疾病が発症した場合には、研究スタッフの医師が往診し、入院例については臨床情報、画像診断などの検査結果を収集する。これらの収集した発症情報を研究スタッフ内で一定の診断基準を用いて再検討することにより、発症情報の信頼性を高めている。



さらに、死亡例の約8割を九州大学医学部病理学教室で剖検を行い、死因や臓器病変を確認しているため、診断の信憑性はきわめて高い。つまり、久山町研究は世界で最も精度の高い生活習慣病の疫学調査の一つといえる。

(倫理面への配慮)

久山町研究は、文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われており、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 心血管病とその危険因子の時代的变化

日本人の心血管病は、過去数十年間に大幅に変化している。そこで、久山町の第1集団、第2集団、第3集団をそれぞれ12年間追跡した成績より、脳梗塞および心筋梗塞の発症率の時代的推移を検討した。性・年齢調整後の脳卒中発症率(対1,000人年)は、第1集団の8.4から第2集団の5.2に有意に減少した。しかし、第3集団の発症率は4.4で、その減少傾向は鈍化している。脳卒中を病型別にみると、第1集団から第2集団にかけて脳梗塞は2/3、脳出血は1/2に大幅に減少したが、第3集団になると脳梗塞ではその減少傾向が鈍化し、脳出血では減少がみられなかった。一方、虚血性心疾患発症率は第1集団の2.1から第3集団の2.5まで有意な変化を認めなかった。つまり、時代とともに降圧療法が普及し、血圧レベルが低下しているにもかかわらず、脳卒中発症率の低下は鈍化し、虚血性心疾患発症率は減少していないことがわかる。

このような心血管病の時代的変化は、動脈硬化の危険因子が時代的に変動していることと密接に関連すると推測される。そこで、上記の久山町3集団に加え2002年の第4集団の追跡開始時における検診成績を比較し、高血圧および代謝性疾患の時代的変化を検討した。高血圧(血圧 \geq 140/90mmHgまたは降圧薬服用)の頻度は、男性では1961年の38%から2002年の41%までほとんど変わらず、女性でもこの間34%から30%に有意に減少したものの、大きな変化を示さなかった。一方、この対象集団に占める降圧薬服用者の割合は、1961年では男女とも2%と低かったが、2002年にはそれぞれ17%、15%と有意に増加した。その結果、高血圧者の血圧平均値は1961年の男性161/91mmHg、女性163/88mmHgから2002年にはそれぞれ148/90mmHg、149/86mmHgまで特に収縮期血圧が大幅に低下した。つまり、1960年代からおよそ40年間に、高血圧頻度そのものに大きな変化はなかったが、降圧療法の普及により高血圧者の血圧レベルが大幅に低下したことがうかがえる。代謝性疾患の推移をみると、男性の肥満(body mass index[BMI] \geq 25kg/m²)は、1961年では7%にみられたが、2002年には30%まで約4倍増加した。同様に、高コレステロール血症(総コレステロール \geq 220mg/dlまたは高脂血症薬服用)も1961年の3%から1988年の28%へ9倍増えて、2002年には26%と横ばい状態となった。糖尿病、impaired glucose tolerance (IGT)、impaired fasting glucose (IFG)にはほぼ対応する耐糖能異常も1961年の11%から2002年には56%まで著しく増加した。女性でもほぼ同様の変化が認められ、2002年には肥満は25%、高コレステロール血症は42%、耐糖能異常は36%に大幅に増えた。近年、降圧療法の普及により血圧レベルが低下してきているにもかかわらず、脳卒中発症率の低下が鈍化し、虚血性心疾患が減少しない大きな要因として、このような代謝性疾患の増加があると考えられる。

2. メタボリック・シンドロームと心血管病

久山町で急増している肥満、高脂血症、耐糖能異常は、今日注目を集めているメタボリック・シンドローム(MetS)の構成因子である。そこで、久山町第3集団の追跡調査より、MetSが心血管病に与える影響を検討した。MetSの定義には、腹囲基準をAsia-Pacific基準(男性 $>$ 90cm、女性 $>$ 80cm)で修正したNational Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP)基準を用いた。年齢調整後の脳梗塞発症率(対1,000人年)は、男性では非MetS群4.8、MetS群9.0、女性ではそれぞれ3.4、6.2で、いずれもMetS群の方が有意に高かった。また、MetS群では虚血性心疾患発症率も男女で有意に上昇していた(男性5.7対9.2、女性1.5対5.1)。また、MetSは後述する慢性腎臓病(CKD)や歯周病の成因と深く関わっていることが明らかとなっている。したがって、現代人ではMetSが心血管病をはじめとする生活習慣病と密接に関わっており、その予防には急速に増え続けている代謝性疾患の管理・是正がより重要な課題となっていると考えられる。

3. 慢性腎臓病と心血管病発症の関係

近年、CKD が慢性腎不全や心血管病の危険因子として注目されている。この問題を久山町の追跡調査で検討するために、久山町第 3 集団を 12 年間前向きに追跡した成績より、CKD と心血管病発症率の関係を検討した。なお、久山町研究では、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) の式で推定した GFR が $15-59\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ の中等度以上の低下がある場合を DKD と定義している。

年齢調整後の心血管病発症率(対 1,000 人年)は、男性では非 CKD 群 8.3、CKD 群 10.7、女性ではそれぞれ 4.8、6.7 で、男女とも CKD 群で有意に高かった。つまり、中等度の腎機能障害は心血管病の発症リスクを有意に増大させると考えられる。

久山町では時代とともに CKD 頻度が増加傾向にある。動脈硬化の危険因子が CKD と密接に関連するが、最近の久山町の集団では、高インスリン血症や MetS がその成因に関与している。CKD 予防にも代謝性疾患の是正がこれまで以上に重要な課題となっている。

4. 高血圧と心血管病発症

高齢者の至適血圧レベルを検討した報告は比較的少ない。そこで、久山町第 1 集団のうち 60 歳以上の高齢者 588 名を 32 年間追跡した成績より、血圧レベルと心血管病発症率との関係を年齢調整して検討した。解析には追跡期間中の 1967 年、1974 年、1978 年、1983 年、1988 年に実施した健診成績も利用できる pooling of repeated observations 法を用いた。この方法では、各健診受診時の降圧薬服用者を解析から除外することにより、高血圧の自然史に近い形で、血圧レベルと心血管病の関連を検証することができる。その結果、年齢調整後の心血管病発症率は血圧レベルが高くなるほど上昇し、至適血圧 (<120/80mmHg) に比べ軽症高血圧 (140-159/90-99mmHg) から有意差を認めた。さらに、対象者を年齢階級別に分けて同様の検討を行うと、60 歳代および 70 歳代の心血管病発症率は血圧レベルに比例して高くなり、軽症高血圧から有意差を認めた。一方、80 歳以上の超高齢者の発症率は重症高血圧 ($\geq 180/110\text{mmHg}$) で有意に高かった。以上の成績より、少なくとも 80 歳未満までの高齢者の高血圧については、若年者と同じように管理すべきであると考えられる。

D. 考察

わが国では、過去 40 年間に高血圧管理が普及するとともに肥満・脂質代謝異常・糖尿病など代謝性疾患が急増し、生活習慣病の構造的変化をもたらしている。心血管病予防のために、より積極的な降圧療法と代謝性疾患の是正が必要不可欠である。

E. 結論

代謝性疾患は心血管病の危険因子としてその重要性が増しており、高齢者社会を迎えたわが国ではその対策が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama Study J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005;76:368-372.
- 2) Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Tanaka K, Kato I, Shirota T, Iida M. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. Diabetes Care. 2005;28:789-794.
- 3) Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Iwase M, Iida M. Relationship between C-reactive protein and glucose levels in community-dwelling subjects without diabetes: the Hisayama Study. Diabetes Care. 2005;28:1211-1213.
- 4) Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005;46:907-1910.
- 5) Tanaka K, Kiyohara Y, Kubo M, Matsumoto T, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Oishi Y, Shikata K, Iida M. Secular trends in the incidence, mortality, and survival rate of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. Cancer Causes Control. 2005;16:573-578.
- 6) Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama Study. J. Periodont. Res. 2005;40:346-353.
- 7) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Kidney Int. 2005;68:228-236.
- 8) Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. Diabetes Care. 2005;28:2497-2500.
- 9) Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between drinking and periodontitis: the Hisayama Study. J Periodontol. 2005;76:1534-1541.
- 10) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Iida M. Decreasing incidence of lacunar vs other type

es of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*. 2006;66:1539-1544.

- 11) Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y. A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C η) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet*. 2007;39:212-217.
- 12) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y. Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2135-2142.
- 13) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruyua K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke*. 2007;38:2063-2069.

2. 学会発表

年	月	種別	演者名	演題名	学会名
2005	4	国内学会	湯川佳幸、清原 裕、谷崎弓裕、葉 淳、久保充明、大久保 賢、土井康文、二宮利治、井林雷郎、久保充明、清原 裕、中村祐輔、飯田三雄	一般住民における定期的な運動が脳卒中発症に及ぼす影響：久山町研究。 脳梗塞のゲノムワイド研究<シンポジウム>脳卒中の分子遺伝学的アプローチ	第30回日本脳卒中学会総会、岩手、2005.4
2005	5	国内学会	大久保 賢、清原 裕、土井康文、谷崎弓裕、尾石 義謙、二宮利治、湯川佳幸、志方健太郎、米本孝二、前澤大輔、岩瀬正典、飯田三雄	地域住民におけるメタボリックシンドロームと虚血性心疾患の関連：久山町研究。	第48回日本糖尿病学会年次学術集会、神戸、2005.5
2005	6	国内学会	前澤大輔、二宮利治、清原 裕、谷崎弓裕、大久保 賢、志方健太郎、飯田三雄	高齢者における心電図上のQT間隔と脈波伝播速度(baPWV)の関係：久山町研究。	第47回日本老年医学会学術集会、東京、2005.6
2005	6	国内学会	二宮利治、清原 裕、久保充明、平方秀樹、飯田三雄	慢性腎不全と心血管系合併症—疫学・病態と進展阻止に向けて—<ワークショップ>一般住民における慢性腎機能障害と心血管病発症の関係：久山町研究。	第48回日本腎臓学会学術総会、横浜、2005.6
2005	9	国内学会	二宮利治、清原 裕、久保充明、平方秀樹、飯田三雄	腎疾患と心血管系合併症<ワークショップ>一般住民における慢性腎機能障害と心血管病発症の関係：久山町研究。	第35回日本腎臓学会西部学術大会、長崎、2005.9
2005	10	国際学会	Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Doi Y, Tanizaki Y, Hirakata H, Iida M	Impact of metabolic syndrome on the development of chronic kidney in a general Japanese population: the Hisayama Study.	The 6th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress Bangkok, Thailand, 2005.10
2005	11	国際シンポジウム	清原 裕	Metabolic syndrome as lifestyle-related disease<Symposium>Metabolic disorders and cardiovascular disease: the Hisayama Study.	Frontier Research and Education on Lifestyle-Related Disease Based on the Large-scale Cohort Study, Fukuoka, 2005.11
2005	12	研究会	清原 裕	急増する代謝異常と心血管病の予後：久山町研究。	第8回大阪急性冠症候群研究会(OACIS)、大阪、2005.12
2006	3	国内学会	今村 剛、清原 裕、土井康文、米本孝二、谷崎弓裕、二宮利治、井林雷郎、飯田三雄	地域住民における血清HDLコレステロールと病型別脳梗塞発症との関連：久山町研究<シンポジウム>脳卒中とメタボリックシンドローム	第31回日本脳卒中学会総会、横浜市、2006.3
2006	3	国内学会	森田友美、清原 裕、米本孝二、城田知子、谷崎弓裕、今村 剛、飯田三雄	一般住民における食事性因子が脳梗塞発症に及ぼす影響：久山町研究。	第31回日本脳卒中学会総会、横浜市、2006.3
2006	3	国内学会	横田千晶、今村 剛、清原 裕、高田達郎、粕谷潤二、板橋 亮、桑城貴弘、中垣英明、川瀬佳代子、二宮利治、清原 裕、谷崎弓裕、土井康文	脳卒中例におけるメタボリック・シンドローム合併の実態<シンポジウム>脳卒中とメタボリックシンドローム	第31回日本脳卒中学会総会、横浜市、2006.3
2006	5	研究会	二宮利治、清原 裕、谷崎弓裕、土井康文	メタボリックシンドロームと心血管発症の関係：久山町研究。	公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成17年度研究報告会、東京、2006.5
2006	5	国内学会	土井康文、清原 裕、久保充明、岩瀬正典、池田文恵、谷崎弓裕、飯田三雄	地域住民におけるメタボリックシンドローム(MS)診断基準と心血管病発症の関係：久山町研究。	第49回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2006.5
2006	6	国内学会	松井幸子、谷崎弓裕、清原 裕、神庭重信、飯田三雄	病型別にみた脳血管性認知症の発症率と危険因子：久山町研究。	第48回日本老年医学会学術集会・総会、金沢市、2006.6
2006	6	国内学会	二宮利治、清原 裕、平方秀樹、飯田三雄	一般住民における慢性腎臓病の現状とその予後：久山町研究<パネル>	第51回日本透析医学会学術集会・総会、横浜、2006.6
2006	6	国内学会	二宮利治、清原 裕、谷崎弓裕、今村 剛、飯田三雄	一般住民におけるメタボリック症候群と虚血性心疾患発症の関係：久山町研究。	第48回日本老年医学会学術集会・総会、金沢市、2006.6
2006	7	国内学会	清原 裕	脳卒中・虚血性心疾患の罹患率の推移とリスクファクターの推移<シンポジウム>日本人の脳卒中・虚血性心疾患の動向と将来予測。	第38回日本動脈硬化化学会総会・学術集会、東京、2006.7
2006	9	国内学会	土井康文	メタボリックシンドロームの診断基準策定の背景と問題点<シンポジウム>メタボリックシンドロームに身体活動は有効か—身体活動疫学研究から見えてくるもの—	第61回日本体力医学会大会、神戸、2006.9
2007	3	国内学会	Arima H, Maebuchi D, Tanizaki Y, Doi Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y	Can C-reactive protein predict future cardiovascular risk? the Hisayama Study.	第71回日本循環器病学会総会、神戸市、2007.3
2007	3	国内学会	Maebuchi D, Arima H, Doi Y, Tanizaki Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y	The association between QT interval prolongation and incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	第71回日本循環器病学会総会、神戸市、2007.3
2007	3	国内学会	Kiyohara Y	Trends in cardiovascular and its current status: the Hisayama Study.	第71回日本循環器病学会総会、神戸市、2007.3
2007	3	国内学会	久保充明、北園孝成、井林雷郎、飯田三雄、居石克夫、中村祐輔、清原 裕	久山町ゲノム疫学を基盤とした脳梗塞関連遺伝子の探索<シンポジウム>脳卒中発症の遺伝的要因。	第32回日本脳卒中学会総会、福岡市、2007.3
2007	3	国内学会	今村 剛、清原 裕、土井康文、米本孝二、有馬久富、谷崎弓裕、葉 淳、井林雷郎、飯田三雄	地域住民における血清LDLコレステロールレベルと病型別脳梗塞発症との関連：久山町研究<シンポジウム>脳卒中リスク管理のUp-to-date.	第32回日本脳卒中学会総会、福岡市、2007.3
2007	5	国内学会	清原 裕	久山町研究からみたメタボリックシンドロームの重要性<シンポジウム>メタボリックシンドローム対策の視点。	第43回日本循環器病予防学会、大津市、2007.5
2007	7	国内学会	土井康文、久保充明、有馬久富、谷崎弓裕、岩瀬正典、飯田三雄	どの血糖レベルから心血管病の発症リスクは増大するのか？：久山町研究<シンポジウム>糖尿病/耐糖能障害と動脈硬化。	第39回日本動脈硬化化学会総会・学術集会、大阪市、2007.7
2007	10	国内学会	清原 裕	心血管病の時代的推移と現状：久山町研究<シンポジウム>動脈硬化症のトピックに関するシンポジウム。	第48回日本脈管学会総会、松本市、2007.10
2007	10	国際学会	Arima H, Tanizaki Y, Doi Y, Yonemoto K, Matsui Y, Imamura T, Hata J, Iida M, Kiyohara Y	Effects of blood pressure on the risks of stroke subtypes: the Hisayama Study.	Stroke Society of Australia annual scientific meeting 2007, Perth, 2007.10
2007	10	国際学会	Matsui Y, Arima H, Tanizaki Y, Sekita A, Doi Y, Yonemoto K, Iwaki T, Kamba S, Iida M, Kiyohara Y	Incidence and risk factors for vascular dementia subtype3s: the Hisayama Study.	Stroke Society of Australia annual scientific meeting 2007, Perth, 2007.10
2007	10	国際学会	Arima H, Kiyohara Y	The Hisayama Study: a long-term prospective cohort study of life-style related disease in a general population of Japanese.	University Summit in Kyushu 2007, Fukuoka, 2007.10
2007	10	国内学会	有馬久富、谷崎弓裕、土井康文、松村 潔、飯田三雄、清原裕	高血圧、代謝疾患および突然死の時代的变化：久山町研究。	第30回日本高血圧学会総会、沖縄県、2007.10
2007	11	国際学会	Nakano T, Ninomiya T, Tsunaya K, Kiyohara Y, Iida M, Sueishi K	Chronic kidney disease increases the risk of coronary atherosclerosis in autopsies: the Hisayama Study.	40th American Society of Nephrology Annual Meeting and Scientific Exposition, San Francisco, 2007.11
2008	1	特別講演	清原 裕	生活習慣病の疾病構造の時代的变化と現状：久山町研究。	第11回日本病態栄養学会年次学術集会、京都、2008.1
2008	1	国内学会	葉 淳、谷崎弓裕、土井康文、二宮利治、有馬久富、今村 剛、米本孝二、清原 裕	一般住民におけるメタボリックシンドロームがタイプ別脳梗塞の発症に及ぼす影響：久山町研究。	第18回日本疫学会学術総会、東京都、2008.1
2008	2	国際学会	Imamura T, Doi Y, Arima H, Tanizaki Y, Hata J, Yonemoto K, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y	Low density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study.<poster>	International Stroke Conference 2008, New Orleans, 2008.2
2008	2	国際学会	Hata J, Tanizaki Y, Doi Y, Ninomiya T, Arima H, Imamura T, Yonemoto K, Ibayashi S, Iida M,	Impact of metabolic syndrome on the development of ischemic stroke subtypes: the Hisayama study.<poster>	International Stroke Conference 2008, New Orleans, 2008.2
2008	3	国内学会	土井康文、清原 裕	メタボリックシンドローム診断の現状と課題<シンポジウム>高齢者における心血管病の危険因子。	第18回日本老年医学会九州地方会、福岡市、2008.3

(7) 放射線影響研究所成人健康調査コホート

分担研究者 児玉和紀 放射線影響研究所 主席研究員

研究要旨

肥満がインスリン抵抗性、高血圧、糖尿病、高脂血症を合併しやすいことは知られているが、欧米人に比べ肥満の程度が比較的軽度の日本人において肥満が糖尿病や心血管疾患の発症に対し、どの程度の上昇をもたらすかに関する報告は少ない。肥満程度の指標は従来、body mass index (BMI) が一般的に用いられてきたが、近年、内臓脂肪を反映するとされるウエスト周囲径が注目されてきた。成人健康調査では1996-98年の健診サイクルで年齢50-95歳の2999名(男性981名、女性2018名)の身長、体重、ウエスト周囲径(臍周囲)、ヒップ周囲径を測定し、2006年4月までの糖尿病、脳卒中の新規発症を健診により追跡した。糖尿病発症のリスクは男女ともウエスト周囲径の増加と共に高くなり、ウエスト周囲径10cm増加に対する相対リスクは1.5以上であった。脳卒中発症と肥満指標に関する性、年齢別解析では統計的に有意な関係は認められなかったが、負の関係が示唆された。

A. 研究目的

日本人の生活習慣が近年大きく変化し肥満が増加したことに伴い、肥満の程度が欧米人に比べ軽度である日本人においても肥満の影響が問題となっている。肥満がインスリン抵抗性、高血圧、糖尿病、高脂血症を合併しやすいことは知られているが、日本人において肥満が糖尿病や心血管疾患の発症に対し、どの程度の危険度の上昇をもたらすかに関する報告は少ない。放射線影響研究所(放影研)の成人健康調査は原爆被爆者とその対照からなるコホート調査集団について、疾病の発症や測定値等の情報を収集するため、2年毎の包括的な健康診断を1958年から現在まで継続して実施している。今回の研究では広島市の住民からなる長期追跡コホートにおいて肥満と糖尿病や心血管疾患発症の関係を性・年齢別に解析し、結果を提示する事を目的とする。

B. 研究対象と方法

研究対象は広島在住の成人健康調査受診者である。統合データのベースラインデータは1986年7月1日から1988年6月30日間に受診した4670人からなる。成人健康調査において1958年より現在まで継続して実施されている健診項目は既往歴等に関する問診、身体計測(身長、体重)、血圧、診察、臨床検査(血液一般、総コレステロール値)、心電図、胸部X線検査、尿検査である。1986年からは自動生化学検査測定器の導入に伴い肝機能検査、中性脂肪、血糖、尿酸、腎機能検査等を実施しており、HDLコレステロールは1990年、HbA1c値は1992年、CRPは2001年から追加測定されている。喫煙、飲酒、

学歴、食習慣等の情報は約 10 年毎の間診調査で得られている。疾病診断は国際疾病分類 (ICD) でコードされている。健診は基本的に放影研外来で実施されるが、外来受診が困難な対象者に対しては訪問による健診も実施している。また、成人健康調査対象者のほぼ全数で生死ならびに死因情報が入手されている。

成人健康調査コホートの継続研究では肥満と糖尿病や心血管疾患発症の関係を性・年齢別に解析した。1996-98 年の健診サイクルで 2999 名 (男性 981 名、女性 2018 名) の肥満指標を含む身体計測を行い、2004 年 6 月まで糖尿病と心血管疾患の新規発症を健診により追跡した。

(倫理面への配慮)

成人健康調査の実施については放射線影響研究所の倫理委員会である人権擁護委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」を適用している。健診時毎に対象者の健診項目に対する同意を得て検査を実施している。統合データには姓名、生年月日等の個人情報含まれておらず、放射線影響研究所より共同研究を目的としたデータ提供の承認を得ている。また、主任研究者より、データ使用に関する誓約書を受け取っている。

C. 研究結果

成人健康調査では 1996-98 年の健診サイクルで 2999 名 (男性 981 名、女性 2018 名) の身長、体重、ウエスト周囲径 (臍周囲)、ヒップ周囲径を測定し、body mass index (BMI) とウエスト/ヒップ比を求めた。肥満指標測定時の年齢は 50-95 歳であった。2 年毎の健診結果に基づき、糖尿病、心筋梗塞、脳卒中の新規発症を診断し、2006 年 4 月までの追跡結果について解析した。平均追跡期間は 6.8 年で、その間に 134 名 (男性 50 名、女性 84 名) の糖尿病、116 名 (男性 36 名、女性 80 名) の脳卒中、22 名 (男性 10 名、女性 12 名) の心筋梗塞の新規発症を認めた。表 1 に 1996-98 年の対象者の特徴を示す。性、年齢、HbA1c 値、喫煙を調整後の肥満指標と発症の関係は、いずれの肥満指標も糖尿病のリスクの独立した危険因子であった (表 2) が脳卒中は肥満指標の内、体重、BMI、ウエスト周囲径、ヒップ径と統計的に有意な負の関係を認めた (表 3)。心筋梗塞は症例数が少なく、肥満指標と有意な関係は認められなかった。

性・年齢別 (65 歳未満、65-74 歳、75 歳以上) にウエスト周囲径と年齢、身体計測値、握力、収縮期血圧、ヘモグロビン A1c 値、肥満指標測定前 2 年間の体重変化と握力変化との相関係数を求めた。(表 4) 肥満指標相互 (ウエスト周囲径、体重、BMI) は強い相関を示し、上腕 3 頭筋部の皮壁厚との相関係数は 0.4-0.5 であったが、その他の項目との間には中等度以上の相関は認められなかった。性や年齢による差も軽度であった。

ウエスト周囲径 10 cm 増加に対する糖尿病ならびに脳卒中の罹患リスクを表 5 に示す。

ウエスト周囲径の増加は75歳未満の糖尿病罹患を有意に増加させた。脳卒中発症と肥満指標に関する性、年齢別解析では統計的に有意な関係は認められなかったが、負の関係が示唆された。

D. 考察

近年、日本人の肥満者の割合は著しく増加している。肥満は様々な生活習慣病を合併し、また生活習慣病の原因となることから、国際的にも公衆衛生上の重要な課題として注目されている。肥満指標として内臓脂肪を反映するとされるウエスト周囲径が注目されてきたが、日本人のウエスト周囲径が糖尿病や心血管疾患の発症に与える影響の程度について検討した前向き研究はまれであり、ウエスト周囲径と他の心血管リスク因子の関係についても日本人でのエビデンスはほとんど得られていない。この研究の成果は日本の高齢者でのエビデンス集積に貢献できるであろう。

BMIを肥満指標とした過去の高齢者における研究ではBMIの増加が糖尿病の罹患や死亡リスクを高める事が報告されているが、心血管疾患に関しては必ずしも一致した結果が得られていない。特に75歳以上の高齢者ではBMIの影響を認めないとするものや負の関係を示す報告も多い。この研究でも過去のBMIの報告と同様に、性、年齢別解析で糖尿病とウエスト周囲径は有意な正の関係を示したが、脳卒中とウエスト周囲径では負の関係が示唆された。BMIとウエスト周囲径の相関は男性では0.88以上、女性でも0.82以上と強く、高齢者における健康状態そのものがBMIやウエスト周囲径に影響している可能性や痩せの背景に存在する交絡因子の可能性を示唆している。今回の研究では健診参加者で心血管疾患の罹患を把握しており、重症で健診に参加できなかった症例は含まれていない。今後さらに重症例も加えて検討したい。

E. 結論

年齢50歳以上の男女においてウエスト周囲径、BMI等の肥満指標の増加は糖尿病発症のリスクを高めた。脳卒中発症とウエスト周囲径に関する性、年齢別解析では統計的に有意ではないが、負の関係が示唆された。

研究協力者 笠置文善 放射線影響研究所疫学部 部長代理

山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部 副部長

表 1. 調査対象者(ベースライン時)

	男性	女性
対象者数	981	2018
年齢(歳)	64.9 (10.0)	69.2 (9.6)
身長(cm)	163.0 (6.3)	149.5 (6.1)
体重(kg)	60.4 (9.6)	51.3 (8.8)
BMI (kg/m ²)	22.7 (3.1)	23.0 (3.6)
ウエスト周囲径	83.4 (8.2)	82.5 (10.3)
ヒップ径	89.7 (5.8)	89.9 (6.9)
喫煙 (%)	43.8	8.3

平均値(S.D)を示す

表 2. 糖尿病発症の相対リスク

(追跡期間 6.8 年)

(新規発症: 男性 50 名、女性 84 名)

肥満指標	糖尿病の相対リスク	95%信頼区間	P 値
体重 (5kg 増)	1.20	1.10, 1.31	<0.001
BMI (2kg/m ² 増)	1.23	1.12, 1.36	<0.001
ウエスト周囲径 (5cm 増)	1.27	1.16, 1.39	<0.001
ヒップ周囲径 (3cm 増)	1.15	1.07, 1.25	<0.001
ウエスト/ヒップ比	1.16	1.10, 1.24	<0.001

年齢、性、HbA1c、喫煙で調整

表 3. 脳卒中発症の相対リスク

(追跡期間 6.8 年)

(新規発症: 男性 36 名、女性 80 名)

肥満指標	脳卒中の相対リスク	95%信頼区間	P 値
体重 (5kg 増)	0.80	0.71, 0.91	<0.001
BMI (2kg/m ² 増)	0.82	0.72, 0.92	<0.001
ウエスト周囲径 (5cm 増)	0.80	0.68, 0.93	0.016
ヒップ周囲径 (3cm 増)	0.87	0.80, 0.96	0.004
ウエスト/ヒップ比	0.97	0.91, 1.04	0.381

年齢、性、HbA1c、喫煙で調整

表 4. 性、年齢階級別にみたウエスト周囲径との相関係数

年齢階級	男性			女性		
	65 歳未満	65-74 歳	75 歳以上	65 歳未満	65-74 歳	75 歳以上
年齢	0.066	-0.071	-0.095	0.120	0.043	-0.131
身長	0.210	0.247	0.177	0.010	0.098	0.098
体重	0.862	0.894	0.879	0.820	0.815	0.791
BMI	0.879	0.889	0.884	0.845	0.828	0.816
握力	0.157	0.318	0.242	0.045	0.080	0.137
皮壁厚(上腕三頭筋)	0.475	0.458	0.574	0.413	0.441	0.514
総コレステロール	0.078	0.078	0.058	0.114	0.049	0.082
収縮期血圧	0.152	0.161	0.121	0.313	0.226	0.143
HbA1c	0.027	0.083	0.089	0.162	0.102	0.084
体重変化	0.259	0.144	0.197	0.184	0.113	0.144
握力変化	-0.045	0.039	0.004	-0.087	-0.014	-0.063

表 5. 性・年齢別にみたウエスト周囲径増加に対する罹患リスク
(ウエスト周囲径 10cm増加に対する相対リスク)

糖尿病				
	年齢区分	罹患数/対象者数	相対リスク	95%信頼区間
男性	65 歳未満	25/331	1.79	(1.04, 3.12)
	65-74 歳	22/293	1.86	(1.18, 2.86)
	75 歳以上	3/92	2.27	(0.56, 9.52)
女性	65 歳未満	22/476	1.56	(1.11, 2.11)
	65-74 歳	46/784	1.66	(1.28, 2.23)
	75 歳以上	16/377	1.14	(0.70, 1.88)
脳卒中				
男性	65 歳未満	10/397	0.66	(0.26, 1.66)
	65-74 歳	21/344	0.74	(0.42, 1.28)
	75 歳以上	5/111	0.24	(0.05, 1.02)
女性	65 歳未満	12/530	0.73	(0.35, 1.34)
	65-74 歳	48/865	0.89	(0.66, 1.18)
	75 歳以上	20/421	0.75	(0.47, 1.21)

F. 研究発表

1. 論文発表

- ①Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA_{1c} and mortality in a Japanese population. *Diabetologia*. 2005 ;48(2):230-4.
- ②Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: a longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol*. 2005 ;32(5):906-12.
- ③Hakoda M, Kasagi F, Kusunoki Y, Matsuura S, Hayashi T, Kyoizumi S, Akahoshi M, Suzuki G, Kodama K, Fujiwara S. Levels of antibodies to microorganisms implicated in atherosclerosis and of C-reactive protein among atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2006 ;166(2):360-6.
- ④Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int J Radiat Biol*. 2005 ;81(11):821-6.
- ⑤Hideo Sasaki, Fumiyo Kasagi, Michiko Yamada, Shoichiro Fujita. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *The American Journal of Medicine*. 2007; 120: 337-342.

2. 学会発表

- ①NIPPON DATA 80 を用いた健康評価チャート作成：脳卒中および冠動脈疾患
笠置文善、児玉和紀、早川岳人、岡山 明、上島弘嗣、NIPPON DATA 研究班
NIPPON DATA ワークショップ 2005/11/11-2005/11/12 長崎
- ②居住地別にみた血圧値と脳卒中死亡率の関連 (NIPPON DATA 80)
西 信雄、杉山裕美、笠置文善、児玉和紀、早川岳人、岡山 明、上島弘嗣
第16回 日本疫学会学術総会 2006/01/23-2006/01/24 名古屋
- ③高齢者における糖尿病発症を予知する身体計測の指標. 立川佳美、山田美智子、笠置文善、佐々木英夫、藤原佐枝子. 第18回 日本老年医学会中国地方会 2006/10/28 広島
- ④Risks for incidence of hypertension: The RERF Adult Health Study. Yamada M, Tatsukawa Y, Hsu WL, Wong FL. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2006/10/15-2006/10/19 Fukuoka
- ⑤Relationship between white blood cell count and incidence of hypertension among Japanese population. The Adult Health Study. Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, Cologne JB, Yamamoto H, Yamane K, Fujiwara S, Kohno N. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2006/10/15-2006/10/19 Fukuoka
- ⑥Socioeconomic differences in cancer mortality, incidence and survival in Japan.

Nishi N, Sugiyama H, Soda M, Kasagi F, Suyama A, Kodama K. 28th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries 2006/11/08-2006/11/10 Goiania, Brazil

- ⑦握力は中高年の生命予後を予測する. 佐々木英夫、山田美智子、笠置文善.
第 17 回 日本臨床スポーツ医学会学術集会 2006/11/02-2006/11/03 新潟
- ⑧日本人代表集団における職種と循環器疾患死亡率の関連(Nippon Data 80)
西 信雄、笠置文善、児玉和紀、早川岳人、岡山 明、上島弘嗣
第 17 回 日本疫学会学術総会 2007/01/26-2007/01/27 広島
- ⑨Grip strength and incidence of dementia in a Japanese population: RERF's Adult Health Study. Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Sasaki H, Miyachi T, Oshita T.
25th Congress of International Psychogeriatric Association
2007/10/14-2007/10/18 Osaka
- ⑩Incidence and risks of dementia in Japanese women: The Adult Health Study
Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Sasaki H, Miyachi T, Oshita T, Nakamura S,
Matsumoto M, Fujiwara S. 5th International Congress on Vascular Dementia
2007/11/08-2007/11/11 Budapest, Hungary
- ⑪脳卒中発症及び死亡と血圧との関係—40 年間の追跡調査
高橋郁乃、藤原佐枝子、増成直美、山田美智子、西 信雄、児玉和紀、大下智彦、
高橋哲也、松本昌泰. 第 19 回 日本老年医学会中国地方会 2007/11/17 岡山

(8) 端野・壮瞥町研究

分担研究者 齋藤重幸 札幌医科大学医学部第二内科 講師

A. 研究目的

端野・壮瞥町研究は、今から 1976 年に北海道オホーツク海沿岸に位置する端野町（現在の北見市端野地区）と北海道南西部の洞爺湖に面する壮瞥町において開始された。研究開始時の本研究の目的は高血圧を含めた心血管疾患の病態解明を目的とするものである。両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、同様の人口構成である。研究は、高血圧の心血管疾患発症に与える影響を検討することが目的であったが、日本人の生活習慣の変化による肥満、過栄養、日常活動度低下など個人の代謝にかかわる要因が、循環器疾患とその危険因子として影響することが当初より明らかにされた。検診は毎年続けられ、今日までの 30 年間にわたりこの疫学研究は継続されている。本研究では過去の成果を踏まえ主に、糖尿病・耐糖能異常・メタボリックシンドロームなど代謝性要因と循環器疾患の関連を検討した。

B. 研究方法

対象は北海道北見市端野地区、有珠郡壮瞥町の検診受診者（年齢 40-80 歳）である。健診は毎年夏季に実施され、早朝空腹時に安静座位血圧値（SBP、DBP）を測定、身長、体重を計測し BMI を計算し、腹囲（WC）を標準法で測定した。また、空腹時採血検体により総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDL コレステロール（HDL）、空腹時血糖（FPG）をそれぞれ標準法で、高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）をラテックスネフェロメトリー法、血中アディポネクチン濃度を酵素免疫測定法（ELISA 法）などが毎年あるいは隔年で測定されている。

健診受診者は地域保健師による問診により既往歴、喫煙、飲酒、服薬状況のアンケート調査を行った。これらにより、血圧区分、脂質異常症、耐糖能異・糖尿病、メタボリックシンドローム（MetS）が分類した。検診時のアンケート調査、受診病院への調査、住民票による予後調査により、疾患発症情報、予後情報を得、過去の検診時データベースと統合することにより、心血管疾患発症、進展にかかわる要因の検討を行った。

（倫理面への配慮）個人データの利用のあつては検診受診者からインフォームドコンセントを得た。また、個人情報保護のために、個人識別が困難なデータベースを作成して解析を行った。

C. 研究結果

本研究では内臓脂肪の蓄積を判定する方法として、腹囲径のみならず腹部超音波法を用いた評価を行った。腹囲径と超音波法による Visceral fat distance（VFD）は有意な正相関を示し、VFD の増加に伴い血圧値、血糖値、脂質値は高値を示し、リスクの集積数も増加していた。リスク 2 つ以上の集積を判定しうる VFD での ROC 曲線を描くと、男性 5.7cm、女性 4.8cm で変極点を持ち、腹部肥満のスクリーニングとして超音波

法が利用できる可能性が示された。

そして、日本の腹囲基準によって判定された腹部肥満からの糖尿病発症に関する報告も行っている。糖尿病患者を除いた集団で、腹囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を腹部肥満と判定し、腹部肥満群と非腹部肥満群で 10 年後の糖尿病患者の頻度を比較した。腹部肥満群では有意に糖尿病発症者は高率であり、年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙の有無で調整したロジスティック回帰分析の結果では腹部肥満の糖尿病発症に対する相対危険度は 2.59 であり、さらに BMI \geq 25 以上の肥満の有無で補正しても 2.07 と有意性を保持しており、腹部肥満が糖尿病発症の有意なリスクであることが示された。

MetS においてリスクが集積してくる背景には、内臓脂肪の蓄積によって引き起こされるインスリン抵抗性の関与が考えられている。インスリン抵抗性の有無と心血管疾患発症の関連を検討した。健診受診者中、糖尿病、降圧剤内服者を除き、当教室既報の基準である 75gOGTT の 2 時間インスリン値 (120IRI) \geq 64U/L をインスリン抵抗性と判定し、インスリン抵抗性群、非抵抗性インスリン抵抗性群の 2 群に分けて、8 年間の追跡による心血管イベントの発症を比較検討した。インスリン抵抗性群における年齢調整したイベント発生オッズ比は、冠動脈疾患に対して 4.6、脳卒中に対して 2.1 と有意に高値であった。また年齢、血圧値、総コレステロール値、HDL-C 値、血糖値、BMI により調整したロジスティック回帰分析の結果、IR の冠動脈疾患発症に対するオッズ比は 3.2 (95%CI 1.26-8.14) であり、心血管イベントに直接インスリン抵抗性の関与も示唆された。

MetS においてリスクが集積し動脈硬化が進展する原因の一つとして、脂肪細胞から分泌される種々のサイトカイン (アディポサイトカイン) の影響も考えられている。

アディポネクチンは MetS や糖尿病患者では有意に低値を示し、その低下がインスリン抵抗性を助長させ、また直接動脈硬化を進展させることが知られている。性別、加齢、腎機能がアディポネクチン値に与える影響を検討した。血清アディポネクチン濃度は、男性では加齢と共に上昇し、女性では 50 代までは急峻でその後緩やかとなる上昇を認めた。男性におけるテストステロンとアディポネクチン、女性におけるエストロン、エストラジオールとアディポネクチンとの間には有意な関連は認められなかった。対象を 65 歳以上の高齢群と 65 歳未満の非高齢群に分けて男女別に検討すると、男女とも高齢群において BUN とアディポネクチン値は有意な正相関を認めた。よってアディポネクチン値は加齢に伴って上昇し、性ホルモンの影響よりも BUN によって表される腎機能の低下に関連して上昇している可能性が示された。

アディポネクチンと危険因子の集積との関連について検討を行った。血清アディポネクチン濃度で対象を 4 分位し最高位 (\geq 7.94 μ g/ml) を H-Adipo 群、それ以外を N-Adipo 群として危険因子の比較をすると、H-Adipo 群では有意に年齢、HDL コレステロール値は高値を示し、BMI、血糖値、コレステロール値、中性脂肪値は低値を示して

いた。アディポネクチン高値によって冠危険因子の保有数が有意に減少することが示された。さらに、MetS とアディポネクチンとの関連についても検討を行った。対象を NCEP の基準で腹囲径を日本肥満学会の基準を用いた基準で MetS 群と非 MetS 群に分けると、MetS 群では有意にアディポネクチン濃度は低値であった。また、2005 年の日本の診断基準で判定した MetS 群でも同様に非 MetS 群と比較して有意にアディポネクチン濃度は低値を示しており、MetS における心血管イベントの発生にはアディポネクチンの低値が関与している可能性も示唆された。

わが国における地域一般住民の MetS と real endpoint として心イベントとの関連を検討している。住民健診受診者男性 808 名を対象に、米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) の基準で腹囲径を日本肥満学会の基準（男性 $\geq 85\text{cm}$ ）を用いて判定した MetS 群と非 MetS 群で、約 4.8 年の追跡期間で心イベント（狭心症、心筋梗塞、心不全発症およびそれによる死亡）の発生を調査した。年齢、喫煙、総コレステロール値で調整した Cox 比例ハザードモデルでは、MetS の心イベントに対する相対危険度が 2.23 (95%CI 1.14-4.34) と有意なリスクとなった。同じ対象で 2005 年に発表されたわが国の診断基準を用いた場合の MetS 群と非 MetS 群で比較すると、心イベントに対する相対危険度は 1.87 (95%CI 0.87-4.00) であった。

D. 考察

端野・壮瞥町研究では内臓脂肪の蓄積を判定する方法として、腹囲径のみならず腹部超音波法を用いた評価から、SU 法は腹部肥満のスクリーニングとして応用の可能性が示された。SU 法は簡便であるが、その普及には測定法の統一が必要であると考えられる。

MetS において危険因子が集積してくる背景にはインスリン抵抗性/高インスリン血症が関与している可能性が示したが、インスリン抵抗性そのものが予後増悪因子であることを証明した。心血管イベント予防の観点からは血圧・血糖、脂質などの個々のリスクの管理のみならず、リスク集積の背景であるインスリン抵抗性を念頭に置いた介入が重要である。今後の縦断研究により、腹部肥満の解消と危険因子改善に、インスリン感受性の回復が介在することを示す必要がある。そしてインスリン抵抗性の消失が予後の改善をもたらすものか否かの検討と必要であろう。

また、2005 年に発表された日本の診断基準で判定した MetS 群でも同様に非 MetS 群と比較して有意にアディポネクチン濃度は低値を示しており、MetS における心血管イベントの発生にはアディポネクチンの低値が関与している可能性が示唆された。肥満者とくに内臓脂肪の蓄積や腹部肥満の者にリスクが集積し、それらのリスクが軽症であっても心血管イベントや糖尿病発症のリスクを上昇させる病態が、近年 MetS として注目され、2005 年 4 月にはわが国の診断基準も発表された。本研究の当初の成果はわが国の診断基準の根拠の一つの成績として示されている。しかしながら日本基準

での MetS での縦断研究では MetS の推計学的有意性は示されず、今後、より長期に追跡した場合のリスクの変化を観察することが課題であると考えられた。

端野・壮瞥研究はコホート研究であるが、毎年の住民検診を基盤としてデータの集積を行っており、住民に検診結果を説明し個人の健康増進が計られるように計画されている。この意味での介入効果もあり、循環器疾患発症、死亡と危険因子の関連は underestimate されている可能性がある。また、end-point を発症・死亡にしているが、現在対象には 80 歳を超える方も多数存在しており、今後は ADL や QOL を endpoint においた検討も必要であるとする。さて、当初の研究目的であった、寒冷地と温暖地での高血圧、心血管疾患の差違については、その発症状態には地域による違いは認められなかった。すでに 30 年前の地域一般住民では、住居・気候などの環境因子より、過栄養・肥満などの生活習慣が高血圧、循環器疾患の発症に寄与している状況が示されていた。

E. 結論

本研究では、地域住民を対象とした断面および縦断解析から、主に代謝性危険因子と循環器疾患の関連を検討した。脂質異常症、糖尿病はのみならずインスリン抵抗性やより軽度のリスク集積であるメタボリックシンドロームが心血管疾患の発症や進展に関与することを明らかにしてきた。

生活習慣の改善がメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性の軽減に寄与するとの仮説から、本邦の循環器疾患予防は「特定健診、特定保健指導」という新たな方法を取り入れた。今後地域住民の疫学研究によりこの検証が行われるべきである。

共同研究者：齋藤重幸、大西浩文、赤坂 憲、三俣兼人、吉原真由美、千葉瑞恵、島本和明

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohonishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Takeuchi H, Isobe T, Katoh N, Chiba Y, Fujiwara T, Akasaka H, Shimamoto K. Incidence of insulin resistance in obese subjects in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005, 7 : 83-87.
- 2) 千葉 雄, 齋藤重幸, 高木 寛, 磯部 健, 竹内 宏, 加藤伸郎, 藤原 禎, 赤坂 憲, 中村陽介, 島本和明. 腹部超音波法と腹囲による男性内蔵脂肪蓄積評価と動脈硬化危険因子の関連—端野・壮瞥町研究—. *日循予防誌*, 2005, 40 : 9-14.
- 3) Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Ohata J, Takeuchi H, Katoh N, Chiba Y, Fujiwara T, Akasaka H, Shimamoto K. Relation of hypertension and glucose tolerance impairment in elderly people to the development of arteriosclerosis: Investigation using pulse wave velocity. *Geriatric and Gerontology International* 2005, 5 : 10-16.

- 4) 鷺尾昌一, 斎藤重幸, 荒井由美子, 高木 覚, 大西浩文, 磯部 健, 竹内 宏, 大畑純一, 森 満, 島本和明. 北海道農村部の高齢者を介護する家族の介護負担に影響を与える要因の検討: 日本語版 Zarit 介護負担尺度 (J-ZBI) を用いて. 日老医誌. 2005, 42 : 221-228.
- 5) 磯部 健, 斎藤重幸, 高木 覚, 竹内 宏, 千葉 雄, 加藤伸郎, 藤原 禎, 中村陽介, 島本和明. 男性高齢者の Dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS)と Pulse wave velocity(PWV)により評価した動脈硬化進展の関連—端野・壮瞥町研究—. 日循予防誌 2005, 40 : 116-122.
- 6) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Ohata J, Isobe T, Shimamoto K: Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: Applicability of concept of metabolic syndrome by the National Cholesterol Educational Program Adult treatment panel III The Tanno and Sobetsu study. Hypertens. Research 2005, 208 : 203-208.
- 7) Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level : the Tanno and Sobetsu study. Eur J Endocrinol 2005, 153 : 91-98.
- 8) Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Isobe T, Yu Chiba, Miura T, Shimamoto K: Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. Hypertens. Research, 2005 28:665-670.
- 9) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint Effects of Systolic Blood Pressure and Serum Cholesterol on Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region. Circulation 2005, 112 : 3384-3390.
- 10) 磯部 健, 斎藤重幸, 高木 覚, 竹内 宏, 千葉 雄, 藤原 禎, 加藤伸郎, 中村陽介, 島本和明. 一般住民におけるメタボリックシンドロームと血中アディポネクチン濃度の関連—端野・壮瞥町研究. 糖尿病. 2006, 49 : 119-126.
- 11) Ohonishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Y, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of the 2 Diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: Tanno-Sobetsu study. Diabetes Care. 2006, 29 : 1128-1129.
- 12) Ohonishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Yu, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of the 2 Diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: Tanno-Sobetsu study. Response to Oda. Diabetes Care. 2006, 29 : 1989.
- 13) 千葉 雄, 斎藤重幸, 高木 覚, 大西浩文, 加藤伸郎, 赤坂 憲, 中村陽介, 島本和明. 心血管危険因子からみた腹部超音波法による内臓脂肪量評価の試み. 肥満

- 研究. 2006, 12 : 142-146.
- 14) Isobe T, Saitoh S, Ohonishi H, Shimamoto K. Relationship between serum adiponecine level and metabolic syndrome by using the new criteria for metabolic syndrome for Japanese : The Tanno and Sobetsu Study. *Medical Hypotheses and Research* 2006, 3 : 751-760.
 - 15) Khan MM, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Izumi H, Sakauchi F, Washio M, Sonoda T, Nagata Y, Asakura S, Kobayashi K, Mori M, Shimamoto K. Relationship between hepatocellular carcinoma and impaired glucose tolerance among Japanese. *Hepatogastroenterology* 2006, 53 : 742-746.
 - 16) 大西浩文, 斎藤重幸, 高木 覚, 加藤伸郎, 赤坂 憲, 森 満, 島本和明. 地域男性住民における日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと心イベントとの関連—端野・壮瞥町研究—医学のあゆみ. 2006, 219 : 807-809.
 - 17) Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, FU Y, Takagi S, Ohonishi H, Rakugi H, Ura N, Shimamoto K, Ogihara T. Effects of angiotensin II type1 receptor gene polymorphism on insulin resistance in a Japanese general population: The Tanno-Sobetsu study. *Hypertens. Research*, 2006 29 : 961-967.
 - 18) Nakamura Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Chiba Y, Kato N, Akasaka H, Miura T, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Impact of abnormal glucose tolerance, hypertension and other risk factors on coronary artery disease. *Circ J* 2007, 71 : 20 – 25.
 - 19) 東浦勝浩, 斎藤重幸, 竹内 宏, 高木 覚, 浦 信行, 島本和明. メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の意義. *医学と薬学*, 2007 57 : 169-171.
 - 20) Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Kato N, Ohohata J, Nakagawa M, Shimamoto K. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study. *Hypertens. Research*, 2007 30 : 229-236.
 - 21) Eguchi M, Tsuchihashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Kareyama M, Shimamoto K. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: Reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens. Research*, 2007 30 : 315-324.
 - 22) Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K. Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: Tanno-Sobetsu Study. *Hypertens. Research*. 2007 30 : 677-682.

2. 学会発表

タイトル	著者	学会名	都市	年	分類
慢性腎臓病とメタボリックシンドロームの関連の検討：端野・杜警町研究	赤坂 憲、浦 信行、齋藤重幸、大西浩文、吉田英昭、三俣兼人、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
地域一般住民におけるメタボリックシンドロームとSF-8による健康関連QOLとの関連-端野・杜警町研究より-	大西浩文、齋藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、岡部瑞恵、森 満、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
高齢者での新規高血圧発症とCYP遺伝子多型の関連：端野・杜警町研究	赤坂 憲、齋藤重幸、勝谷友宏、杉本研、大西浩文、浦 信行、榎木宏実、萩原俊男、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
メタボリックシンドロームと8年後の慢性腎臓病の関連の検討：端野・杜警町研究	赤坂 憲、浦 信行、齋藤重幸、大西浩文、吉田英昭、三俣兼人、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
地域一般住民高齢者におけるメタボリックシンドロームと尿中微量アルブミンとの関連	大西浩文、齋藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、岡部瑞恵、田邊谷徹也、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
アディポネクチンと動脈硬化の関連-加齢の影響について-	佐藤健司、吉田英昭、谷口晋也、齋藤礼衣、前田卓人、東浦勝浩、齋藤重幸、浦信行、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
地域一般住民高齢者・非高齢者における腹部肥満からの高血圧発症に関する検討-端野・杜警町研究より-	大西浩文、齋藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、岡部瑞恵、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
地域一般住民におけるメタボリックシンドロームと主観的健康感との関連-端野・杜警町研究より-	大西浩文、齋藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、岡部瑞恵、森 満、島本和明	第49回日本老年医学会学術集会	札幌	2007	国内学会
糖尿病の動脈硬化症予防における高血圧管理の重み	齋藤重幸、島本和明	第50回日本糖尿病学会	仙台	2007	国内学会
地域一般住民におけるメタボリックシンドロームと尿中微量アルブミンとの関連-端野・杜警町研究-	大西浩文、齋藤重幸、加藤伸郎、赤坂 憲、三俣兼人、岡部瑞恵、森 満、島本和明	第50回日本糖尿病学会	仙台	2007	国内学会
IFGまたはIGTを有する一般住民のインスリン作用、インスリン分泌、血圧値、脂質値に関する検討	宮崎義則、齋藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、大西浩文、島本和明	第50回日本糖尿病学会	仙台	2007	国内学会
地域一般住民における慢性腎臓病と高血圧の心血管イベント発生リスクに関する検討-端野・杜警町研究より-	大西浩文、齋藤重幸、赤坂 憲、三俣兼人、千葉瑞恵、古堅 真、古川哲章、浦信行、森 満、島本和明	第30回日本高血圧学会	沖縄	2007	国内学会
地域一般住民における血圧カテゴリと尿中微量アルブミンとの関連-端野・杜警町研究より-	齋藤重幸、大西浩文、赤坂 憲、三俣兼人、千葉瑞恵、古堅 真、古川哲章、島本和明	第30回日本高血圧学会	沖縄	2007	国内学会
尿中アルブミンと推定塩分摂取量の関連の検討：端野・杜警町研究	赤坂 憲、齋藤重幸、大西浩文、三俣兼人、浦 信行、島本和明	第30回日本高血圧学会	沖縄	2007	国内学会
減塩を実践している者とそうでない者での実際の食塩摂取量の差-INTERMAP研究（日本、中国、英国、米国）の24時間尿中Na排泄量データより-	奥田奈實子、上島弘嗣、岡山 明、齋藤重幸、中山秀昭、坂田清美	第30回日本高血圧学会	沖縄	2007	国内学会
個人のオメガ3系脂肪酸摂取量（総計、リノレン酸、長鎖脂肪酸）と血圧との関連：INTERMAP	上島弘嗣、齋藤重幸、坂田清美、中山秀昭、奥田奈實子、岡山 明	第30回日本高血圧学会	沖縄	2007	国内学会
A Polymorphism in Promoter Region of Cytochrome P450 4A11 Gene is Associated with a New Onset of Hypertension: the Tanno and Sobetsu Study.	Hiroshi Akasaka, Tomohiro Katsuya, Shigeyuki Saitoh, Ken Sugimoto, Hirofumi Ohnishi, Hiromi Rakugi, Nobuyuki Ura, Toshio Ogihara, Kazuaki Shimamoto		New Orleans, Louisiana, USA	2007	国際学会
慢性腎疾患とメタボリックシンドロームの関連の検討：端野・杜警町研究	赤坂 憲、浦 信行、齋藤重幸、大西浩文、吉田英昭、伊藤洋輔、田中尚、三俣兼人、島本和明	第50回日本腎臓学会	浜松	2007	国内学会
動脈硬化度とラミンA/C遺伝子との関連の検討：端野・杜警町研究	赤坂 憲、齋藤重幸、大西浩文、勝谷友宏、杉本研、榎木宏実、浦信行、萩原俊男、島本和明	第39回日本動脈硬化学会	大阪	2007	国内学会
メタボリックシンドローム、リスク集積と尿中微量アルブミンとの関連-端野・杜警町研究-	大西浩文、齋藤重幸、加藤伸郎、赤坂 憲、三俣兼人、千葉瑞恵、森 満、島本和明	第43回日本循環器病予防学会	大津	2007	国内学会
端野・杜警町研究からみたメタボリックシンドロームの予後	齋藤重幸、大西浩文、赤坂 憲、島本和明	第43回日本循環器病予防学会	大津	2007	国内学会
A polymorphism in promoter region of CYP4A11 gene is associated with a new onset of hypertension: the Tanno-Sobetsu Study.	Akasaka H, Sugimoto K, Katsuya T, Saitoh S, Ohnishi H, Rakugi H, Ura N, Ogihara T, Shimamoto K.	第71回日本循環器学会	神戸	2007	国内学会
Accumulation of risk factors in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu Study.	Ohnishi H, Saitoh S, Katoh N, Akasaka H, Nakamura Y, Mitsuata K, Okabe M, Mori M, Shimamoto K.	第71回日本循環器学会	神戸	2007	国内学会
地域一般住民における腹部肥満とメタボリックシンドローム -端野・杜警町研究より-	大西浩文、齋藤重幸、森 満、島本和明	第25回生理心理学会大会	札幌	2007	国内学会
腹部肥満からの脂質代謝異常の発生リスクに関する検討-端野・杜警町研究より-	大西浩文、齋藤重幸、加藤伸郎、赤坂 憲、三俣兼人、千葉瑞恵、森 満、島本和明	第17回日本疫学会学術総会	広島	2007	国内学会

(9) 大崎国民健康保険加入者コホート研究平成 17-19 年度研究成果および大崎市民コホート研究ベースライン調査結果の概要

分担研究者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究要旨

大崎国民健康保険加入者コホート研究は、生活習慣が健康レベルと医療費に及ぼす影響を明らかにすることおよび循環器疾患をはじめとした死亡リスクやがん罹患リスクに関連する要因を明らかにすることを目的としている。宮城県大崎保健所管内に居住する 51,253 人(男性：24,573 人、女性：26,680 人)を追跡し、喫煙、肥満、運動不足といった生活習慣関連因子および高血圧・高血糖・肥満といった循環器疾患リスク因子は医療費上昇と関連していることや、緑茶摂取や日本食パターンは循環器疾患リスクの有意な低下と関連していることを明らかにした。

大崎市民コホート研究の目的は、喫煙・肥満・運動不足などの生活習慣、社会的支援や抑うつ状態などの社会心理的な状況、疾患既往歴や家族歴などの医学的状況が、死亡・死亡原因・がん罹患に及ぼしている影響および要介護となることに関する危険因子(生活習慣、社会心理的な状況、医学的状況)を明らかにすることである。平成 19 年 1 月 31 日現在、40 歳～64 歳(46,518 人に調査票配布)では 27,016 人(58.0%)、65 歳以上(31,986 人に調査票配布)では 23,172 人(72.4%)から有効回答を得、40 歳代、50 歳代では高齢者と比較して不適切な生活習慣を持つ者が多いことを明らかにした。

A. 研究目的

大崎国民健康保険加入者コホート研究は、生活習慣が健康レベルと医療費に及ぼす影響を明らかにすること、また、地域保健サービスの費用対効果を実証的に明らかにすることを課題としている。つまり、1 次予防と 2 次予防の健康に対する効果と医療費への影響を包括的に解明し、よりよい地域保健対策の立案に資することが本研究の目的である。本研究は同時に、医療費のみにとどまらず、循環器疾患をはじめとした死亡リスクやがん罹患リスクに関連する要因を明らかにすることを目的としている。

大崎市民コホート研究の目的は、一般地域住民の生存・死亡と転出の状況、死亡原因、がん罹患、介護保険に関する情報を長期追跡することにより、喫煙・肥満・運動不足などの生活習慣、社会的支援や抑うつ状態などの社会心理的な状況、疾患既往歴や家族歴などの医学的状況が、死亡・死亡原因・がん罹患に及ぼしている影響および要介護となることに関する危険因子(生活習慣、社会心理的な状況、医学的状況)を明らかにすることである。

B. 研究方法

(1) 大崎国民健康保険加入者コホート研究

本コホートの対象は宮城県大崎保健所管内の1市13町に居住し、平成6年8月31日時点で40～79歳であった国民健康保険加入者全員54,996人である。平成6年10月から12月にかけてベースライン調査を行い（健診データは平成7年6月～9月）、52,029人（94.6%）から回答を得た。このうち平成6年12月までに死亡、または転出した774人を除いた51,255人について、平成7年1月から入院・入院外別の医療機関受診回数・入院日数と医療費に関するデータ、および死因・転出・がん罹患データを収集し続けている。

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもとに行われている。

(2) 大崎市民コホート研究

平成18年9月1日時点で宮城県大崎市の住民基本台帳に登録されている40歳以上の者全員78,504人を対象として、ベースライン調査を実施した。調査票は対象者の年齢により、40歳～64歳（46,518人）用、65歳以上（31,986人）用の2種類を使用した。

1) 生活習慣・社会心理的状況・医学的状況が、死亡・死亡原因・がん罹患に与える影響に関する研究：上記の78,504人全員を対象とした。

2) 要介護となることに関する危険因子の解明に関する研究：上記の65歳以上31,986人を対象とした。

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもとに行われている。

C. 研究結果

(1) 大崎国民健康保険加入者コホート研究

平成17年度：平成17年度までに7本の英文論文を出版した。

	著者	Title	Journal
1	Tsuji I, et al.	A prospective cohort study on National Health Insurance beneficiaries in Ohsaki, Miyagi Prefecture, Japan: study design, profiles of the subjects and medical cost during the first year.	J Epidemiol 1998;8:258-63.
2	Tsuji I, et al.	Medical cost for disability: a longitudinal observation of national health insurance beneficiaries in Japan.	J Am Geriatr Soc 1999;47:470-6.
3	Izumi Y, et al.	Impact of smoking habit on medical care use and its costs: a prospective observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan.	Int J Epidemiol 2001;30:616-21.
4	Kuriyama S, et al.	Medical care expenditure associated with body mass index in Japan: the Ohsaki Study.	Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:1069-74.
5	Tsuji I, et al.	Impact of walking upon medical care expenditure in Japan: the Ohsaki Cohort Study.	Int J Epidemiol 2003;32:809-14.
6	Kuriyama S, et al.	Joint impact of health risks on health care charges: 7-year follow-up of National Health Insurance beneficiaries in Japan (the Ohsaki Study).	Prev Med 2004;39:1194-9.
7	Anzai Y, et al.	Impact of alcohol consumption upon medical care utilization and costs in men: 4-year observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan.	Addiction 2005;100:19-27.

平成18年度：平成18年度に2本の英文論文を出版し、5本の学会発表を行った。

	著者	Title	Publish
1	Kuriyama S, et al.	Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, Cancer, and all-causes in Japan: the Ohsaki Study.	JAMA 2006; 296: 1255-1265.
2	Kikuchi N, et al.	No association between green tea and the risk of prostate cancer in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study.	Br J Cancer 2006; 95: 371-373.
3	Shimazu T, et al.	Dietary patterns and cardiovascular mortality in Japan: a prospective cohort study.	Int J Epidemiol (in press).
4	菊地信孝, 他.	身体の痛みと自殺完遂リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究.	第17回日本疫学会学術総会.
5	中谷直樹, 他.	飲酒と自殺リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究.	第17回日本疫学会学術総会.
6	曾根総雅, 他.	生きがいと死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究.	第17回日本疫学会学術総会.
7	島津太一, 他.	体重変化と死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究.	第17回日本疫学会学術総会.
8	柿崎真沙子, 他.	睡眠時間と死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究.	第17回日本疫学会学術総会.

平成19年度：平成19年度に3本の英文論文を出版し、4本の学会発表を行った。

著者	Title	Publish
1 Ohmori-Matsuda K, et al.	The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs.	Prev Med 2007; 44: 349-355.
2 Shimazu T, et al.	Dietary patterns and cardiovascular mortality in Japan: a prospective cohort study.	Int J Epidemiol 2007; 36: 600-609.
3 Nakaya N, et al.	Alcohol consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study.	Alcohol 2007; 41: 503-510.
4 佐藤文美、他.	日本における魚摂取と前立腺癌罹患リスクに関する前向きコホート研究.	日本泌尿器科学会雑誌, 2008; 99: 14-21.
5 柿崎真沙子、他.	睡眠時間と前立腺がん罹患リスクに関する前向きコホート研究: 大崎国保コホート研究.	第18回日本疫学会学術総会.
6 酒井太一、他.	初産年齢と長期的死亡リスクに関する前向きコホート研究: 大崎国保コホート研究.	第18回日本疫学会学術総会.
7 渡邊生恵、他.	緑茶摂取と肺炎死亡リスクに関する前向きコホート研究: 大崎国保コホート研究.	第18回日本疫学会学術総会.

(2) 大崎市民コホート研究

平成 18 年度：ベースライン調査を実施し、平成 19 年 1 月 31 日現在、40 歳～64 歳（46,518 人に調査票配布）では、27,016 人（58.0%）、65 歳以上（31,986 人に調査票配布）では、23,172 人（72.4%）から有効回答を得た。

平成 19 年度：ベースライン調査の結果、1 日歩行時間の減少、高い喫煙率、不適切な食事回数、豚肉・コーヒーの摂取増加と牛乳・緑茶摂取の低下、不安を有する者の増加、歯の本数が少ない者が多いことが明らかとなり、これらは特に若年者で著しかった。また、40 歳代や 80 歳代で抑うつ・不安傾向を有する者が特に多く、抑うつと関連する因子の検討の結果、脳卒中、骨粗しょう症、要介護となることの予防や、ソーシャル・サポート（社会的支援）の充実が必要であることが明らかとなった。介護予防に向けては、脳卒中对策が喫緊の課題であること、およびソーシャル・サポート（社会的支援）のさらなる充実が重要であることが明らかとなった。

D. 考 察

大崎国民健康保険加入者コホート研究では、地域住民を対象として 12 年間の追跡を行い、肥満、運動不足といった生活習慣関連因子と医療費上昇との関連を実証的なデータで示して

きた。この研究成果は生活習慣病の患者や予備群を 2015 年度までに 25%減らし、その予防効果によって医療費の伸びを適正な水準に保つことを目標とする平成 18 年国会の医療制度改革をめぐる議論においても活用された。

また、大崎国民健康保険加入者コホート研究では高血圧・高血糖・肥満といった循環器疾患リスク因子と医療費との関連を検討し、1 月あたりの医療費増加の割合は、危険因子が 1 つの場合、過体重または肥満のグループでは 5.1%、高血圧のグループでは 33.0%、高血糖のグループでは 48.3%であること、また、危険因子が 2 つになった場合、肥満と高血圧では 45.4%、肥満と高血糖では 44.2%、高血圧と高血糖では 85.2%上昇していることを明らかにした。さらに、肥満、高血圧、高血糖の 3 つの危険因子がすべて揃ったグループでは、91.0%で、1 月あたりに 2 万円近く高くなっていることを実証的に示した。これら 3 つの危険因子に関連した医療費は、健診を受けた人全体の健診後 6 年間の医療費のうち、17.2%を占めていると算出され、これらの動脈硬化危険因子をひとつでも減らすことは、脳卒中や心筋梗塞の予防のみでなく、将来の医療費の抑制にもつながることが期待されることを明らかにできた。

加えて大崎国民健康保険加入者コホート研究では、緑茶摂取や日本食パターンが循環器疾患リスクの有意な低下と関連していることを明らかにし、日本では欧米と比べて動脈硬化性疾患が少ない理由の一端を明らかにした。

大崎市民コホート研究では、郵送による回収にも関わらず、64.6%という高い回収率を得られた。ベースライン調査結果から、特に 40 歳代、50 歳代で 1 日歩行時間の減少や高い喫煙率、不適切な食事回数（朝食抜き）などの改善すべき生活習慣を明らかにすることができた。

E. 結 論

喫煙、肥満、運動不足といった生活習慣関連

因子および高血圧・高血糖・肥満といった循環器疾患リスク因子は医療費上昇と関連していた。また、緑茶摂取や日本食パターンは循環器疾患リスクの有意な低下と関連していた。40歳代、50歳代では高齢者と比較して不適切な生活習慣を持つ者が多かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別掲。

2. 学会発表

1) 菊地信孝、大森芳、島津太一、中谷直樹、栗山進一、辻 一郎：身体の痛みと自殺完遂リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第17回日本疫学会学術総会講演集), 2007; 17: 55.

2) 中谷直樹、菊地信孝、島津太一、大森芳、栗山進一、辻 一郎：飲酒と自殺リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第17回日本疫学会学術総会講演集), 2007; 17: 56.

3) 曾根稔雅、中谷直樹、大森芳、島津太一、柿崎真沙子、菊地信孝、栗山進一、辻 一郎：生きがいと死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第17回日本疫学会学術総会講演集), 2007; 17: 57.

4) 島津太一、栗山進一、大森芳、菊地信孝、

中谷直樹、辻 一郎：体重変化と死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第17回日本疫学会学術総会講演集), 2007; 17: 93.

5) 柿崎真沙子、中谷直樹、大森芳、島津太一、栗山進一、福土審、辻 一郎：睡眠時間と死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第17回日本疫学会学術総会講演集), 2007; 17: 96.

6) 柿崎真沙子、井上圭祐、栗山進一、中谷直樹、曾根稔雅、大森芳、福土審、辻 一郎：睡眠時間と前立腺がん罹患リスクに関する前向きコホート研究：大崎国保コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第18回日本疫学会学術総会講演集), 2008; 18: 54.

7) 酒井太一、中谷直樹、角田雪香、柿崎真沙子、曾根稔雅、大森芳、栗山進一、辻 一郎：初産年齢と長期的死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎国保コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第18回日本疫学会学術総会講演集), 2008; 18: 108.

8) 渡邊生恵、栗山進一、柿崎真沙子、曾根稔雅、大森芳、中谷直樹、辻 一郎：緑茶摂取と肺炎死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎国保コホート研究。Supplement to Journal of Epidemiology (第18回日本疫学会学術総会講演集), 2008; 18: 210.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(10) 富山職域コホートおよび小矢部コホートの概要と成果

分担研究者 中川 秀昭 金沢医科大学健康増進予防医学・教授
研究協力者 三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・准教授
研究協力者 櫻井 勝 金沢医科大学健康増進予防医学・助教

1. コホートの概要

1) 富山職域コホート

富山県にあるアルミ製品製造業企業の黒部事業所及び滑川事業所従業員を対象としたコホートである。1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を25年にわたり行っている。コホート規模は約7,000人で、男女比は約2対1である。

本コホートは職域コホートであるため、従業員全体が毎年95%以上の受診率で検診を受診しており、各種検査値の高い率での経年追跡が可能である。また現業系従業員では転勤が少なく、また、途中退職も比較的少ないため長期の追跡が可能である。

1980年以降、折に触れて質問調査および追加検査がなされており、各種の要因とその後の疾患発症との関連についての検討が可能である。これまで実施された調査あるいは追加検査は以下の通りである。

1980年 健康管理開始。基本質問調査実施

1990年 労働に関する質問調査。以後、35歳未満にも血液検査実施

1993年 HbA1c、空腹時インスリン、血糖値、HDL コレステロール測定開始。
ストレス、食行動質問調査実施

1994年 生活習慣質問調査実施

1996年 労働省職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト/ヒップ測定

2002年 職業要因質問調査実施。フィブリノーゲン、ウエスト、高感度CRP測定

2003年 JALS 統合研究ベースライン調査実施（フルバージョン栄養調査、身体活動調査）

2004年 睡眠に関する質問調査実施。血清ピロリ菌抗体測定

本コホート研究グループは本事業所での産業医活動を通して、詳細なエンドポイント発生の把握を実施している。すなわち、在職中の脳卒中、虚血性心疾患、悪性新生物、精神疾患等の発症および死亡の把握、検診データ追跡による在職中の高血圧、糖尿病、高脂血症等の発症の把握である。また、一般に職域コホートでは定年退職後の疾患発症の追跡が困難であるが、本コホートでは退職後も近隣に在住するものがほとんどのため、1990年以降退職者については郵送による退職後健康調査を毎年実施し、脳血管疾患、心疾患の発症および死亡を追跡している。在職中および退職後の脳心事故発症者については同意を得た上で、医療機関での医療記録調査を実施している。

以上より、本コホートの特色としては、(1) 地域ではコホート設定が困難な青壮年期の男性を多く含むコホートであること、(2) 青壮年期男性のライフスタイルや危険因子に影

響が大きいと考えられる職業面での要因について詳細な情報が収集されていること、(3) 各種危険因子の経年推移が高い追跡率で把握されていること、がある。

2) 小矢部コホート

富山県小矢部市は富山県の西部に位置し、面積 134km²、人口約 35,000 人の市である。主な産業は農業および軽工業であり、脳卒中死亡率は全国よりも比較的高めの地域である。富山県旧小矢部保健所管内では、脳卒中発症者への保健および福祉の充実の目的で 1967 年より地域脳卒中登録が開始された。脳卒中発生の情報源は主に医師による届け出であるが、そのほかに保健師の訪問活動、救急車出動記録、死亡診断書が活用された。さらに婦人会や患者友の会などの協力を得て、極めて高い率での患者把握がなされている。ただし、その後、富山県全域での脳卒中登録制度の開始とともに、小矢部保健所管内の脳卒中登録は終了した。

小矢部コホート研究は、1988 年に小矢部市住民検診を受診した 35-79 歳男女 5,074 人(男 1,569 人、女 3,505 人)をコホートに設定して、1998 年末までの約 10 年間、主に脳卒中発症について追跡したものである。コホート対象者は同市の当該年齢人口の約 25%にあたり、おもに農業、自営業者、主婦、退職者が参加している。1988 年ベースライン調査の特色としては、参加者全員の血圧がトレーニングされたスタッフによりランダムゼロ血圧計で測定されたこと、また、当時は測定が一般的でなかった血清 HDL コレステロールが測定されたこと、がある。

コホートにおいては脳卒中発症が脳卒中登録および死亡診断書から把握された。登録は主に医師からの届け出であるが、一過性脳虚血や無症候性病変は含まれない。登録症例のうち少なくとも 85%が X 線 CT を備えた医療機関からの届け出によるものである。

1998 年末までの追跡期間中の新規脳卒中発生は 132 例(男 63 例、女 69 例)であった。また 388 人が死亡した。転出などによる途中脱落者は 92 人であった。脳卒中発症のほぼ全例で病型(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)が判明している。

2. 研究成果

1) 飲酒量と 7 年間の血圧上昇度との関連に関する研究(富山職域コホート)

(Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Soyama Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Relationship of alcohol consumption to 7 year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005;23:1485-1490.)

【背景と目的】飲酒と血圧との関連についての従来の疫学研究は多くが横断研究や短期の介入研究であり、長期にわたる縦断研究は少ない。さらに縦断研究の多くは高血圧発症をエンドポイントとしたものであり、正常範囲内を含めた長期の血圧の上昇度を指標とした追跡研究は国際的にもほとんどない。一方、検診などで毎年継続的に測定される「繰り返し測定データ」の変化とその関連要因について、各種交絡因子や追跡期間中の影響因子を

調整して明らかにする多変量解析法である Generalized Estimating Equation (GEE)法が近年開発されて注目されている。そこで本研究は、大規模な成人男性集団を対象として、飲酒量がベースラインの血圧およびその後7年間にわたる長期の血圧の上昇度とどのような関連を示すのかを、年齢、体重増加、生活習慣要因（特に飲酒と関連する食習慣）、職業要因の影響を考慮して明らかにするものである。

【方法】本コホートにおける20歳から59歳の男性3,900人を対象とし、1994年から2001年までの7年間の血圧値を毎年追跡した。ベースライン調査においては職業要因、生活習慣要因等についての自記式の質問票にて調査を行った。生活習慣要因については、食習慣、主な食品群の摂取頻度、飲酒・喫煙習慣、日常生活の身体活動量についての詳しい情報を得た。血圧測定は、全従業員に対し毎年定期検診時に実施された。分析においては、2001年まで7年間の収縮期血圧および拡張期血圧測定値の変化、すなわち年当たり血圧上昇の勾配を目的変量として解析した。この際他の交絡要因の影響を除外して解析するために、GEE法による解析を行った。

【結果】収縮期血圧においては、週当たり300g以上の純アルコール摂取者群は非摂取者群に比べ、年齢と体重を調整した場合、ベースライン値で5.21mmHg高値を示し ($p<0.001$)、年当たりの血圧変化においても0.44 mmHg ($p<0.001$)の有意に大きな上昇を示した。これは7年間では3.08mmHg大きい血圧上昇となる。さらに職業要因および各種食品群摂取量などの生活習慣要因を加えて調整した場合でも、ベースライン値で4.97mmHg高値を示し ($p<0.001$)、年当たりの血圧変化においては0.33 mmHg ($p=0.022$)の有意に大きな上昇を示した。ベースラインの収縮期血圧は純アルコール摂取量が週200g以上でも著しい上昇を示した ($p<0.001$)。拡張期血圧においては、週当たり300g以上の純アルコール摂取者群は非摂取者群に比べ、年齢と体重を補正した場合、ベースライン値で4.16mmHg高値と有意差を示し ($p<0.001$)、年当たりの血圧変化においても0.19 mmHg大きい上昇傾向を示した ($p=0.067$)。しかし、職業要因・生活習慣要因を加えて補正した場合は、年当たりの血圧変化には有意差は認められなかった。

【考察と結論】今回得られた成績は、大規模な男性集団において純アルコールで週300g以上の飲酒習慣がベースラインの血圧値はもとより、その後長期にわたる血圧上昇度に対しても強く関与することを明らかにした新しい知見である。また、この関連は追跡中の体重増加や飲酒に伴う様々な食習慣・職業要因を多変量解析にて調整しても認められ、多量のアルコール摂取自体が長期の血圧上昇をもたらしたことが明らかとなった。純アルコール週300g以上の摂取は日本酒換算週13合程度以上の飲酒となる。これまで高血圧と関連する飲酒量は1日2-3合以上（週14-21合以上）とされていたので、それより少ない飲酒量であっても長期の血圧の上昇度が高まることを新たに示したものとも言える。集団レベルでは、僅か数mmHgの血圧分布の変化によって、虚血性心疾患や脳血管疾患等の循環器疾患の発症者数が大幅に変動することが指摘されている。したがって、循環器疾患予防の観点からは、正常範囲内を含めた集団全体の血圧平均値を少しでも低い方向に移動させる対

策が必要である。このためには若年期からの適正な飲酒量の普及啓発とその実践が重要であり、今回の研究結果は今後の高血圧予防対策の立案において重要なエビデンスになると考えられる。

2) 日本人男性従業員における交代勤務と糖尿病発症との関連 (富山職域コホート)

(Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-183.)

【目的】交代勤務が糖尿病発症と関連するのかどうかを前向きコホート研究で明らかにする。

【方法】富山県のアルミ製品製造企業従業員男性 2,860 人を 8 年間追跡し、追跡期間中の糖尿病発症を把握した。コホートには常日勤現場作業員、交代勤務現場作業員、および事務職従事者が含まれる。毎年の検診における HbA1c 6.1 以上の出現または医師による糖尿病診断をもって糖尿病発症と定義した。相対危険度を Cox 比例ハザードモデルで算出した。

【結果】追跡期間中に 87 人が糖尿病を発症し、罹患率は 1000 人年対 4.41 であった。年齢調整罹患率は 2 交代勤務者で最も高く、事務作業員で最も低かった。常日勤作業員と比べた糖尿発症相対危険度 (多変量調整後) は、2 交代勤務者で 1.73、3 交代勤務者で 1.33 であったが、統計学的には有意ではなかった。事務職を比較群とすると、2 交代勤務者の多変量調整相対危険度は 2.01 と有意にリスクを上昇させたが、3 交代勤務者および常日勤作業員では有意な上昇はなかった。

【結論】交代勤務は糖尿病発症危険因子と考えられたが、異なる交代スケジュールによりリスクが異なると考えられた。

3) 日本人の肥満指標と血圧との関連における男女差 (富山職域コホート)

(Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ota T, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Gender differences in the association between anthropometric indices of obesity and blood pressure in Japanese. *Hypertens Res* 2006;29(2):75-80.)

【目的】日本人の成人男女において BMI、ウエスト、ウエスト/ヒップ比、ウエスト/身長比のいずれの肥満指標が最も血圧値と強い関連を示すのかを明らかにする。

【方法】本コホートにおける 35-59 歳の男女計 4,557 人 (男 2,935 人、女 1,622 人) において血圧および各種肥満指標を測定した。各肥満指標と血圧との関連の強さを重回帰分析を用いて解析した。また、各肥満指標の 1 標準偏差上昇あたりの高血圧有病リスク比をロジスティック回帰分析にて算出して比較した。

【結果】年齢を調整した重回帰分析では、収縮期血圧・拡張期血圧とも、男性ではウエストが最も強く関連し、女性では BMI が最も強く関連した。男性ではウエスト/身長比

との関連も強かった。BMI とウエストを同時にモデルに含めたとき、男性では血圧はウエストと強く関連し、BMI との関連は消失した。逆に女性では血圧と BMI の関連が強く、ウエストとの関連は消失した。各肥満指標 1 標準偏差上昇あたりの高血圧有病の年齢調整リスク比は、男性ではウエストが最も大きく（リスク比 1.44 [95%CI: 1.31-1.58]）、女性では BMI が最も大きかった（リスク比 1.61 [95%CI: 1.38-1.88]）。ウエストと BMI をお互いに調整すると、男性ではウエストが、女性では BMI が有意な要因として残った。ウエスト/身長比は男性ではウエストに次いで高血圧との関連が強い指標であった。

【結論】各種肥満指標の中では、男性ではウエストまたはウエスト/身長比、女性では BMI が血圧値あるいは高血圧との関連が強い指標と考えられた。男性においては代謝異常の指標としてのウエストの重要性が確認されたが、女性において血圧上昇に關与する代謝異常はウエストでは把握しにくい可能性がある。また、身長の違う民族間ではウエスト/身長比が有用な可能性があり、ガイドライン作成時に考慮すべきである。

4) 日本人における各種脂肪酸摂取量と C 反応性蛋白との関連（富山職域コホート）

(Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki I, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol* 2007;17(3):86-92.)

【目的】近年急性期の炎症マーカーである C 反応性蛋白 (CRP) は動脈硬化性循環器疾患の強い予測因子として注目されている。多価不飽和脂肪酸、特に n-3 脂肪酸が炎症を抑制するとの報告があり、長鎖 n-3 脂肪酸 (エイコタペンタエン酸 (EPA)+ドコサヘキサエン酸 (DHA)) やその前駆体である α -リノレン酸と CRP との関連をみた研究がなされているが一致した見解に至っていない。特に日本食における各種脂肪酸摂取量が CRP とどのような関連があるのかについてもほとんど検討がなされていない。そこで本研究は日本人集団において各種脂肪酸摂取量と高感度 CRP (hsCRP) の関連について明らかにするものである。

【方法】2002-3 年に本コホートの 35-60 歳の男女 3,017 人 (男性 1,556 人, 女性 1,461 人) において hsCRP を測定し、詳細な食事調査を行った。食事調査は妥当性が確認されている自記式食事歴法質問票 (Self-administered Dietary History Questionnaire (DHQ)) を用いて行った。各種脂肪酸摂取量を 5 分位に分け、共分散分析を用いて年齢、飲酒、喫煙、身体活動量等を調整した hsCRP の平均値を算出し比較した。また長鎖 n-3 脂肪酸の摂取量の違いにおけるオレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸と hsCRP との関連をみるために、長鎖 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA) の低摂取群、中程度摂取群、高摂取群の 3 群に分けて hsCRP に関する重回帰分析を行った。解析はすべて男女別に行った。感染症による炎症の除外のため hsCRP10mg/L 以上のものを除外して分析した。

【結果】各種脂肪酸摂取を 5 分位に分けときの hsCRP の幾何平均値は女性でオレイン酸 ($p=0.008$)、 α -リノレン酸 ($p=0.026$) で摂取エネルギー比が高いほど有意に低い傾向を認めた。長鎖 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA) の摂取量に関して 3 群に分けて hsCRP と主要脂肪酸と

の関連を見たところ、男性では長鎖 n-3 脂肪酸の中程度摂取群でオレイン酸 (P=0.009) およびリノール酸 (p=0.021) と統計学的に有意な負の関連を示した。また女性では長鎖 n-3 脂肪酸の中程度摂取群でオレイン酸 (p=0.028), リノール酸 (p=0.009), α -リノレン酸 (p=0.018) と最も強い負の関連を示した。

【結論】魚に多く含まれる EPA や DHA の日本人の平均的な摂取がオレイン酸, リノール酸, α -リノレン酸の抗炎症作用を有効に働かせる可能性があり、循環器疾患予防のための脂肪摂取のあり方への新たな知見となろう。

5) 交代勤務の body mass index および代謝異常値に及ぼす影響 (富山職域コホート)

(Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:45-50.)

【目的】3 交代勤務が代謝異常値の変化に及ぼす影響を前向きコホート研究にて明らかにする。

【方法】対象は日本のアルミ製品製造事業所に勤務する 19-49 歳の男性 1,529 人。対象はベースライン (1993 年) とエンドポイント時 (2003 年) の勤務形態により、常日勤-常日勤 (day-day)、交代勤務-常日勤 (shift-day)、常日勤-交代勤務 (day-shift)、交代勤務-交代勤務 (shift-shift) の 4 群に分類した。10 年間にわたる body mass index (BMI)、血圧、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c の変化を各群間で比較した。

【結果】年齢調整した BMI の増加は、day-shift 群で 1.03 kg/m^2 であり、day-day 群、shift-day 群と比較し有意に大きかった。Shift-shift 群の BMI の増加は、day-day 群と比較し有意に大きかった。さらに、ベースラインの BMI、喫煙、飲酒、余暇の活動量など、他の交絡因子で調整しても同様の傾向を認めた。総コレステロール値の増加は、shift-shift 群、day-shift 群で大きな傾向を認めた。血圧、およびヘモグロビン A1c の変化は、4 群間で有意な差は認めなかった。

【結論】交代勤務は、過度の体重増加の危険因子と考えられた。一方、常日勤者と交代勤務者で代謝異常値の変化に差は認めなかった。

6) 成人男女の腹囲および BMI と長期糖尿病発症リスクとの J 字型の関連 (富山職域コホート) (第 18 回日本疫学会学術総会で発表)

【目的】肥満は、糖尿病の確立した危険因子である。また、肥満を背景に代謝異常を合併するメタボリックシンドロームは、心血管疾患の高リスク軍であるだけでなく、糖尿病発症の予備軍としても認識されている。肥満やメタボリックシンドロームの背景に存在する共通の病態として、インスリン抵抗性が考えられている。一方、アジア人では、米国人と比較し、肥満の有病率が非常に少ないにもかかわらず、糖尿病有病率は同程度であることから、アジア人では肥満・インスリン抵抗性と糖尿病発症との関係は欧米人と異なる可能

性がある。今回、日本人のコホート研究から、肥満と糖尿病発症との関連につき検討した。

【方法】富山県のアルミ製品製造業事業所における 1996 年の 35-55 歳の健診受診者のうち、糖尿病を除外した 3,992 名（男性 2,533 名、女性 1,459 名）を 8 年間追跡し、新規糖尿病発症を観察した。1996 年のベースラインの健診でウエスト周囲径、Body Mass Index (BMI) を測定し、空腹時の血糖値とインスリン値からインスリン抵抗性指数 (HOMA-R)、インスリン分泌能 (HOMA- β) を算出した。毎年健診結果をもとに新規糖尿病発症を観察した。糖尿病の発症は、1) 健診時の空腹時血糖値が 126mg/dl 以上のもの、2) 健診時の HbA1c が 6% 以上のものに対して行われた 75 g 経口糖負荷試験にて糖尿病型のもの、3) 健診時の問診で新規に糖尿病の治療薬が開始されたもの、のいずれか 1 つを満たすものと定義した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、ウエスト周囲径、BMI の性別特有 5 分位における糖尿病発症の性別、年齢調整ハザード比、および、性別、年齢、糖尿病家族歴、飲酒、喫煙、運動習慣で調整した多変量調整ハザード比を算出した。また、腹囲 5 分位の各分位においてベースラインのインスリン分泌能、インスリン抵抗性を比較した。

【結果】8 年間の追跡で、218 名（男性 175 名、女性 43 名）の新規糖尿病発症を観察した。ウエスト周囲径 5 分位の第 1 位 (Q1) から第 5 位 (Q5) におけるウエスト周囲径の範囲は、男性では Q1 51.0-73.0 cm、Q2 73.5-78.0 cm、Q3 78.5-82.0 cm、Q4 82.5-86.0 cm、Q5 86.5-110.0 cm、女性では Q1 54.0-65.0 cm、Q2 65.5-69.0 cm、Q3 69.5-73.5 cm、Q4 74.0-80.0 cm、Q5 80.5-120.0 cm であった。ウエスト周囲径の性別特有 5 分位において、糖尿病発症率 (対 1,000 人年) は、Q1 6.3、Q2 4.0、Q3 6.0、Q4 11.1、Q5 12.8 であった。Q2 を基準とした性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間) は、Q1 1.78 (1.06-2.98)、Q2 1.00 (reference)、Q3 1.59 (0.94-2.71)、Q4 3.11 (1.92-5.04)、Q5 3.30 (2.05-5.31) と、Q1、Q4、Q5 で有意に上昇した。同様に、多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は、Q1 1.81 (1.08-3.04)、Q2 1.00 (reference)、Q3 1.62 (0.95-2.76)、Q4 3.27 (2.01-5.31)、Q5 3.37 (2.09-5.43) と、Q1、Q4、Q5 で有意に上昇した。このように、腹囲と糖尿病発症との関連は J カーブを示した。BMI の性別特有 5 分位において、糖尿病発症率 (対 1,000 人年) は、Q1 6.2、Q2 4.6、Q3 5.6、Q4 9.1、Q5 14.1 であった。Q2 を基準とした性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間) は、Q1 1.40 (0.85-2.30)、Q2 1.00 (reference)、Q3 1.21 (0.72-2.03)、Q4 1.97 (1.23-3.14)、Q5 3.06 (1.97-4.75) と、Q4、Q5 で有意に上昇した。同様に、多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) は、Q1 1.36 (0.82-2.24)、Q2 1.00 (reference)、Q3 1.23 (0.74-2.07)、Q4 2.02 (1.26-3.23)、Q5 3.00 (1.93-4.67) と、Q4、Q5 で有意に上昇した。糖尿病発症と BMI との関連は、ウエスト周囲径と比較し関連は弱かった。糖尿病発症者と非発症者の比較では、ウエスト周囲径 5 分位 Q1 では発症者で HOMA- β が有意に低く (非発症者 63.9 ± 87.8 vs. 発症者 36.0 ± 20.7 , $p < 0.05$)、HOMA-R に差はなかった。Q4、Q5 では発症者で HOMA-R が有意に高く (Q4、非発症者 1.38 ± 0.86 vs. 発症者 2.05 ± 1.87 , $p < 0.01$; Q5 非発症者 1.73 ± 1.53 vs. 発症者 2.15 ± 1.19 , $p < 0.05$)、HOMA- β に差はなかった。

【まとめ】これまでの欧米の報告では、肥満とともに糖尿病発症リスクは直線的に増加するのに対し、今回の日本人の研究では肥満と糖尿病発症の関連はJカーブを示した。日本人の糖尿病予防を考える際、やせ型でも糖尿病発症リスクが高いこと、また、やせ型と肥満者の糖尿病発症には、インスリン分泌・インスリン抵抗性に関して異なる背景を有することを考慮する必要がある。

7) 日本人男性の肥満・メタボリックシンドロームと脳心血管疾患発症との関連（富山職域コホート）（第44回日本循環器病予防学会総会で発表予定）

【目的】肥満の有病率の少ない日本人男性における肥満、メタボリックシンドロームと脳心血管疾患発症との関連を検討した。

【方法】富山県のアルミ製品製造業事業所において、1996年のベースライン健診時に35歳以上であった男性健診受診者2,990名に対して身長、体重、ウエスト周囲径、ヒップ径、血圧を測定し、空腹時採血で血糖値、血清脂質を測定した。ベースライン健診でのデータ不備8名、すでに脳心血管疾患発症者18名、追跡不能であった33名を除外し、2,931名を平均10.5±1.1年間追跡し、新規脳心血管疾患発症を観察した。追跡の方法として、在職中のものは、毎年の健診にて生存確認を行った。イベント発症は産業医活動の中で確認し、発症者には本人から医療機関調査の同意書を取得した。また、退職者に対しては、年1回退職者健康アンケートにて生存確認を行った。アンケートでイベントの発症を確認し、発症者に医療機関調査の同意書を取得した。在職中、および退職後のイベント発症者に対して医療機関でのカルテ調査を行い、イベント発症を確定した。さらに、退職後死亡者に対しては退職後死因調査を行い、家族から死亡状況を確認した。脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、急性心筋梗塞、心臓突然死、原因不明の突然死、狭心症に対するインターベンション、以上の発症を脳心血管疾患の発症と定義した。

肥満の指標であるBMI、ウエスト周囲径、ウエストヒップ比、ウエスト身長比、各々の5分位における脳心血管疾患発症の多変量（年齢、喫煙、飲酒、運動習慣）調整ハザード比を算出した。また、日本人の基準で判定した腹部肥満（腹囲85cm以上）およびメタボリックシンドロームの、脳心血管疾患の発症におよぼす影響を検討した。

【結果】11年間で83名の新規脳心血管疾患の発症を観察した（脳梗塞25名、脳出血12名、クモ膜下出血4名、心筋梗塞29名、心臓突然死4名、原因不明の突然死2名、狭心症インターベンション7名）。ウエスト周囲径5分位（Q1 51.0-73.5cm、Q2 74.0-78.0cm、Q3 78.5-82.0cm、Q4 82.5-87.0cm、Q5 87.5-110cm）における脳心血管疾患発症率（対1,000人年）はそれぞれ0.98、2.68、2.89、4.05、3.90であった。同様に、Body Mass Index 5分位（Q1 15.0-20.9 kg/m²、Q2 21.0-22.4 kg/m²、Q3 22.5-23.8 kg/m²、Q4 23.9-25.5 kg/m²、Q5 25.5-34.1 kg/m²）における脳心血管疾患の発症率は2.01、1.83、2.94、3.24、4.31であった。腹囲5分位における脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、1(reference)、2.88(1.13-7.33)、3.31(1.30-8.40)、4.43(1.80-10.9)、

3.94(1.57-9.89)、BMI5 分位における脳心血管疾患発症の多変量調整ハザード比は、1(reference)、0.92(0.41-2.09)、1.57(0.75-3.29)、1.80(0.80-3.73)、2.22(1.11-4.46)と、肥満の指標の増加に伴い発症リスクは上昇した。BMI と比較し、ウエスト周囲径が脳心血管疾患の発症とより強い関連を認めた。

ベースラインのメタボリックシンドロームの有病率は 8.8%であった。非メタボリックシンドロームに対するメタボリックシンドローム有病者の脳心血管疾患の発症ハザード比は 2.19(1.26-3.81)と有意に上昇した。メタボリックシンドロームを構成する3つの代謝異常(血圧高値、脂質代謝異常、血糖高値)の合併数と心血管疾患発症との関連を腹部肥満の有無で比較した。腹部肥満なし・代謝異常なし群を基準とした心血管疾患発症ハザード比は、非肥満・代謝異常1群 2.13(1.07-4.25)、非肥満・代謝異常2-3群 3.53(1.66-7.49)、肥満・代謝異常なし群 2.07(0.74-5.83)、肥満・代謝異常1群 2.73(1.24-5.99)、肥満・代謝異常2-3群 4.35(2.07-9.15)と、肥満の有無にかかわらず代謝異常を有する群でハザード比は有意に上昇した。

【まとめ】脳心血管疾患の発症リスクは肥満の指標、特に腹囲の増加とともに上昇した。メタボリックシンドロームを有するものでは、脳心血管疾患の発症が約2倍に増加した。代謝異常集積者は、腹部肥満の有無にかかわらず脳心血管疾患の発症リスクは高く、注意が必要である。

3. 研究発表

1) 論文発表

Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Soyama Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Relationship of alcohol consumption to 7 year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005;23:1485-1490.

Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-183.

Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ota T, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Gender differences in the association between anthropometric indices of obesity and blood pressure in Japanese. *Hypertens Res* 2006;29(2):75-80.

Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki I, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol* 2007;17(3):86-92.

Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:45-50.

2) 学会発表

平成 17 年度

M Sakurai, K Miura, M Ishizaki, Y Morikawa, T Kido, Y Naruse, T Takamura, T Ota, H Nakagawa, : Cut-off point of waist circumference to detect metabolic syndrome in relatively lean Japanese population, 45th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, American Heart Association, (Washington DC, 2005), *Circulation*, 111:184, 2005.

K Miura, S Yoneyama, M Ishizaki, Y Morikawa, Y Soyama, T Kido, Y Naruse, H Nakagawa: C-reactive protein is related to waist-to-height ratio independently from body mass index in Japanese, 45th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention, American Heart Association, (Washington DC, 2005), *Circulation*, 111:184, 2005.

Y Morikawa, M Ishizaki, K Miura, Y Soyama, T Kido, Y Naruse, H Nakagawa: Impact of shift work on cardiovascular risk factors, 17th International Symposium on Night and Shiftwork, (Amsterdam, 2005), Abstracts, 112, 2005.

米山智子, 三浦克之, 森河裕子, 曾山善之, 石崎昌夫, 成瀬優知, 城戸照彦, 中川秀昭 : 成人男女の血清高感度 CRP 値に関連する要因, 第 15 回日本疫学会総会 (大津, 2005) 第 15 回日本疫学会学術総会講演集, 15:202, 2005.

森河裕子, 三浦克之, 石崎昌夫, 曾山善之, 城戸照彦, 成瀬優知, 東山正子, 永山栄美, 中川秀昭 : 交替勤務と循環器疾患危険因子の関連についての縦断的研究, 第 78 回日本産業衛生学会総会, (東京, 2005), *産衛誌*, 47:443, 2005.

櫻井勝, 三浦克之, 篁俊成, 太田嗣人, 石崎昌夫, 森河裕子, 中川秀昭 : 日本人の代謝症候群を判定する身体計測基準の検討, 第 48 回日本糖尿病学会総会 (東京, 2005) *糖尿病*, 48:S-98, 2005 .

櫻井勝, 三浦克之, 米山智子, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭 : ウエスト身長比は高感度 CRP 値と最もよく関連する肥満の指標である, 第 25 回日本肥満学

会総会（札幌，2005）肥満研究，11:125, 2005.

平成 18 年度

S Yoneyama, K Miura, S Sasaki, K Yoshita, Y Morikawa, Y Soyama, M Ishizaki, T Kido, Y Naruse, H Nakagawa: Relationship of dietary intake of fatty acids to serum C-reactive protein in Japanese, 14th International Symposium on Atherosclerosis, (Rome, 2006) Atherosclerosis, 7:290, 2006.

米山智子，三浦克之，由田克士，佐々木敏，森河裕子，曾山善之，石崎昌夫，成瀬優知，城戸照彦，中川秀昭：日本人女性の食事パターンと血清高感度 CRP，第 16 回日本疫学会総会（名古屋，2006）第 16 回日本疫学会学術総会講演集，16:173, 2006.

櫻井勝，三浦克之，石崎昌夫，森河裕子，中川秀昭，篁俊成：加齢と性差がもたらすメタボリックシンドローム診断のピットフォール，第 16 回日本内分泌学会総会内分泌代謝 Update（金沢，2006）.

平成 19 年度

櫻井勝、三浦克之、篁俊成、森河裕子、石崎昌夫、城戸照彦、成瀬優知、金子周一、中川秀昭. 成人男女の腹囲およびBMI と長期糖尿病発症リスクとの J 字型の関連. 第 18 回日本疫学会学術総会（東京）

(11) 疫学的知見の診療ガイドラインへの反映に向けて

分担研究者 中山健夫 京都大学大学院医学研究科健康情報学分野 教授

研究要旨：国内でも近年 EBM の手法による診療ガイドラインが広く作成され、現場に普及している。本課題では、1年目に診療ガイドラインの内外の動向、新たな方法論や今後の課題に関するレビューを行い、2年目は実際の国内の循環器領域の診療ガイドラインにおける疫学的知見の活用状況の調査、3年目にわが国の地域を基盤とした循環器疫学研究の代表的論文の日本語構造化抄録の作成を行ない、日本の診療ガイドラインの情報センターである財団法人日本医療機能評価機構 Minds との連携構築を進めた。

A. 研究目的

診療ガイドラインとは米国 IOM により「特定の臨床状況において、適切な判断を行なうために、臨床家と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」と定義される。診療ガイドラインの作成方法は、かつては権威者の意見交換で作成されるスタイルー GOBSAT (Good Old Boys Sitting Around the Table) から、1990年代の根拠に基づく医療 (EBM) の発展と共に、“Evidence-based”の方法論が発展してきた。

国内でも近年 EBM の手法による診療ガイドラインが広く作成され、現場に普及している。2002年には財団法人日本医療機能評価機構の「医療情報サービス事業」、通称・”Minds” (Medical Information Network Distribution Service) が開設され、臨床家を中心とする診療ガイドライン関係者の中で重要なプラットフォームとして認識が高まりつつある(図1)。提供される情報としては医療者向けの診療ガイドラインに加え、その領域の専門家による解説、診療ガイドラインに基づく一般向けの解説情報、コクラン共同計画によるシステマティック・レビューの抄録の翻訳、そして海外の重要論文の構造化抄録形式での提供などがある。臨床家、そして社会一般への疫学研究に対する認知を高めるために、Minds への国内疫学論文のコンテンツの提供は大いに意義のあることと考えられる。

本課題では、1年目に診療ガイドラインの内外の動向、新たな方法論や今後の課題に関するレビューを行い、2年目は実際の国内の循環器領域の診療ガイドラインにおける疫学的知見の活用状況の調査、3年目にわが国の地域を基盤とした循環器疫学研究の代表的論文の日本語構造化抄録の作成を行ない、日本の診療ガイドラインの情報センターである財団法人日本医療機能評価機構 Minds との連携構築を進める。

B. 研究方法

1年目・・・診療ガイドラインに関する文献レビュー。

2年目・・・国内で近年公表された循環器関連の診療ガイドラインのうち、高血圧、脳卒中、

急性心筋梗塞の診療ガイドラインに関する内容分析。

3 年目・・・国内疫学研究の構造化抄録の作成。

C. 研究結果

1991 年に Guyatt が根拠に基づく医療 (EBM) を提案した後、診療ガイドラインは”evidence-based“の手法を用いて作成される傾向が強まっている。国内では厚生省(当時)は 1999 年度の厚生科学研究から、EBM の手法を用いた診療ガイドライン作成を開始した。それまでは診療ガイドラインの作成において、従来は根拠とする文献の選択・入手法、評価法、勧告(推奨)の決定法などが明示されず、何人かの主導的立場にある臨床医のコンセンサスによって作られることが一般的であった。厚生(労働)科学研究によるプロジェクトでは(臨床)疫学者や生物統計学者のような研究方法論の専門家や、適切な文献を検索するために医学図書館員の参加が強く求められた。現在は公的研究費の枠外でも多くの学会が独自に診療ガイドライン作成を進めている。

循環器領域の診療ガイドラインの内容分析の結果、高血圧、脳卒中のガイドラインには地域を基盤とした疫学研究の成果の引用が複数の項目で見られた。また急性心筋梗塞のガイドラインでは、予防に関する章立てが無く、関連する疫学研究の引用は無かった。高血圧と脳卒中のガイドラインでも文献検索・選択の実際のプロセスが不明であり、採用文献の偏りや恣意的な選択の可能性が推察された。

以上の経緯を踏まえて、国内循環器領域の診療ガイドラインに国内疫学研究の知見をより適切に反映するために、Minds へのコンテンツ提供に向けて英文論文を中心に 58 編の原著論文の構造化抄録を作成した。

D. 考察

診療ガイドラインの意義と現状を明らかにした上で、疫学研究の認知を高め、医療、公衆衛生活動のより適切な情報基盤として診療ガイドラインを充実するために、国内疫学研究の成果をまとめ、診療ガイドラインの情報センターである Minds と連携を進めることは有意義と考える。具体的には下記の効果が期待される。

- ・ 診療ガイドラインや関連情報の作成者、利用者に関覧の機会を提供し、疫学への関係者の認知を高める契機となる。
- ・ 診療ガイドライン作成者は、日本人を対象とした疫学研究の成果を効率よくレビューし、ガイドラインに反映出来るようになる。
- ・ Minds にとっては、日本発の質の高い疫学的エビデンス(循環器領域)のコンテンツが充実する。
- ・ 人間集団を対象とした研究方法論の専門家としての疫学研究者に対する関係者の認知が高まる。その結果、ガイドライン作成の取り組みに疫学研究者が参加し後見する機会が増えることが期待される。

E. 結論

3年間の取り組みにより、診療ガイドラインの意義と現状、疫学研究との関連を明らかにした上で、疫学研究の成果を診療ガイドラインに反映するための方策を具体化した。今後、国内の代表的循環器疫学の貴重な知見が集約された構造化抄録の Minds 公開を目指して連携を進め、診療ガイドライン作成者はじめ、臨床家や公衆衛生関係者、関心を持つ一般の人々における疫学研究の認知向上を目指した環境整備に取り組みたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Nakayama T, Sakai M, Slingsby BT. Japan's ethical guidelines for epidemiologic research: A history of their development. *J Epidemiol* 2005;15:107-12
2. Nomura H, Nakayama T. The Japanese healthcare system: The issue is to solve the "tragedy of the commons" without making another. *BMJ* 2005;331:648-9.
3. 内藤真理子, 中山健夫. 健康政策への応用. 青山英康 (監修), 川上憲人, 甲田茂樹編. 今日の疫学 第2版. 東京: 医学書院, 2005;342-356
4. 中山健夫 (分担翻訳). ミュア・グレイ著, 根拠に基づく保健医療 (津谷喜一郎・高原亮治 監訳). 東京: エルセビア・ジャパン, 2005;331-341
5. Nakayama T. Evidence-based healthcare and health informatics: Derivations and extension of epidemiology. *Journal of Epidemiology*. 2006;16(3):93-100.
6. Morimoto T, Oguma Y, Yamazaki S, Sokejima S, Nakayama T, Fukuhara S. Gender differences in effects of physical activity on quality of life and resource utilization. *Quality of Life Research*. 2006;15(3):537-46.
7. Ohwada H, Nakayama T, Nara N, Tomono Y, Yamanaka K. An epidemiological study on anemia among institutionalized people with intellectual and/or motor disability with special reference to its frequency, severity and predictors. *BMC Public Health*. 2006, 6:85
8. Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, Hamajima N, Fukuhara S. Linguistic Adaptation and Validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an Elderly Japanese Population. *Journal of Public Health Dentistry*. 2006;66:273-5.
9. Sato Y, Nakayama T, Satoh T, Hoshi K, Kojimahara N, Miyaki K, Eguchi N, Okamoto T, Hayashi Y, Yamaguchi N. Preferred information media for providing clinical practice guideline to physicians in Japan: A needs assessment study by the

Medical Information Network Distribution Service (Minds). General Medicine. 2006;7(2):45-51.

10. 中山健夫. 社会における疫学：研究倫理指針の策定過程から. 川上憲人・小林廉毅・橋本英樹 編集, 社会格差と健康. 東京：東大出版会, 2006
11. Zhang L, Miyaki K, Araki J, Nakayama T, Muramatsu M. The relation between nicotinamide N-methyltransferase gene polymorphism and plasma homocysteine concentration in healthy Japanese men. Thrombosis Research. 2007 Apr 13; [Epub ahead of print]
12. Naito M, Nakayama T, Okamura T, Miura K, Yanagita M, Fujieda Y, Kinoshita F, Naito Y, Nakagawa H, Tanaka T, Ueshima H, and the HIPOP-OHP research group. The effect of a four-year workplace-based physical activity intervention program on the blood lipid profiles of participating employees: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. Atherosclerosis. 2007 Sep 12; [Epub ahead of print]
13. Nakayama T. What are “clinical practice guidelines” ? Journal of Neurology. 2007 Sep;254 Suppl 5:2-7.

(12) 滋賀県全 26 市町を対象とした健診・医療費突合解析

分担研究者	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門	講師	村上義孝
分担研究者	国立循環器病センター予防健診部	部長	岡村智教
主任研究者	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

A. 研究目的

平成 20 年度実施の特定健康診査、特定保健指導の実施に向けて、検診結果がその後の医療費にどのような影響を与えているかを、滋賀県 26 市町および滋賀県国民健康保険団体連合会の協力のもと実証的に解析を試みた。具体的には、過去の老人保健法に基づく基本健康診査の所見とその時点から 3～5 年間の国民健康保険医療費を突合し、その関連を明らかにした。解析方針として、1. どのような健診所見を有する対象者が集団全体（国保加入者）の医療費を上昇させており、またそのような対象者がどのくらいの割合で存在しているか、2. 医療費上昇の原因となっている有所見者（メタボリックシンドロームまたは予備群）を保健指導によりどの程度減らせば医療費がどのくらい変わるのかの 2 点を明らかにすることとした。医療費の追跡期間は 3 ないし 5 年と設定し、医療費適正化計画(5 ヶ年計画)の中間評価(3 年目)をイメージし、健診項目・医療費間の関連を検討した。

B. 研究方法

対象

本事業は、滋賀県下の全市町を対象として、過去の基本健康診査検査所見(以下、健診データ)と受診後数年間（基本的には 3 ないし 5 年）の国民健康保険医療費(以下、医療費データ)の関連を検討した。医療費データは対象者の 1 年あたりの平均医療費（年間医療費）とし、入院医療費、入院外医療費、保健調剤費のそれぞれについて求め、同時に入院外医療費＋保険調剤費、医療費総額についても検討した。なお訪問看護や柔道・整復については、すべての医療費に占める比率が低いため今回は集計に含めなかった。本解析における医療費総額は、入院医療費、入院外医療費、保健調剤費の合計であり、上記のレセプト情報は含まれていない。

本研究では、各市町の基本健康診査データ(以下、健診データ)と平成 12 年度の健診データと平成 12 年 4 月から平成 18 年 3 月までの 5 年間の医療費データを突合し解析した。各市町において当市部局内で健診データと医療費データが突合可能な状況になかったため、カナ氏名、性別、生年月日を用い、滋賀県国民健康保険団体連合会（以下、国保連合会）にて保険者支援事業の一環として突合を実施した。健診データについては各市町の状況がまちまちであるため、平成 12 年から平成 15 年のうちの 1 年のものの提供をうけ突合を実施した。その結果、表 1 に示すように、滋賀県 26 市町の基本健診受診者 112,478 人の中で、国保連合会により国保加入者マスターで確認された対象者は 79,571 人であった。その中で

平成12年4月から平成18年3月の医療費データの存在が確認された64,450人を同定し、40歳以上75歳未満の45,141人（基本健診受診者の約40%）を健診・医療費解析対象者とし、メタボリックシンドロームの危険因子との関連を検討した。

解析方法

すべての解析は男女別に実施した。はじめに個々の危険因子と年間医療費の関連を検討した。基本健康診査には腹囲のデータが含まれていないため、BMI (Body Mass Index, kg/m²) を代わりに用い、男女とも25 kg/m²を基準とした。メタボリックシンドローム関連の危険因子として、1. 肥満 (BMI 25 kg/m²以上)、2. コレステロール以外の血清脂質異常 (トリグリセリド:150 mg/dl 以上、HDL コレステロール:40 mg/dl 未満)、3. 高血圧(収縮期血圧、SBP:130 mmHg 以上または拡張期血圧、DBP:85 mmHg 以上)、4. 高血糖(100 mg/dl 以上)の4つを選定した。なお血糖値の値はメタボリックシンドロームの学会基準では110 mg/dlとなっているが、ここでは「標準的な健診・保健指導プログラム(確定版)」の保健指導の階層化基準に合わせて100 mg/dlとした。またやはり階層化基準の項目である5. 喫煙(現在喫煙の有無)と、メタボリックシンドロームの構成要素には入っていないが重要な危険因子である6. 高コレステロール血症(総コレステロール220 mg/dl 以上)とを加え、計6つの危険因子と年間医療費の関連を検討した。

まず初めに個々の危険因子についてその有無別に年間医療費を計算した。医療費は、総医療費(入院+入院外+保険調剤費)、入院医療費、入院外医療費、入院外医療費+保険調剤費の4つを対象とし、5年間のそれぞれのレセプトを個人単位で合算し、その合計を国保加入期間で除して1年間の平均医療費(年間医療費)を求めた。次に各危険因子の保有者と非保有者の一人あたり医療費の比を「医療費増加比」、各危険因子の保有者と非保有者の一人あたり医療費の差を「医療費差額」とした。

$$\text{医療費増加比} = \frac{\text{危険因子ありの人の年間医療費}}{\text{危険因子なしの人の年間医療費}}$$

$$\text{医療費差額} = \text{危険因子ありの人の年間医療費} - \text{危険因子なしの人の年間医療費}$$

医療費増加比は、その危険因子があった場合の個人の医療費の増加比を示す。例えばこの数字が1.6であれば、年間医療費はその危険がない場合に比し60%高いことを意味している。逆に危険因子があったほうが、医療費が安かった場合はこの値は1より小さくなる。医療費差額は、その危険因子があった人となかった人の1年間にかかった医療費の差であり、実際に何円多くなっているかを示している。ただし医療費増加比が1より小さい場合は、医療費差額はマイナスとして計算されてしまい、その危険因子があったほうが、むしろ医療費が低くなるものとして計算されてしまう。このような場合は、「危険因子があると医療費が減少する」という仮定をおくのは危険なため、偶然の変動と考えて医療費差額の

計算は行わなかった。

次にその危険因子の存在によって集団全体（この場合は健診受診者）の医療費がどのくらい（％）増加しているかを求めた。これはその危険因子の保有により生じた医療費全体に占める過剰医療費の割合と考えられるため「過剰医療費割合」と名付けた。

$$\text{過剰医療費割合} = \frac{\text{医療費差額} \times \text{危険因子保有者人数}}{\text{医療費総額}} \times 100\%$$

ここで注意が必要なのは、この値は「集団全体の」医療費に対する影響を示す指標であるため、高い医療費増加比を示す危険因子であっても、該当者の人数が少ないと過剰医療費割合は大きくなる。すなわち医療費増加比が大きいことに加えて、その危険因子を持つ人の人数が多くなると過剰医療費割合は大きくなる。医療費適正化計画は、個人ではなく被保険者全体の医療費を考えることになるため、この指標が非常に重要となる。なお医療費差額が計算されない場合（医療費増加比が1以下の場合）は、過剰医療費割合は欠損値として扱った。次に保健指導後の有病率と改善後過剰医療費を示した。保健指導後の有病率は、その危険因子の保健指導前の有病率を100として示しており、何の変化もなければ（有病率が不変であれば）100のままであり、半減すると50となる。ここでは有病率を半減（50%）させた場合の改善後過剰医療費を示した（過剰医療費の半分となる）。

最後に個々の危険因子が集積することによる医療費への影響を検討した。危険因子の累積については、本邦のメタボリックシンドロームの基準に準じて、「肥満」を必須項目とし、総コレステロール血症を除く4項目のうち、危険因子ありの個数を求めて、0個、1個、2個以上の3群にカテゴリ分けして医療費との関連を検討した。ここでも医療費増加比と過剰医療費割合、保健指導後の有病率を半減（50%）させた場合の改善後過剰医療費を求めた。なお特定保健指導は肥満者に実施することとなっており、階層化基準に合わせて「肥満あり」の対象者については、総医療費について、危険因子0個、1個、2個以上のそれぞれの状態について、医療費増加比、過剰医療費割合、改善後過剰医療費に加えて、保健指導での改善が必要な対象者数（現在の有病者数に保健指導後の有病率の減少割合を乗じた人数）を求めた。またそれによる「期待される医療費減少割合（過剰医療費の減少分）」を男女別に示した。ここでは前述のように保健指導後の有病率が50%の場合の医療費減少割合を提示した。

C. 研究結果

図に各危険因子と年間医療費総額（総医療費）の分布を男女別に示した。肥満については図1に示したように、男女とも肥満者においては肥満でない者と比べ、年間医療費総額が高かった。高コレステロール血症を除く脂質異常症（高トリグリセリド血症または低HDLコレステロール血症）については図2に示すとおり、男女ともに脂質異常症のものは

そうでない者に比べて年間医療費総額が若干高い傾向を示した。高血圧については図3に示すとおり、男女とも高血圧である者はそうでない者に比べて年間医療費総額が高い傾向を示した。また高血糖についても同様に、図4に示すとおり、男女ともに高血糖のものが高い傾向を示した。一方で高コレステロール血症については図5に示すとおり、男女ともに高コレステロール血症の者とそうでない者で年間医療費総額に相違がみられなかった。喫煙については図6に示すとおり、男性では喫煙者のほうが非喫煙者に比べて年間医療費総額がやや低い傾向を示した。

図7、8は年間医療費総額について、肥満なし・ありに分けて、危険因子の個数別に総医療費の分布を帯グラフとして示した。男女ともに、肥満の有無にかかわらず、危険因子の数が増えるにしたがって医療費が増える傾向を認めた。この傾向はリスク集積から喫煙を除外した場合も同様であった(図9、10)。

表2(入院医療費)、表3(入院外医療費)、表4(入院外医療費+保険調剤費)、表5(医療費総額)に各危険因子の有無別にみた年間医療費の平均値(算術平均)、標準偏差、最小値、最大値、医療費増加比、医療費差額、過剰医療費割合(%)を示した。医療費は正規分布しないため算術平均と標準偏差に加え、最大値・最小値を示すことで分布の範囲を提示した。また本表の目的である過剰医療費割合を提示するため、実際にかかった医療費の算術平均を使用し計算を行った。その結果、入院医療費で過剰医療費割合が高かったのは、男性の高血糖(20.1%)、女性の高血圧(24.0%)であった。入院外医療費では女性の高血圧(19.9%)、及び男女ともに高血糖の過剰医療費割合が高かった(12.0%と9.2%)。入院外医療費+保険調剤費では、男性の高血糖(17.6%)、女性の高血圧(22.6%)の過剰医療費割合が高かった。医療費総額でみると、男性の高血糖(15.0%)、女性の高血圧(21.2%)の過剰医療費割合が高かった。肥満による過剰医療費は、男性ではないが女性で5.0%であった。保健指導後の有病率が50%減少すると設定したため(保健指導で半分の人危険因子が消失)、改善後過剰医療費割合はこれらの過剰医療費割合の半分で示されている。

表6は医療費総額について、肥満なし・ありに分けて、喫煙を含めた危険因子の個数別に、医療費総額の平均値(算術平均)、標準偏差、最小値、最大値、医療費増加比、医療費差額、過剰医療費割合、改善後過剰医療費割合(保健指導後の有病率の変化を50%に設定)を示した。また特定保健指導の対象者である肥満者については、保健指導後の有病率が50%に減ったとした際、保健指導での改善が必要とされる対象者数、その結果として減少が期待される医療費減少割合を求めた。特定保健指導の対象者の指導後の有病率の減少が50%とすると、保健指導での改善が必要とされる対象者数は3,022人(肥満者の46%)であり、期待される医療費減少割合は、男性で2.5%、女性で5.7%であった。危険因子の個数に喫煙を含めなかった場合では表7に示すように、保健指導での改善が必要とされる対象者数は4,682人(肥満者の45%)であり、期待される医療費減少割合は、男性で3.1%、女性で5.7%となった。

D. 考察

滋賀県下 26 市町の過去の健診データと国保医療費データを突合し、医療費の上昇をもたらしている危険因子について検討した。その結果、本研究における保険者支援としての新しい試みとして、各危険因子による過剰医療費割合（その危険因子の存在によって増加したと考えられる医療費の医療費全体に占める割合）を明らかにした点がある。医療費適正化計画は保険者の責務であるため、個人ではなく、集団（被保険者）全体の医療費上昇要因を明らかにする必要がある。滋賀県 26 市町の統合データでは、高血圧、高血糖を有する者の過剰医療費割合が高かった。一方、肥満による過剰医療費は男女とも 5%以下と低かったが、これは過剰医療費の比較対照群を単純に非肥満群としたためである。メタボリックシンドロームの階層化の基準に沿って、対象者を肥満と危険因子の数によって分類し、「危険因子を伴わない非肥満者」を比較対照群とした場合、「危険因子を伴う肥満」の過剰医療費割合は、男性で 5.1%、女性で 11.3%となり、保健指導で有所見者を半減させた場合、期待される医療費減少割合(%)はこれらの半分となるため、それぞれ 2.5%と 5.7%と考えられた。またそのために保健指導で改善が必要な肥満者の人数は 6,624 人中 3,022 人であった。

本研究では地域健康診断受診者の中で国民健康保険加入者を同定し、解析データを作成した。地域健康診断の受診条件として医療機関受診者・服薬者を除外するなど一定のルールがある場合、対象者は健常者に限定される。この場合、地域住民全体から予想される医療費に比べ、医療費 0 円の対象者が多く過小評価となるおそれがある。本研究の対象者が健常者に限定された可能性は大きく、対象者の集団特性の吟味については更なる検討が必要と思われる。対象者の特性と研究結果の解釈については引き続き検証を行いたい。

表 6、表 7 の数字を用いて危険因子と医療費に関する様々なシミュレーションを行うことが可能である。例えば保健指導後の有病率の減少を 75%に設定すると（保健指導によって有所見者が 25%減少した場合）、期待される医療費減少割合(%)は男性で 3.8%、女性で 8.5%(喫煙情報を危険因子に加えた場合)と考えられた。またそのために保健指導で改善が必要な肥満者の人数は 6,624 人中 1,511 人であった。医療制度改革大綱における政策目標は生活習慣病有病者を 25%減少させることとしているが、このシミュレーションではその効果のある程度予測していると考えられる。この目標達成のために改善しなければならない人数は肥満者全体の 23% (1,511 人) であり、保健指導による改善率を 50%と見積もると、約 3,000 人の対象者に保健指導を行う必要がある。また肥満のみを情報提供レベル、肥満+危険因子 1 個を動機づけ支援レベル、肥満+危険因子 2 個を積極支援レベルの対象者とする、支援レベル別の効果を予測することもできる。例えば動機付け支援レベルの保健指導後の有病率を 85% (15%減少)、積極支援レベルの保健指導後の有病率を 60% (40%減少) とすると、期待される医療費減少割合(%)は男性で 3.3%、女性で 7.8%(喫煙情報を危険因子に加えた場合)と考えられる。なお本解析では標準的な健診・保健指導プログラムの手順に従って、肥満のある者に対する保健指導による医療費適正化効果を求めた

が、実際は非肥満かつ危険因子ありから発生している過剰医療費割合が男性は 8.8%、女性でも 12.5%であることを銘記しておくべきである。特定保健指導以外にもこれらの「やせた危険因子保有者」に対する対策が必要である。

本研究で示した肥満および危険因子集積の医療費への影響について、肥満の有無にかかわらず危険因子の集積にともない医療費が増加する傾向が見られた。年齢構成の影響が未調整であり更なる検討が必要ではあるが、危険因子の医療費への影響を示した点で意義は大きい。また本研究は実際の医療費データを用い、特定健診実施後に予想される医療費への影響を実証的に検証した点で、仮定に基づいて算出された既存の推定値とは根本的に異なる、先駆的かつ公衆衛生行政的な価値を持つものである。平成 20 年度から実施される保険者による医療費分析の先鞭をつけるものであり、この先進性は他の追随を許さないものである。本研究は基本的な集計を終了したが、医療費分析として科学的かつ実質的な面を両立するような統計学的方法論の構築と成果の創出に努めるとともに、保健者が実施する医療費分析のプロトタイプを提示することが今後の課題である。

E. 結論

滋賀県下 26 市町の過去の健診データと国保医療費データを突合し、医療費の上昇をもたらしている危険因子について検討した。その結果、肥満、高血圧、高血糖では危険因子ありの方がなしに比べ、医療費が高い傾向がある一方、コレステロール以外の血清脂質異常、高コレステロール、喫煙では、顕著な差が見られなかった。肥満および危険因子集積の医療費への影響については、肥満の有無にかかわらず危険因子の集積にともない医療費が増加する傾向が見られた。

F. 健康危険情報

総括研究報告にまとめて記入

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 肥満と平均年間医療費(総額)

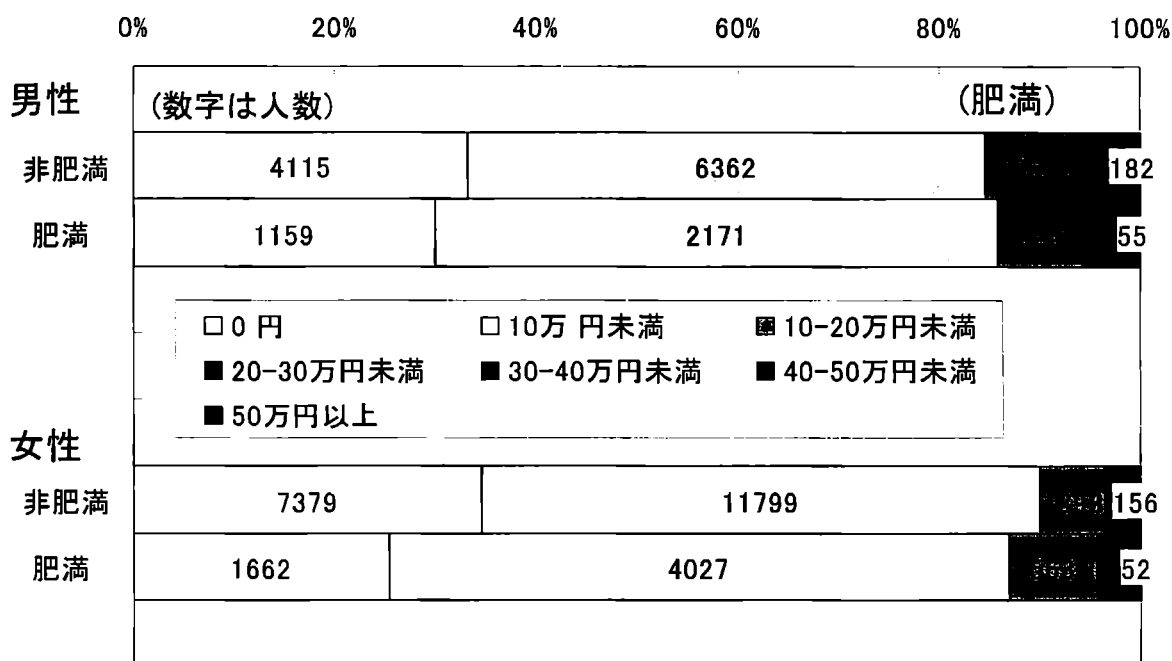


図2 コレステロール以外の血清脂質異常と平均年間医療費(総額)

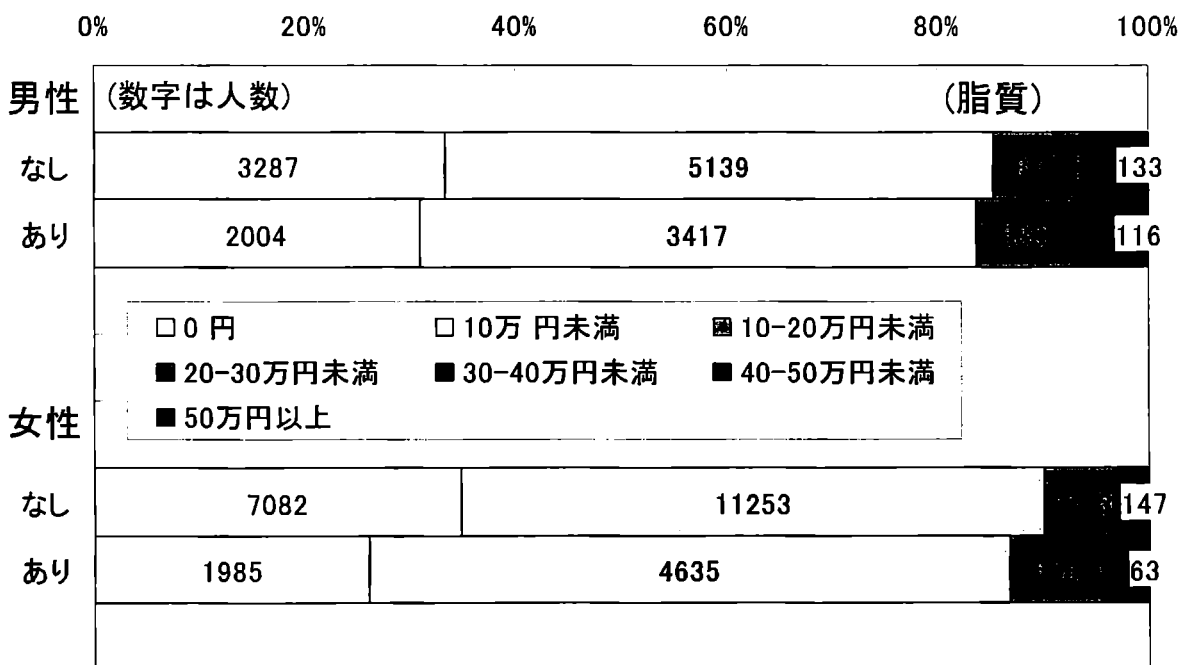


図3 高血圧と平均年間医療費(総額)

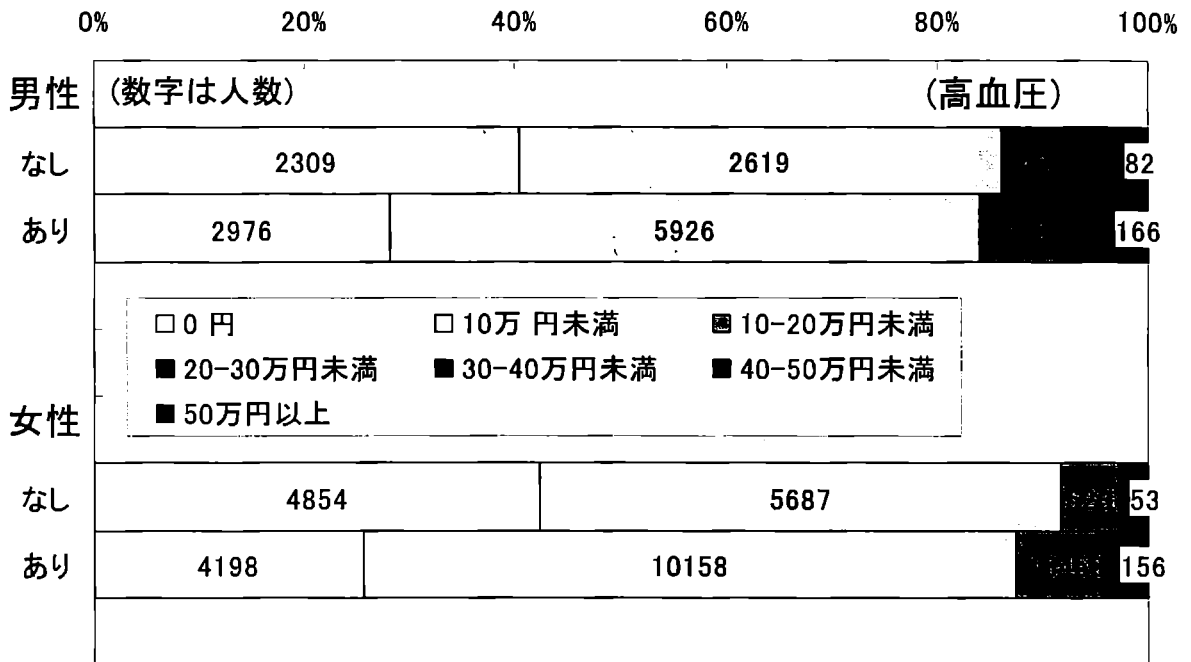


図4 高血糖と平均年間医療費(総額)

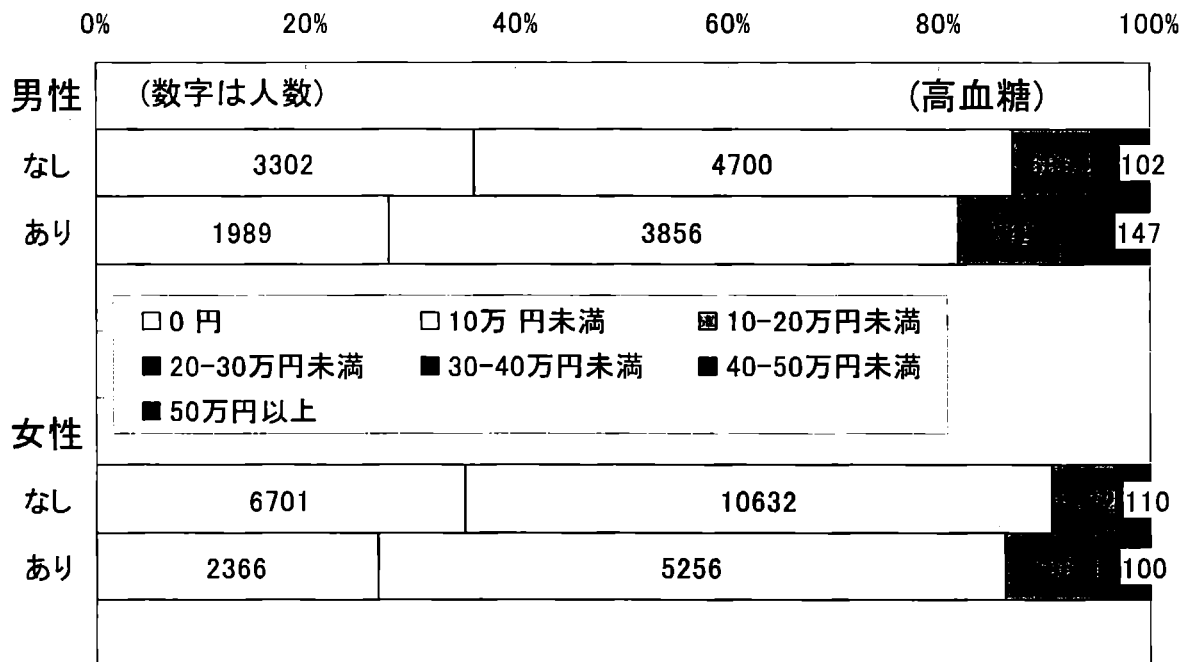


図5 高コレステロールと平均年間医療費(総額)

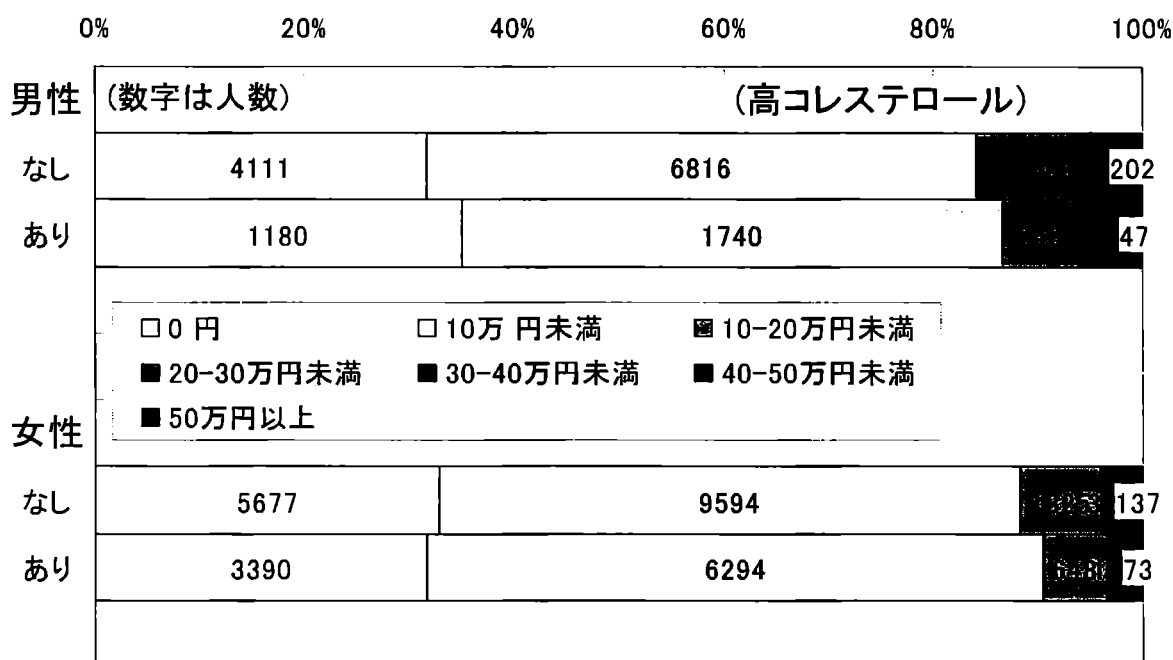


図6 喫煙と平均年間医療費(総額)

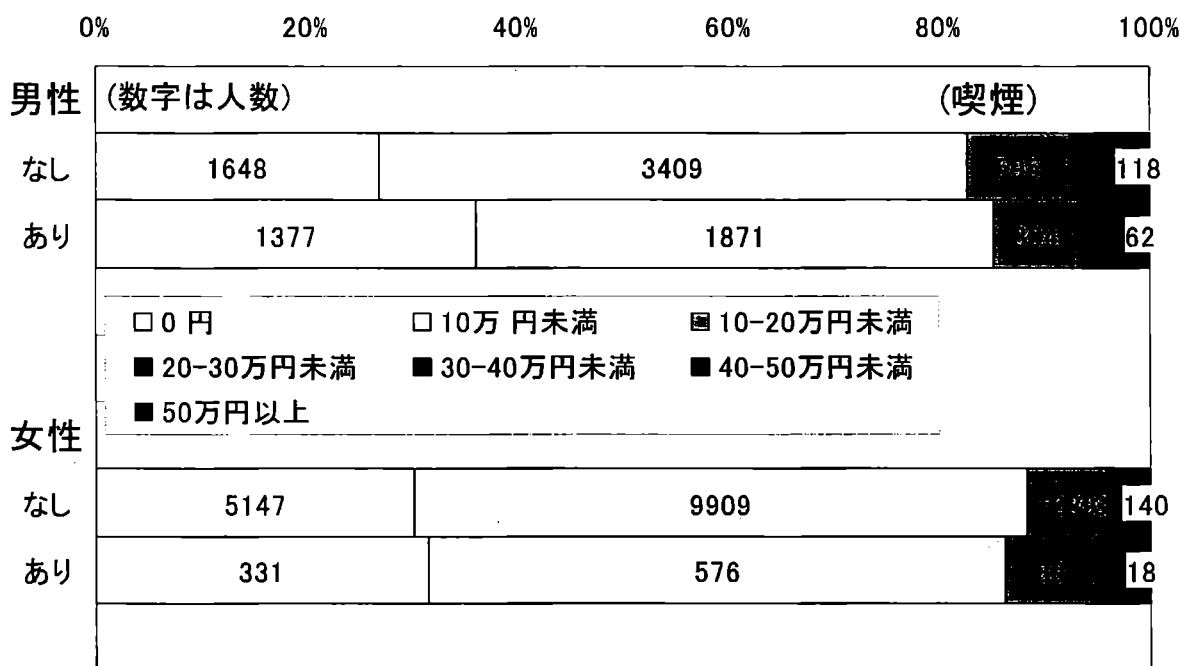
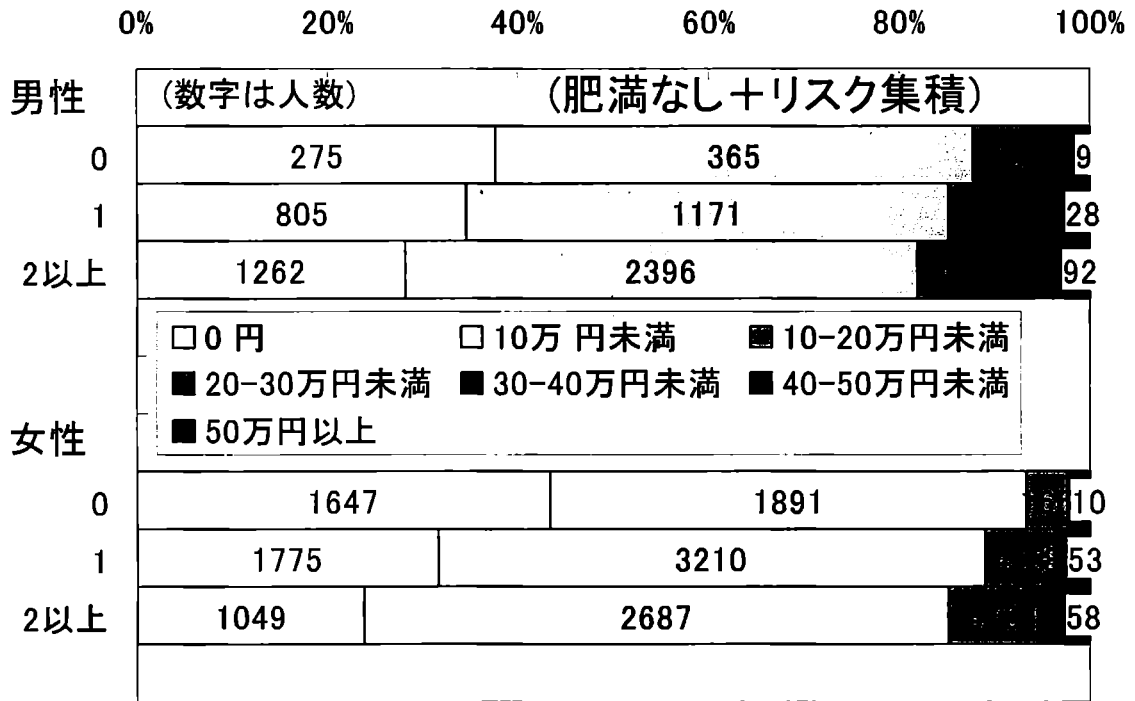
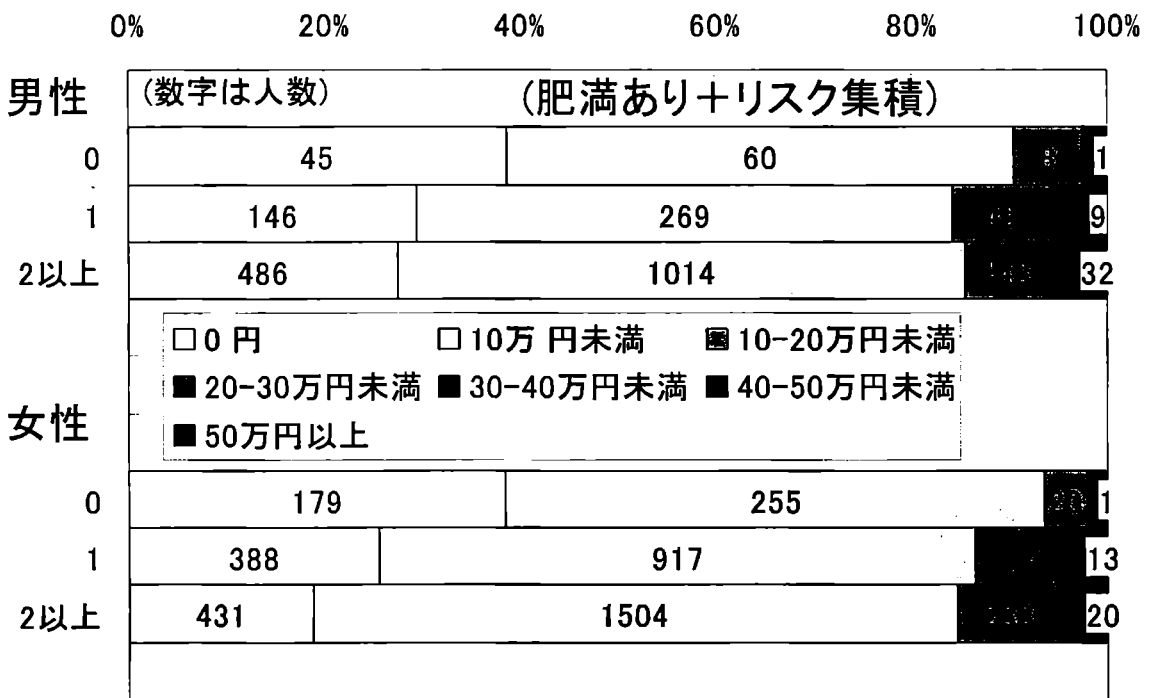


図7 危険因子の集積と平均年間医療費(総額): 肥満なし



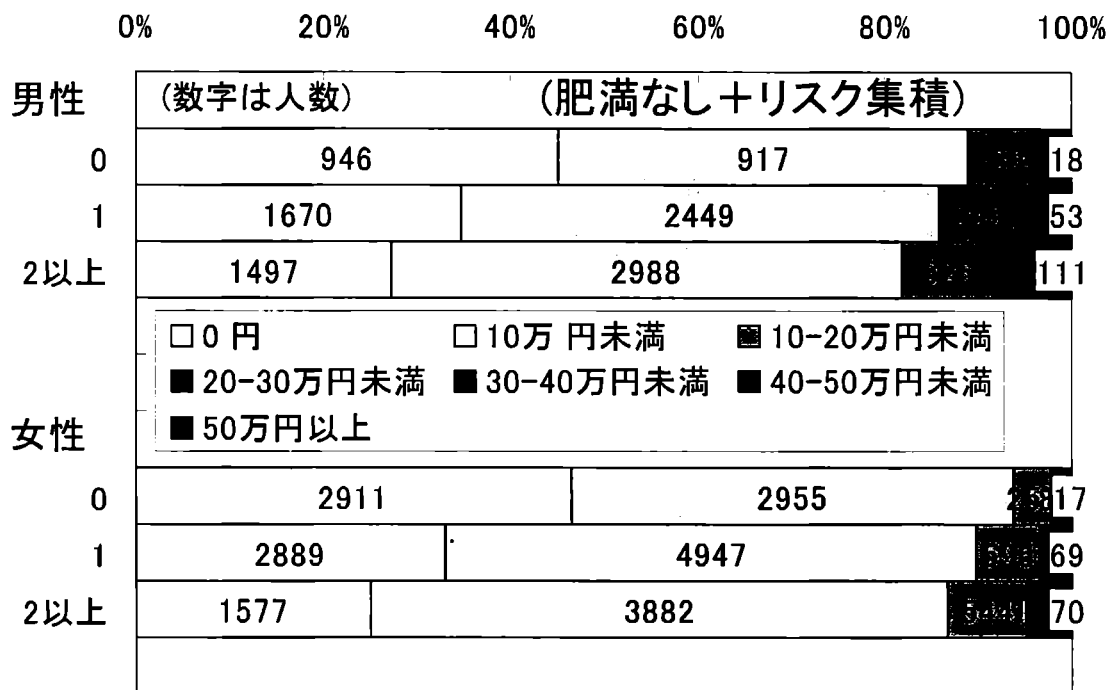
注意点: リスク集積をまとめる際、喫煙情報を含めた

図8 危険因子の集積と平均年間医療費(総額): 肥満群



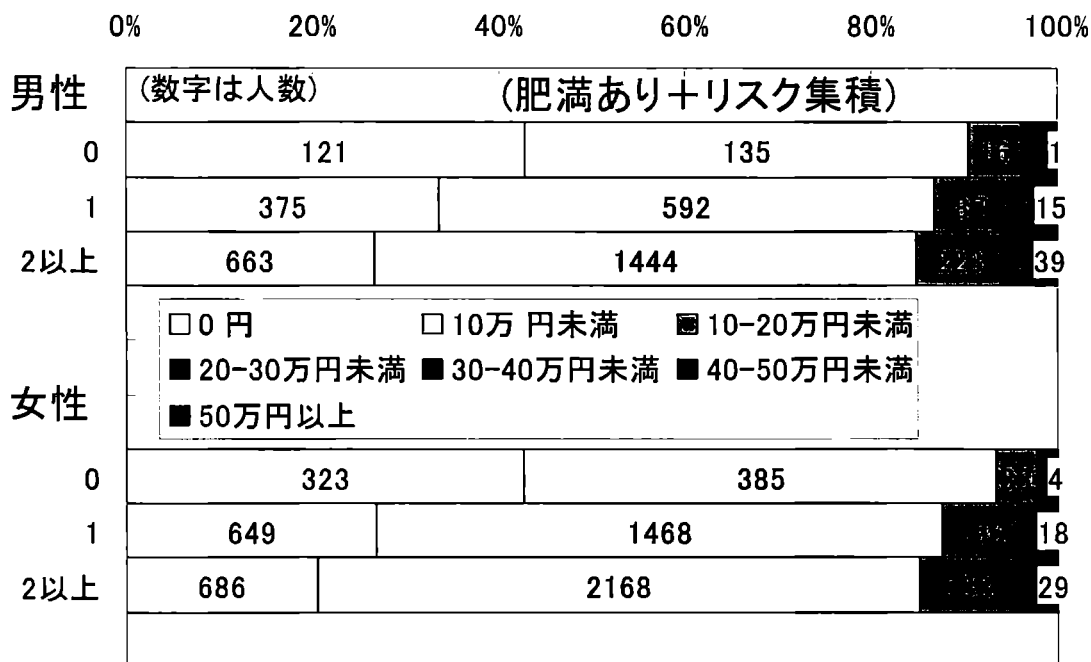
注意点: リスク集積をまとめる際、喫煙情報を含めた

図9 危険因子の集積と平均年間医療費(総額): 肥満なし



注意点: リスク集積の検討では喫煙情報を含めなかった

図10 危険因子の集積と平均年間医療費(総額): 肥満群



注意点: リスク集積の検討では喫煙情報を含めなかった

表1 本研究の対象者

	健診データ		健診・国保データ	
	提供総数	国保マスタで 確認	全数 (国保データあり)	40-75歳
大津市	27,445	15,475	15,475	11,262
彦根市	6,876	6,873	5,001	2,452
長浜市	5,638	2,630	2,630	2,036
近江八幡市	1,849	1,240	803	728
東近江市	6,883	6,526	5,089	3,721
草津市	6,112	6,112	4,881	2,944
守山市	6,631	5,267	4,117	2,340
野洲市	3,191	1,907	1,168	1,095
湖南市	4,048	2,484	1,752	1,256
甲賀市	14,073	8,800	6,726	4,903
高島市	8,628	5,634	4,498	3,504
米原市	3,645	3,369	2,614	1,963
栗東市	2,387	1,844	1,844	1,214
安土町	1,162	783	537	380
日野町	1,810	1,181	817	707
竜王町	1,106	768	484	378
愛荘町	2,387	1,878	1,143	849
豊郷町	1,051	731	552	397
甲良町	1,055	877	491	391
多賀町	1,158	832	560	343
虎姫町	679	491	491	390
湖北町	348	348	272	221
高月町	594	592	328	278
木之本町	1,803	1,359	1,052	667
余呉町	860	725	546	356
西浅井町	1,059	845	579	366
全市町	112,478	79,571	64,450	45,141

表 2 入院医療費

(滋賀県26市町)												
危険因子	性別	対象者	平均値	標準偏差	最小値	最大値	医療費 増加比	医療費 差額(円)	過剰医療費 割合(%)	保健指導後 の有病率 (%)	改善後過剰医 療費割合(%)	
肥満	男性	なし	12,387	25,627	118,486	0	6,459,716					
		あり	3,879	23,443	128,183	0	5,549,420	0.91	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	21,315	14,886	105,338	0	6,251,620					
		あり	6,538	17,120	106,495	0	4,651,002	1.15	2,234	3.4	50	1.7
高コレステロール血症 を除いた脂質異常症	男性	なし	9,873	23,037	91,005	0	1,760,269					
		あり	6,474	29,563	157,710	0	6,459,716	1.28	6,525	10.1	50	5.0
	女性	なし	20,355	14,387	96,513	0	4,902,264					
		あり	7,619	18,377	126,419	0	6,251,620	1.28	3,990	7.0	50	3.5
高血圧	男性	なし	5,724	22,912	97,313	0	1,790,077					
		あり	10,598	27,043	133,236	0	6,459,716	1.18	4,131	10.5	50	5.2
	女性	なし	11,490	11,760	84,060	0	4,651,002					
		あり	16,419	18,064	118,232	0	6,251,620	1.54	6,304	24.0	50	12.0
高血糖	男性	なし	9,196	20,469	85,094	0	1,790,077					
		あり	7,151	32,247	156,797	0	6,459,716	1.58	11,778	20.1	50	10.1
	女性	なし	19,129	13,637	97,724	0	4,902,264					
		あり	8,845	19,447	120,563	0	6,251,620	1.43	5,811	11.9	50	5.9
高コレステロール血症	男性	なし	12,981	26,076	122,277	0	6,459,716					
		あり	3,366	23,868	120,474	0	4,332,171	0.92	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	17,281	16,698	120,198	0	6,251,620					
		あり	10,693	13,495	75,971	0	2,330,308	0.81	0	0.0	50	0.0
喫煙	男性	なし	6,118	28,745	129,061	0	5,549,420					
		あり	3,811	29,771	162,341	0	6,459,716	1.04	1,026	1.4	50	0.7
	女性	なし	17,054	16,929	109,383	0	4,902,264					
		あり	1,051	19,711	93,883	0	1,369,221	1.16	2,782	0.9	50	0.5

注意：医療費差額、過剰医療費割合、保健指導後の有病率、改善後過剰医療費割合は、医療費増加比が1未満のときは計算せず、0とした。

表 3 入院外医療費

(滋賀県26市町)

危険因子	性別		対象者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	医療費 増加比	医療費 差額(P)	過剰医療費 割合(%)	保健指導後 の有病率(%)	改善後過剰医 療費割合(%)
肥満	男性	なし	12,387	28,710	50,570	0	2,382,775					
		あり	3,879	29,340	39,778	0	745,322	1.02	630	0.5	50	0.3
	女性	なし	21,315	24,628	45,219	0	3,811,622					
		あり	6,538	30,662	45,487	0	2,451,741	1.25	6,034	5.4	50	2.7
高コレステロール血症 を除いた脂質異常症	男性	なし	9,873	28,462	47,588	0	2,382,775					
		あり	6,474	30,036	49,946	0	1,727,330	1.06	1,574	2.1	50	1.1
	女性	なし	20,355	24,707	44,609	0	3,811,622					
		あり	7,619	30,046	47,925	0	2,746,193	1.22	5,339	5.6	50	2.8
高血圧	男性	なし	5,724	26,144	57,513	0	2,382,775					
		あり	10,598	30,627	42,801	0	973,917	1.17	4,483	10.0	50	5.0
	女性	なし	11,490	20,935	50,887	0	3,811,622					
		あり	16,419	29,781	41,144	0	2,746,193	1.42	8,846	19.9	50	10.0
高血糖	男性	なし	9,196	25,589	44,706	0	2,382,775					
		あり	7,151	33,582	52,728	0	1,727,330	1.31	7,994	12.0	50	6.0
	女性	なし	19,129	23,759	34,996	0	2,451,741					
		あり	8,845	31,357	62,352	0	3,811,622	1.32	7,599	9.2	50	4.6
高コレステロール血症	男性	なし	12,981	29,883	50,317	0	2,382,775					
		あり	3,366	26,009	40,834	0	754,703	0.87	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	17,281	27,158	52,683	0	3,811,622					
		あり	10,693	24,550	30,815	0	949,650	0.90	0	0.0	50	0.0
喫煙	男性	なし	6,118	33,521	52,928	0	1,727,330					
		あり	3,811	26,479	54,389	0	2,382,775	0.79	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	17,054	27,410	49,363	0	3,811,622					
		あり	1,051	27,632	40,052	0	507,074	1.01	222	0.0	50	0.0

注意：医療費差額、過剰医療費割合、保健指導後の有病率、改善後過剰医療費割合は、医療費増加比が1未満のときは計算せず、0とした。

表 4 入院外医療費＋保険調剤費

(滋賀県26市町)

危険因子	性別	対象者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	医療費 増加比	医療費 差額(FI)	過剰医療費 割合(%)	保健指導後 の有病率(%)	改善後過剰医 療費割合(%)
肥満	男性	なし	12,387	33,322	121,483	0	6,459,716				
		あり	3,879	31,570	131,892	0	5,551,494	0.95	0	0.0	50
	女性	なし	21,315	21,604	107,578	0	6,251,620				
		あり	6,538	25,850	114,171	0	5,399,536	1.20	4,246	4.4	50
高コレステロール血症を 除いた脂質異常症	男性	なし	9,873	30,577	95,032	0	1,760,269				
		あり	6,474	37,940	160,534	0	6,459,716	1.24	7,363	8.7	50
	女性	なし	20,355	21,136	100,911	0	5,399,536				
		あり	7,619	26,830	128,324	0	6,251,620	1.27	5,694	6.8	50
高血圧	男性	なし	5,724	30,275	103,195	0	1,829,187				
		あり	10,598	35,159	135,504	0	6,459,716	1.16	4,884	9.5	50
	女性	なし	11,490	17,560	90,010	0	5,399,536				
		あり	16,419	26,270	120,599	0	6,251,620	1.50	8,710	22.6	50
高血糖	男性	なし	9,196	27,608	89,124	0	1,829,187				
		あり	7,151	41,061	159,729	0	6,459,716	1.49	13,453	17.6	50
	女性	なし	19,129	20,240	101,921	0	5,399,536				
		あり	8,845	27,979	123,014	0	6,251,620	1.38	7,739	10.8	50
高コレステロール血症	男性	なし	12,981	34,070	125,704	0	6,459,716				
		あり	3,366	31,266	123,181	0	4,335,480	0.92	0	0.0	50
	女性	なし	17,281	24,242	124,273	0	6,251,620				
		あり	10,693	20,173	78,516	0	2,349,143	0.83	0	0.0	50
喫煙	男性	なし	6,118	38,086	133,639	0	5,551,494				
		あり	3,811	36,968	164,033	0	6,459,716	0.97	0	0.0	50
	女性	なし	17,054	24,705	111,781	0	5,003,316				
		あり	1,051	28,932	98,963	0	1,369,221	1.17	4,227	1.0	50

注意：医療費差額、過剰医療費割合、保健指導後の有病率、改善後過剰医療費割合は、医療費増加比が1未満のときは計算せず、0とした。

表 5 医療費総額

(滋賀県26市町)												
危険因子	性別		対象者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	医療費 増加比	医療費 差額(P)	過剰医療費 割合(%)	保健指導後 の有病率(%)	改善後過剰医 療費割合(%)
肥満	男性	なし	12,387	62,032	139,597	0	6,529,652					
		あり	3,879	60,910	146,398	0	5,873,738	0.98	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	21,315	46,232	123,364	0	6,251,620					
		あり	6,538	56,512	142,539	0	7,851,277	1.22	10,280	5.0	50	2.5
高コレステロール血症 を除いた脂質異常症	男性	なし	9,873	59,039	115,909	0	2,382,775					
		あり	6,474	67,976	175,676	0	6,529,652	1.15	8,937	5.7	50	2.8
	女性	なし	20,355	45,843	121,549	0	7,851,277					
		あり	7,619	56,876	144,296	0	6,251,620	1.24	11,033	6.2	50	3.1
高血圧	男性	なし	5,724	56,419	128,065	0	2,382,775					
		あり	10,598	65,786	149,793	0	6,529,652	1.17	9,367	9.7	50	4.9
	女性	なし	11,490	38,495	119,552	0	7,851,277					
		あり	16,419	56,051	133,592	0	6,251,620	1.46	17,556	21.2	50	10.6
高血糖	男性	なし	9,196	53,197	107,219	0	2,382,775					
		あり	7,151	74,643	177,456	0	6,529,652	1.40	21,446	15.0	50	7.5
	女性	なし	19,129	43,998	118,422	0	7,851,277					
		あり	8,845	59,336	146,703	0	6,251,620	1.35	15,338	9.9	50	5.0
高コレステロール血症	男性	なし	12,981	63,953	144,417	0	6,529,652					
		あり	3,366	57,275	135,606	0	4,390,565	0.90	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	17,281	51,400	146,891	0	7,851,277					
		あり	10,693	44,723	90,133	0	2,379,448	0.87	0	0.0	50	0.0
喫煙	男性	なし	6,118	71,607	154,610	0	5,873,738					
		あり	3,811	63,447	179,054	0	6,529,652	0.89	0	0.0	50	0.0
	女性	なし	17,054	52,115	129,722	0	5,152,460					
		あり	1,051	56,564	116,103	0	1,481,692	1.09	4,449	0.5	50	0.2

注意：医療費差額、過剰医療費割合、保健指導後の有病率、改善後過剰医療費割合は、医療費増加比が1未満のときは計算せず、0とした。

表 6 肥満および危険因子の集積と医療費との関連(危険因子に喫煙を含める)

(滋賀県26市町)

分類	肥満	性別	危険因子	対象者数 (人)	平均値	標準偏差	最小値	最大値	医療費 増加比	医療費差額 (円)	過剰医療費 割合(%)	保健指導後 の有病率(%)	改善後過剰 医療費(%)	保健指導での 改善が必要な 対象者数(人)	期待される医 療費減少割合 (%)
入院医療費	なし	男性	0	730	20,249	86,778	0	1,134,248							
			1	2,321	22,243	91,690	0	1,790,077	1.10	1,994	1.6	50	0.8		
			2以上	4,471	33,793	162,057	0	6,459,716	1.67	13,544	21.5	50	10.8		
		女性	0	3,796	8,953	59,073	0	1,990,019							
			1	5,610	18,292	135,499	0	4,902,264	2.04	9,339	17.1	50	8.5		
			2以上	4,385	21,493	112,734	0	3,282,960	2.40	12,540	17.9	50	9.0		
	あり	男性	0	116	14,381	63,670	0	465,640	0.71	0					
			1	493	25,577	97,122	0	1,045,511	1.26	5,328	0.9	50	0.5		
			2以上	1,756	28,112	169,218	0	5,549,420	1.39	7,863	4.9	50	2.5		
		女性	0	464	7,323	39,175	0	490,971	0.82	0					
			1	1,510	19,787	93,050	0	1,382,756	2.21	10,834	5.3	50	2.7		
			2以上	2,285	18,566	107,343	0	3,768,690	2.07	9,613	7.2	50	3.6		
入院外医療費	なし	男性	0	730	24,928	33,082	0	371,770							
			1	2,321	29,923	66,478	0	2,382,775	1.20	4,995	3.8	50	1.9		
			2以上	4,471	31,967	52,960	0	1,727,330	1.28	7,039	10.4	50	5.2		
		女性	0	3,796	18,979	27,861	0	683,618							
			1	5,610	25,722	59,392	0	3,811,622	1.36	6,743	7.7	50	3.8		
			2以上	4,385	32,291	56,054	0	2,746,193	1.70	13,312	11.9	50	5.9		
	あり	男性	0	116	21,696	24,024	0	119,417	0.87	0					
			1	493	30,460	37,515	0	398,895	1.22	5,532	0.9	50	0.5		
			2以上	1,756	30,393	40,962	0	745,322	1.22	5,465	3.2	50	1.6		
		女性	0	464	21,171	33,996	0	419,929	1.12	2,193					
			1	1,510	30,023	34,135	0	640,892	1.58	11,044	3.4	50	1.7		
			2以上	2,285	34,545	37,096	0	507,074	1.82	15,567	7.2	50	3.6		
入院外医療費+保 険調剤費	なし	男性	0	730	27,263	90,795	0	1,188,352	-						
			1	2,321	30,346	96,914	0	1,829,187	1.11	3,083	2.0	50	1.0		
			2以上	4,471	42,351	164,214	0	6,459,716	1.55	15,088	18.5	50	9.3		
		女性	0	3,796	14,092	61,343	0	1,994,015	-						
			1	5,610	25,816	138,046	0	5,003,316	1.83	11,724	14.7	50	7.3		
			2以上	4,385	30,769	115,356	0	3,284,960	2.18	16,677	16.3	50	8.2		
	あり	男性	0	116	19,108	65,049	0	465,640	0.70	0					
			1	493	36,054	115,560	0	1,679,890	1.32	8,790	1.2	50	0.6		
			2以上	1,756	36,854	170,799	0	5,551,494	1.35	9,591	4.6	50	2.3		
		女性	0	464	13,893	44,209	0	490,971	0.99	0					
			1	1,510	28,179	95,415	0	1,382,756	2.00	14,088	4.8	50	2.4		
			2以上	2,285	28,706	109,705	0	3,768,690	2.04	14,614	7.5	50	3.7		
医療費総額	なし	男性	0	730	52,191	107,268	0	1,272,981	-						
			1	2,321	60,269	130,339	0	2,382,775	1.15	8,077	2.8	50	1.4		
			2以上	4,471	74,318	179,445	0	6,529,652	1.42	22,127	14.9	50	7.4		
		女性	0	3,796	33,070	72,388	0	2,049,250	-						
			1	5,610	51,537	157,891	0	5,152,460	1.56	18,467	11.0	50	5.5		
			2以上	4,385	63,060	138,494	0	3,801,887	1.91	29,989	14.0	50	7.0		
	あり	男性	0	116	40,804	75,718	0	544,343	0.78	0					
			1	493	66,514	131,342	0	1,799,157	1.27	14,323	1.1	65	0.9	73.95	0.2
			2以上	1,756	67,247	185,453	0	5,873,738	1.29	15,056	4.0	60	2.4	702.4	1.6
		女性	0	464	35,064	59,660	0	557,075	1.06	1,994					
			1	1,510	58,202	107,641	0	1,452,821	1.76	25,132	4.0	85	3.4	226.5	0.6
			2以上	2,285	63,251	121,321	0	3,814,162	1.91	30,181	7.3	60	4.4	914	2.9
保健指導での改善が必要な対象者数				肥満者	6,624	人							1917	人	
その肥満者に占める割合													29	%	
期待される医療費減少割合(%)				男性											1.7
				女性										3.5	

注意：医療費差額、過剰医療費割合、保健指導後の有病率、改善後過剰医療費割合は、医療費増加比が1未満のときは計算せず、0とした。

表 7 肥満および危険因子の集積と医療費との関連(危険因子に喫煙を含めない)

(滋賀県26市町)

分類	肥満	性別	危険因子	対象者数 (人)	平均値	標準偏差	最小値	最大値	医療費 増加比	医療費差額 (円)	過剰医療費 割合(%)	保健指導後 の有病率(%)	改善後過剰 医療費(%)	保健指導での 改善が必要な 対象者数(人)	期待される医 療費減少割合 (%)	
入院医療費	なし	男性	0	2,096	16,575	71,914	0	1,134,248								
			1	4,800	22,551	93,897	0	1,790,077	1.36	5,976	7.0	50	3.5			
			2以上	5,480	31,795	148,158	0	6,459,716	1.92	15,220	20.4	50	10.2			
		女性	0	6,260	8,619	53,885	0	1,990,019								
			1	8,732	15,817	114,496	0	4,902,264	1.84	7,198	14.7	50	7.3			
			2以上	6,303	19,821	128,116	0	6,251,620	2.30	11,202	16.5	50	8.2			
	あり	男性	0	283	14,307	54,592	0	465,640	0.86	0						
			1	1,114	20,930	87,354	0	1,049,143	1.26	4,355	1.2	50	0.6			
			2以上	2,482	25,613	147,999	0	5,549,420	1.55	9,038	5.5	50	2.7			
		女性	0	758	15,307	176,314	0	4,651,002	1.78	6,688						
			1	2,418	17,068	86,742	0	1,382,756	1.98	8,449	4.8	50	2.4			
			2以上	3,350	17,434	97,762	0	3,768,690	2.02	8,815	6.9	50	3.4			
入院外医療費	なし	男性	0	2,096	22,575	61,271	0	2,382,775								
			1	4,800	26,415	39,901	0	1,184,998	1.17	3,840	3.9	50	2.0			
			2以上	5,480	33,061	53,961	0	1,727,330	1.46	10,486	12.2	50	6.1			
		女性	0	6,260	17,644	26,121	0	683,618								
			1	8,732	24,998	50,479	0	3,811,622	1.42	7,354	8.9	50	4.4			
			2以上	6,303	31,007	51,135	0	2,746,193	1.76	13,363	11.6	50	5.8			
	あり	男性	0	283	20,868	26,802	0	192,620	0.92	0						
			1	1,114	27,254	39,853	0	644,695	1.21	4,679	1.1	50	0.6			
			2以上	2,482	31,242	40,807	0	745,322	1.38	8,667	1.6	50	2.3			
		女性	0	758	22,799	93,291	0	2,151,711	1.29	5,155						
			1	2,418	29,083	32,720	0	640,892	1.65	11,439	3.8	50	1.9			
			2以上	3,350	33,552	35,617	0	507,074	1.90	15,908	7.4	50	3.7			
入院外医療費+保 険調剤費	なし	男性	0	2,096	22,576	74,989	0	1,188,352	-							
			1	4,800	29,936	97,978	0	1,829,187	1.33	7,360	6.6	50	3.3			
			2以上	5,480	40,404	150,624	0	6,459,716	1.79	17,828	18.3	50	9.1			
		女性	0	6,260	13,365	56,294	0	1,994,015	-							
			1	8,732	22,814	117,205	0	5,003,316	1.71	9,449	13.1	50	6.6			
			2以上	6,303	28,118	129,792	0	6,251,620	2.10	14,753	14.8	50	7.4			
	あり	男性	0	283	18,794	56,192	0	465,640	0.93	0						
			1	1,114	28,950	96,067	0	1,679,890	1.28	6,374	1.3	50	0.7			
			2以上	2,482	34,203	149,962	0	5,551,494	1.51	11,627	5.4	50	2.7			
		女性	0	758	22,213	203,178	0	5,399,536	1.66	8,848						
			1	2,418	24,945	88,883	0	1,382,756	1.87	11,581	4.5	50	2.2			
			2以上	3,350	27,208	101,367	0	3,768,690	2.04	13,843	7.4	50	3.7			
医療費総額	なし	男性	0	2,096	45,151	103,541	0	2,382,775	-							
			1	4,800	56,351	115,674	0	2,221,531	1.25	11,200	5.4	50	2.7			
			2以上	5,480	73,465	167,183	0	6,529,652	1.63	28,313	15.5	50	7.7			
		女性	0	6,260	31,009	67,144	0	2,049,250	-							
			1	8,732	47,811	134,457	0	5,152,460	1.54	16,803	10.8	50	5.4			
			2以上	6,303	59,124	146,766	0	6,251,620	1.91	28,115	13.1	50	6.6			
	あり	男性	0	283	39,662	69,243	0	544,343	0.88	0						
			1	1,114	56,205	114,373	0	1,799,157	1.24	11,054	1.2	50	0.6	557	0.6	
			2以上	2,482	65,445	164,333	0	5,873,798	1.45	20,294	5.0	50	2.5	1241	2.5	
		女性	0	758	45,012	291,619	0	7,851,277	1.45	14,003						
			1	2,418	54,028	100,573	0	1,452,821	1.74	23,019	4.1	50	2.1	1299	2.1	
			2以上	3,350	60,759	113,691	0	3,814,162	1.96	29,751	7.4	50	3.7	1675	3.7	
保健指導での改善が必要な対象者数				肥満者	10,405	人中							4682	人		
その肥満者に占める割合														45	%	
期待される医療費減少割合(%)				男性											3.1	%
				女性											5.7	%

注意：医療費差額、過剰医療費割合、保健指導後の有病率、改善後過剰医療費割合は、医療費増加比が1未満のときは計算せず、0とした。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
岡村智教	レセプト情報を用いた医療費の分析の実際		保健事業担当者のための医療費分析入門	社会保険研究所	東京	2007	37-68
岡山明	医療費分析を活用したこれからの保健事業・保健事業評価のための医療費分析・課題抽出のための疫学基礎		保健事業担当者のための医療費分析入門	社会保険研究所	東京	2007	7-14・89-113・153-168
斎藤重幸	わが国における高血圧合併症の疫学	島本和明	新目でみる循環器シリーズ 高血圧	メディカルレビュー社	東京	2006	19-29
斎藤重幸、浦信行	端野・壮瞥町研究	戸部一之	メタボリックシンドローム REVISIT	医歯薬出版株式会社	東京	2006	75-77
斎藤重幸、島本和明	端野・壮瞥町研究	熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一	高血圧ナビゲーター（第2版）	メディカルレビュー社	東京	2008	46-47
内藤真理子、中山健夫	健康政策への応用	青山英康（監修）、川上憲人、甲田茂樹	今日の疫学 第2版	医学書院	東京	2005	342-356
中山健夫（分担翻訳）	ミュア・グレイ著、根拠に基づく保健医療	津谷喜一郎・高原亮治 監訳		エルセビア・ジャパン	東京	2005	331-341
中山健夫	社会における疫学：研究倫理指針の策定過程から	川上憲人、小林廉毅、橋本英樹	社会格差と健康	東大出版会	東京	2006	215-233
日高秀樹	健診成績の医療費に及ぼす影響		保健事業担当者のための医療費分析入門	社会保険研究所	東京	2007	69-88

雑誌（英文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年	要約記載頁
Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Rondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group	Body mass index and Mortality Form Cardiovascular Disease among Japanese Men and Women: the JACC study	Stroke.	36	1377-1382	2005	131

Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Fujino Y, Mizoue T, Yoshimura T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group	The relationships between interest for and participation in health screening and risk of mortality: The Japan Collaborative Cohort Study	Prev Med.	41	767-771	2005	131
Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Kondo T, Mizoue T, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group	Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women the JACC Study	Journal of Internal Medicine.	259	285-295	2006	132
Noda H, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y. Tamakoshi A; JACC Study Group	Walking and Sports participation and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke	J Am Coll Cardiol.	46(9)	1761-1767	2005	133
Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A	Smoking Cessation and Mortality from Cardiovascular disease among Japanese Men and Women: the JACC Study	Am J Epidemiol.	161	170-179	2005	133
Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A and JACC Study Group	Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study	Stroke.	37	20-26	2006	134
Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study.	J Epidemiol.	16(5)	177-184	2006	135
Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study.	Atherosclerosis.	194(2)	415-20	2007	136
Noda H, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A.	Smoking status, sports participation and mortality from coronary heart disease.	Heart.	[Epub ahead of print]		2007	136

Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A; JACC study group.	A prospective cohort study of perceived noise exposure at work and cerebrovascular diseases among male workers in Japan.	J Occup Health.	49(5)	382-388	2007	138
Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Fujino Y, Mizoue T, Yoshimura T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study.	BMC Public Health.	7(147)	73	2007	137
Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y	Use of 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for predicting stroke using self-measured blood pressure at home: the Ohasama study	Eur Heart J.	26	2026-2031	2005	138
Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Tsuji I, Imai Y	White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study	Arch Intern Med.	165	1541-1546	2005	139
Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y	Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study.	Hypertension.	45(2)	240-245	2005	—
Hashimoto J, Watabe D, Kimura A, Takahashi H, Ohkubo T, Totsune K, Imai Y.	Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse-wave velocity: the Ohasama study.	Am J Hypertens.	18(4 Pt 1)	477-485	2005	—
Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.	Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study.	J Am Coll Cardiol.	2;46(3)	508-515	2005	—
Yamaguchi J, Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Ohmori K, Hashimoto J, Hoshi H, Satoh H, Tsuji I, Imai Y.	Factors affecting home-measured resting heart rate in the general population: the Ohasama study.	Am J Hypertens.	Sep;18(9 Pt 1)	1218-1225	2005	—

Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.	Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study.	Hypertension.	47 (2)	149-154	2006	—
Funahashi J, Ohkubo T, Fukunaga H, Kikuya M, Takada N, Asayama K, Metoki H, Obara T, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Kobayashi M, Imai Y.	The economic impact of the introduction of home blood pressure measurement for the diagnosis and treatment of hypertension.	Blood Press Monit.	11 (5)	257-267	2006	—
Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y.	Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study.	Hypertension.	48 (5)	877-882	2006	—
Hozawa A, Ohkubo T, Obara T, Metoki H, Kikuya M, Asayama K, Totsune K, Hashimoto J, Hoshi H, Arai Y, Satoh H, Hosokawa T, Imai Y.	Introversion associated with large differences between screening blood pressure and home blood pressure measurement: The Ohasama study.	J Hypertens.	24 (11)	2183-2189	2006	—
Watabe D, Hashimoto J, Hatanaka R, Hanazawa T, Ohba H, Ohkubo T, Kikuya M, Totsune K, Imai Y.	Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and arterial stiffness: the Ohasama study.	Am J Hypertens.	19 (12)	1199-1205	2006	—
Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A, Hirose T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.	Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study.	Journal of Hypertension.	24	1841-1848	2006	140
Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, Hara A, Hirose T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y.	Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study.	Hypertension.	48	737-743	2006	141

Sato A, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, et al.	Optimal cutoff point of waist circumference and use of home blood pressure as a definition of metabolic syndrome: the Ohasama study.	American Journal of Hypertension.		in press	2008	—
Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Ito S, Imai Y.	Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a Japanese general population: The Ohasama study.	Nephrology Dialysis Transplantation.	22	1910-1915	2007	143
Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hashimoto T, Harasawa T, Aono Y, Otani H, Tanaka K, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.	Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study.	Journal of Hypertension.	25	321-327	2007	—
Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Hara A, Inoue R, Obara T, Hirose T, Hatanaka R, Hozawa A, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y.	Incorporating self blood pressure measurements at home in the guideline— from the Ohasama study.	Blood Pressure Monitoring.	12	407-409	2007	—
Aono Y, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Kondo T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Shintani Y, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Izumi S, Imai Y.	Plasma Fibrinogen, Ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions. The Ohasama Study.	Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology .	27	963-968	2007	—
Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, Obara T, Inoue R, Li Y, Dolan E, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Wang JG, O'Brien E, Imai Y.	Ambulatory arterial stiffness index and 24-Hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan.	Stroke.	38	1161-1166	2007	—

Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Inoue R, Obara T, Aono Y, Hashimoto T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.	Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study.	Journal of Hypertension.	25	1704-1710	2007	—
Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hirose T, Hara A, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y.	Stroke risk in systolic and combined systolic and diastolic hypertension determined using ambulatory blood pressure: the Ohasama study.	American Journal of Hypertension.	20	1125-1131	2007	—
Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H	Impact of hypertension on medical economics: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan	Hypertens Res.	28(11)	859-864	2005	144
Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H	The value of combining serum alanine aminotransferase levels and body mass index to predict mortality and medical costs: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan	J Epidemiol.	16(1)	15-20	2006	145
Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations.	Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan	Hypertension.	24(11)	2305-2309	2006	147
Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; for the Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations.	Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan.	Public Health.	121(3)	174-176	2007	148

Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; The Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations.	Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures.	Circ J.	71	807-813	2007	149
Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations.	Medical costs of obese Japanese: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan.	Eur J Public Health.	17	424-429	2007	150
Yoshihiro Kokubo, Yasunao Yoshimasa, Hitonobu Tomoike, Katsuyuki Kawanishi, Yasushi Kotani, Hiroko Ueda, Mikiko Kasahara, Mikiko Kojima, Keiko Yamaguchi, Mayumi Yoshimura, and Akira Okayama	Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanese General Population: the Suita Cohort Study	Journal of Hypertension.	24 supplement	64	2006	—
Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M	Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama Study	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.	76	368-372	2005	—
Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Tanaka K, Kato I, Shirota T, Iida M	Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study	Diabetes Care.	28	789-794	2005	—
Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Iwase M, Iida M	Relationship between C-reactive protein and glucose levels in community-dwelling subjects without diabetes: the Hisayama Study	Diabetes Care.	28	1211-1213	2005	—

Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T	The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study	Invest. Ophthalmol. Vis. Sic.	46	907-1910	2005	—
Tanaka K, Kiyohara Y, Kubo M, Matsumoto T, Tanizaki Y, Okubo K, Ninomiya T, Oishi Y, Shikata K, Iida M	Secular trends in the incidence, mortality, and survival rate of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study	Cancer Causes Control.	16	573-578	2005	—
Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y	Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese Women: the Hisayama Study	J. Periodont. Res.	40	346-353	2005	—
Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M	Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study	Kidney Int.	68	228-236	2005	151
Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M	Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study	Diabetes Care.	28	2497-2500	2005	152
Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y	Relationship between drinking and periodontitis: the Hisayama Study	J Periodontol.	76	1534-1541	2005	—
Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Iida M.	Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population.	Neurology.	66	1539-1544	2006	153
Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y.	A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C η) increases the risk of cerebral infarction.	Nat Genet.	39	212-217	2007	154

Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y.	Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study.	J Am Soc Nephrol.	18	2135-2142	2007	156
Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuryuya K, Iida M, Kiyohara Y.	Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Stroke.	38	2063-2069	2007	157
Hakoda M, Kasagi F, Kusunoki Y, Matsuura S, Hayashi T, Kyoizumi S, Akahoshi M, Suzuki G, Kodama K, Fujiwara S.	Levels of antibodies to microorganisms implicated in atherosclerosis and of C-reactive protein among atomic bomb survivors.	Radiat Res.	166	360-366	2006	159
Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G.	Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study.	Int J Radiat Biol.	81(11)	821-856	2005	160
Nakanishi A, Yamada M, Hattori N, Suzuki G	Relationship between HbA _{1c} and mortality in a Japanese population	Diabetologia.	48	230-234	2005	158
Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F	Serum Uric Acid Concentration as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality: A Longterm Cohort Study of Atomic Bomb Survivors	J Rheumatology.	32	906-912	2005	158
Hideo Sasaki, Fumiyoshi Kasagi, Michiko Yamada, Shoichiro Fujita.	Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons.	The American Journal of Medicine.	120	337-342	2007	160
Ohonishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Takeuchi H, Isobe T, Katoh N, Chiba Y, Fujiwara T, Akasaka H, Shimamoto K.	Incidence of insulin resistance in obese subjects in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study.	Diabetes, Obesity and Metabolism.	7	83-87	2005	—
Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Ohata J, Takeuchi H, Katoh N, Chiba Y, Fujiwara T, Akasaka H, Shimamoto K.	Relation of hypertension and glucose tolerance impairment in elderly people to the development of arteriosclerosis: Investigation using pulse wave velocity.	Geriatric and Gerontology International.	5	10-16	2005	—

Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Isobe T, Chiba Y, Miura T, Shimamoto K	Development and Progression of Atherosclerotic Disease in Relation to Insulin Resistance and Hyperinsulinemia	Hypertens Res.	28	665-670	2005	161
Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K	Metabolic Syndrome and Cardiac Disease in Japanese Men: Applicability of the Concept of Metabolic Syndrome Defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III To Japanese Men-The Tanno and Sobetsu Study	Hypertens Res.	28	203-208	2005	161
Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K	Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study	Eur J Endocrinol.	153(1)	91-98	2005	162
Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.	Joint Effects of Systolic Blood Pressure and Serum Cholesterol on Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region.	Circulation.	112	3384-3390	2005	—
Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chibai Y, Akasakai H, Nakamura Y, Shimamoto K.	Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study: response to Oda.	Diabetes Care.	29(5)	1128-1129	2006	162
Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Fu Y, Takagi S, Ohnishi H, Rakugi H, Ura N, Shimamoto K, Ogiwara T.	Effects of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms on Insulin Resistance in a Japanese General Population: The Tanno-Sobetsu Study	Hypertens Res.	29(12)	961-967	2006	163
Isobe T, Saitoh S, Ohnishi H, Shimamoto K.	Relationship between serum adiponectin levels and metabolic syndrome diagnosed by using the new criteria for metabolic syndrome for Japanese :The Tanno and Sobetsu Study	Medical Hypotheses and Research.	3	751-760	2006	164

Ohonishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Yu, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K.	Incidence of the 2 Diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: Tanno-Sobetsu study. Response to Oda.	Diabetes Care.	29	1989	2006	—
Khan MM, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Izumi H, Sakauchi F, Washio M, Sonoda T, Nagata Y, Asakura S, Kobayashi K, Mori M, Shimamoto K.	Relationship between hepatocellular carcinoma and impaired glucose tolerance among Japanese.	Hepatogastroenterology.	53	742-746	2006	—
Nakamura Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Chiba Y, Kato N, Akasaka H, Miura T, Tsuchihashi K, Shimamoto K.	Impact of abnormal glucose tolerance, hypertension and other risk factors on coronary artery disease.	Circ J.	71	20-25	2007	—
Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohonishi H, Katoh N, Ohohata J, Nakagawa M, Shimamoto K.	Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: The Tanno-Sobetsu study.	Hypertens. Rese arch.	30	229-236	2007	165
Eguchi M, Tsutihashi K, Saitoh S, Odawara Y, Hirano T, Nakata T, Miura T, Ura N, Kareyama M, Shimamoto K.	Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: Reappraisal of diagnostic criteria by CT scan.	Hypertens. Rese arch.	30	315-324	2007	—
Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K.	Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: Tanno-Sobetsu Study.	Hypertens. Rese arch.	30	677-682	2007	166
Anzai Y, Kuriyama S, Nishino Y, Takahashi K, Ohkubo T, Ohmori K, Tsubono Y, Tsuji I	Impact of alcohol consumption upon medical care utilization and costs in men: 4-year observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan	Addiction.	100	19-27	2005	167
Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I.	Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study.	JAMA.	296(10)	1255-1265	2006	168

Kikuchi N, Ohmori K, Shimazu T, Nakaya N, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I.	No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study.	Br J Cancer.	95(3)	371-373	2006	169
Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Shimazu T, Tsuji I.	The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs.	Prev Med.	44(4)	349-355	2007	171
Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I.	Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study.	Int J Epidemiol.	36(3)	600-609	2007	170
Nakaya N, Kikuchi N, Shimazu T, Ohmori K, Kakizaki M, Sone T, Awata S, Kuriyama S, Tsuji I.	Alcohol consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study.	Alcohol.	41(7)	503-510	2007	172
Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Soyama Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H	Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men	J Hypertens.	23	1485-1490	2005	173
Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K	Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers	Scand J Work Environ Health.	31(3)	179-183	2005	174
Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ota T, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H.	Gender differences in the association between anthropometric indices of obesity and blood pressure in Japanese.	Hypertens Res.	29(2)	75-80	2006	175
Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki I, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H.	Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. J Epidemiol 2007; (in press)	J Epidemiol.	17(3)	86-92	2007	176
Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K.	Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters.	Environ Scand J Work Health.	33(1)	45-50	2007	177
Nakayama T, Sakai M, Slingsby BT.	Japan's ethical guidelines for epidemiologic research: A history of their development.	J Epidemiol.	15	107-112	2005	-

Nomura H, Nakayama T.	The Japanese healthcare system: The issue is to solve the "tragedy of the commons" without making another.	BMJ.	331	648-649	2005	—
Morimoto T, Oguma Y, Yamazaki S, Sokejima S, Nakayama T, Fukuhara S.	Gender differences in effects of physical activity on quality of life and resource utilization.	Quality of Life Research.	15(3)	537-546	2006	—
Ohwada H, Nakayama T, Nara N, Tomono Y, Yamanaka K.	An epidemiological study on anemia among institutionalized people with intellectual and/or motor disability with special reference to its frequency, severity and predictors.	BMC Public Health.	6	85	2006	—
Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, Hamajima N, Fukuhara S.	Linguistic Adaptation and Validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an Elderly Japanese Population.	Journal of Public Health Dentistry.	66	273-275	2006	—
Sato Y, Nakayama T, Satoh T, Hoshi K, Kojimahara N, Miyaki K, Eguchi N, Okamoto T, Hayashi Y, Yamaguchi N.	Preferred information media for providing clinical practice guideline to physicians in Japan: A needs assessment study by the Medical Information Network Distribution Service (Minds).	General Medicine.	7(2)	45-51	2006	—
Nakayama T.	Evidence-based healthcare and health informatics: Derivations and extension of epidemiology.	Journal of Epidemiology.	16(3)	93-100	2006	—
Zhang L, Miyaki K, Araki J, Nakayama T, Muramatsu M.	The relation between nicotinamide N-methyltransferase gene polymorphism and plasma homocysteine concentration in healthy Japanese men.	Thrombosis Research.		[Epub ahead of print]	2007	—

Naito M, Nakayama T, Okamura T, Miura K, Yanagita M, Fujieda Y, Kinoshita F, Naito Y, Nakagawa H, Tanaka T, Ueshima H, and the HIPOP-OHP research group.	The effect of a four-year workplace-based physical activity intervention program on the blood lipid profiles of participating employees: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study.	Atherosclerosis.		[Epub ahead of print]	2007	—
Nakayama T.	What are “clinical practice guidelines” ?	Journal of Neurology.	254 Suppl 5	2-7	2007	—
Murakami Y, Okamura T, Ueshima H and Evidence for cardiovascular prevention from observational cohort in Japan (EPOCH-JAPAN) study research group.	Relation between body mass index and total mortality in Japan. Pooling project of 190,000 Japanese participants from cohort studies (EPOCH-JAPAN).	American Journal of Epidemiology.	165(Suppl)	S17	2007	—
Sairenchi T, Iso H, Irie F, Fukasawa N, Yamagishi K, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T.	Age-specific Relationship between Blood Pressure and the Risk of Total and Cardiovascular Mortality in Japanese Men and Women.	Hypertens Res.	28	901-909	2005	—
Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ohta H, Nose T.	The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population.	Kidney International.	69	1264-1271	2006	—
Sairenchi T, Iso H, Irie F, Fukasawa N, Ota H, Muto T.	Underweight as a Predictor of Diabetes in Older Adults.	Diabetes Care.	31	583-584	2008	—
Matsuo T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Tanaka K, Fukasawa N, Ota H, Muto T.	Age- and gender-specific BMI in terms of the lowest mortality in Japanese general population.	Obesity.	16	in press	2008	—

雑誌 (和文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
野田博之、磯博康、西連地利己、入江ふじこ、深澤伸子、鳥山佳則、太田仁史、能勢忠男	住民健診 (基本健康診査) の結果に基づいた脳卒中・虚血性心疾患・全循環器疾患・がん・総死亡の予測	日本公衆衛生雑誌	53(4)	265-276	2006
岡村智教、神田秀幸	アルコール関連疾患が医療コスト・医療費に与えるインパクト	医学のあゆみ	222(9)	613-617	2007
小久保喜弘、岡山明、他	都市部一般住民を対象としたメタボリックシンドロームと脳卒中との7年間追跡研究: 吹田コホート研究	日本疫学会雑誌	16(suppl)	53	2006
奈倉淳子、小久保喜弘、他	都市部一般住民を対象とした心電図による左室高電位と脳卒中との7年間追跡研究: 吹田コホート研究 (第2報)	日本疫学会雑誌	16(suppl)	138	2006
岡山明、小久保喜弘、他	眼底所見の高血圧性及び動脈硬化性変化の脳卒中発症との関連-吹田研究7年コホート第3報-	日本疫学会雑誌	16(suppl)	133	2006
小久保喜弘	新しい早期発見指標の探索疫学より	Modern Physician.	26	675-684	2006
奈倉 淳子、小久保喜弘、川西克幸、小谷泰、伊達ちぐさ、岡山明、友池仁暢.	吹田市基本健診での生活習慣とメタボリックシンドロームに関する研究	厚生の指標	54(3)	1-6	2007
斎藤重幸、中村陽介、加藤伸郎、千葉雄、島本和明	一般住民の高血圧	臨床と研究	82	6-10	2005
千葉雄、斎藤重幸、高木覚、磯部健、竹内宏、加藤伸郎、藤原禎、赤坂憲、中村陽介、島本和明.	腹部超音波法と腹囲による男性内蔵脂肪蓄積評価と動脈硬化危険因子の関連-端野・壮瞥町研究-	日循予防誌	40	9-14	2005
鷺尾昌一、斎藤重幸、荒井由美子、高木覚、大西浩文、磯部健、竹内宏、大畑純一、森満、島本和明	北海道農村部の高齢者を介護する家族の介護負担に影響を与える要因の検討: 日本語版 Zarit 介護負担尺度 (J-ZBI) を用いて	日老医誌	42	221-228	2005
磯部健、斎藤重幸、高木覚、竹内宏、千葉雄、加藤伸郎、藤原禎、中村陽介、島本和明	男性高齢者の Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) と Pulse wave velocity (PWV) により評価した動脈硬化進展の関連-端野・壮瞥町研究-	日循予防誌	40	116-122	2005
斎藤重幸	端野・壮瞥町研究. 高血圧の Update	医学のあゆみ	214	305-310	2005
斎藤重幸	わが国における脳血管疾患の最近の動向	Medical Practice	22	1527-1529	2005
斎藤重幸、島本和明	日本におけるメタボリックシンドロームの疫学	成人病と生活習慣病	35	833-838	2005

斎藤重幸	高血圧とメタボリックシンドロームの疫学	アディポサイエンス	2	263-268	2005
磯部健、斎藤重幸、高木覚、竹内宏、千葉雄、藤原禎、加藤伸郎、中村陽介、島本和明	一般住民におけるメタボリックシンドロームと血中アディポネクチン濃度の関連—端野・壮瞥町研究	糖尿病	49	119-126	2006
千葉雄、斎藤重幸、高木覚、大西浩文、加藤伸郎、赤坂憲、中村陽介、島本和明	心血管危険因子からみた腹部超音波法による内臓脂肪量評価の試み	肥満研究	12	142-146	2006
大西浩文、斎藤重幸、高木覚、加藤伸郎、赤坂憲、森満、島本和明	地域男性住民における日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと心イベントとの関連—端野・壮瞥町研究—	医学のあゆみ	219	807-809	2006
斎藤重幸	高齢者高血圧のエビデンス—日本における疫学研究を中心に—	老年医学	43	1849-1855	2005
斎藤重幸	耐糖能異常／糖尿病と心血管疾患死：NIPPON DATA/ 端野・壮瞥町研究を中心として	Diabetes Frontier	17	30-34	2006
斎藤重幸、浦信行	端野・壮瞥町研究	医学のあゆみ	217	75-79	2006
浦信行、加藤伸郎、斎藤重幸	端野・壮瞥町研究からみた慢性腎臓病	総合臨床	55	1255-1259	2006
島本和明、三浦哲嗣、斎藤重幸	端野・壮瞥町研究	日本臨牀	64	104-107	2006
浦信行、加藤伸郎、斎藤重幸	端野・壮瞥町におけるCKDと心・血管疾患	動脈硬化予防	5	46-51	2006
島本和明、三浦哲嗣、斎藤重幸	端野・壮瞥町研究	日本臨牀	増刊号	191-195	2006
島本和明、三浦哲嗣、斎藤重幸	端野・壮瞥町研究	日本臨牀	64	104-107	2006
浦信行、加藤伸郎、斎藤重幸	端野・壮瞥町スタディーにおけるCKD	腎臓	2	96-98	2006
東浦勝浩、斎藤重幸、竹内宏、高木覚、浦信行、島本和明	メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の意義	医学と薬学	27	169-171	2007
斎藤重幸	地域住民におけるMetabolic syndromeの疫学	心臓	39	167-170	2007
斎藤重幸	わが国における高血圧と心血管疾患の疫学	クリニカ	34	75-80	2007
斎藤重幸	本邦におけるメタボリックシンドロームの実態	人間ドック	21	1110-1116	2007
大西浩文、斎藤重幸、浦信行	メタボリックシンドロームと特定健診・保健指導	診療研究	428	5-14	2007
斎藤重幸	疫学研究からみたメタボリックシンドローム	呼吸と循環	55	955-962	2007
斎藤重幸、大西浩文、赤坂憲、三俣兼人、吉原真由美、千葉瑞恵、島本和明	地域疫学研究からみた生活習慣病、メタボリックシンドローム—端野・壮瞥町研究より	成人病と生活習慣病	37	1133-1138	2007

赤坂憲、斎藤重幸、浦信行	日本におけるメタボリックシンドロームの疫学・端野・壮瞥町研究	診断と治療	96	297-301	2008
菊地信孝、大森芳、島津太一、中谷直樹、栗山進一	身体の痛みと自殺完遂リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究	日本疫学会雑誌	17(1)	55	2007
中谷直樹、菊池信孝、島津太一、大森芳、栗山進一、辻一郎	飲酒と自殺リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究	日本疫学会雑誌	17(1)	56	2007
曾根稔雅、中谷直樹、大森芳、島津太一、柿崎真沙子、菊池信孝、栗山進一、辻一郎	生きがいと死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究	日本疫学会雑誌	17(1)	57	2007
島津太一、栗山進一、大森芳、菊池信孝、中谷直樹、辻一郎	体重変化と死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究	日本疫学会雑誌	17(1)	93	2007
柿崎真沙子、中谷直樹、大森芳、島津太一、栗山進一、福土審、辻一郎	睡眠時間と死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究	日本疫学会雑誌	17(1)	96	2007
佐藤文美、島津太一、栗山進一、大森芳、中谷直樹、辻一郎、荒井陽一	日本における魚摂取と前立腺癌罹患リスクに関する前向きコホート研究	日本泌尿器科学会雑誌	99(1)	14-21	2008
柿崎真沙子、井上圭祐、栗山進一、中谷直樹、曾根稔雅、大森芳、福土審、辻一郎	睡眠時間と前立腺がん罹患リスクに関する前向きコホート研究：大崎国保コホート研究	日本疫学会雑誌	18(1)	54	2008
酒井太一、中谷直樹、角田雪香、柿崎真沙子、曾根稔雅、大森芳、栗山進一、辻一郎	初産年齢と長期的死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎国保コホート研究	日本疫学会雑誌	18(1)	108	2008
渡邊生恵、栗山進一、柿崎真沙子、曾根稔雅、大森芳、中谷直樹、辻一郎	緑茶摂取と肺炎死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎国保コホート研究	日本疫学会雑誌	18(1)	210	2008
櫻井勝、三浦克之、森河裕子、中川秀昭、石崎昌夫、城戸照彦、成瀬優知、篁俊成、金子周一	成人男女の腹囲および BMI と長期糖尿病発症リスクとの J 字型の関連	日本疫学会雑誌	18(1)	60	2008
村上義孝	若年者から高齢者にいたる血圧水準の死亡率への影響	日本循環器病予防学会誌	42(1)	39	2007
小川佳子、鈴木宏、田辺直仁、関奈緒	水中運動受講が医療費及び医療・介護費に与える影響	日本疫学会雑誌	18(1)	127	2008
日高秀樹、広田昌利	肥満および体重変化が 10 年後の終末期を除く医療費に及ぼす影響 一 体重減少は健康に有益か？一	厚生の指標	54 (10)	15-24	2007
笹井浩行、西連地利己、入江ふじこ、磯博康、田中喜代次、大田仁史	Development of diabetes risk prediction sheets for specific health guidance.	日本公衆衛生雑誌	55	印刷中	2008

Ⅲ. 研究成果の要約（和訳）

1. JACC Study

(1) 肥満度と循環器疾患死亡との関連

Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke*. 2005 ;36(7):1377-82.

目的：日本人における肥満度と循環器疾患死亡との関連を明らかにする。

方法：文部科学省大規模コホート研究において、40～79歳の104,928人（男性：43,889人、女性：61,039人、循環器疾患、がんの既往者除く）を対象として、1988-90年から1999年末まで1,042,835人年を追跡した。肥満度はbody mass index(BMI、kg/m²)を用い、死因はICD10に従って分類した。BMI(kg/m²=23.0～24.9)を基準として、年齢、喫煙状況、飲酒量、高血圧の既往、糖尿病の既往、歩行時間、睡眠時間、教育歴と魚摂取頻度を調整した相対危険度(95%CI)を男女別に算出した。

結果：9.9年間の追跡期間中、全脳卒中の死亡は男性765人、女性685人、脳内出血はそれぞれ191人、145人、虚血性心疾患はそれぞれ379人、256人、全循環器疾患はそれぞれ1707人、1432人であった。BMIが23.0～24.9の群に対して、BMI高値群(≥27.0)において虚血性心疾患死亡リスクが男女とも高く、その相対危険度は男性で2.1(1.4-3.1)、女性で1.6(1.0-2.6)であった。一方BMI低値群(<18.5)においては脳卒中、中でも脳内出血の死亡リスクが男女とも高く、その相対危険度は男性で2.0(1.2-3.3)、女性で2.3(1.4-4.0)であった。

結論：日本人においてBMIの高値が虚血性心疾患のリスクを上昇させ、BMIの低値が脳内出血死亡リスクの上昇に関連することが示された。

(2) 健診への関心・受診状況とその後の死亡リスク

Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Fujino Y, Mizoue T, Yoshimura T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. The relationships between interest for and participation in health screening and risk of mortality: the Japan Collaborative Cohort Study. *Prev Med*. 2005 ;41(3-4):767-71.

目的：健診を受診しても、健診への関心が低くその後の保健指導に結びつかない人の健康影響は明らかでない。そこで健診への関心と受診状況がその後の死亡に与える影響について、コホート研究により明らかにすることを目的とした。

方法：文部科学省大規模コホートの対象者に対し、1989年から1990年に質問紙により調査を行い、健診に対する関心と最近1年間での健診受診の有無の質問に回答した

68,825 人について、健診への関心・受診の有無と死亡の関連を分析した。年齢、Body Mass Index 等を調整した相対危険度を算出した。

結果：関心がありかつ受診している」に対して「関心がないが受診している」群での相対危険度(95%CI)は、男の循環器疾患では 1.4(1.0-1.8)、全死亡では 1.2(1.1-1.4)、女ではそれぞれ 1.3(0.9-1.8)、1.3(1.1-1.5)であった。また、「関心がありかつ受診している」に対して「関心がなく未受診である」群での相対危険度は、男の循環器疾患では 1.4(1.1-1.6)、全死亡では 1.2(1.1-1.4)、女ではそれぞれ 1.5(1.2-1.8)、1.4(1.2-1.7)であった。がん死亡に関しては、上記の関連は男女とも認められなかった。

考察：循環器疾患の予防のためには、男では健診に関心がなく受診していない群と健診への関心がないが受診している群、女では健診に関心がなく受診していない群に対して、特に健康教育の必要性が示された。

(3) 両親の死亡年齢と本人の死亡リスクとの関連

Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Kondo T, Mizoue T, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women: the JACC Study. *J Intern Med.* 2006 ;259(3):285-95.

目的：両親の死亡年齢が、本人の死亡リスクに及ぼす影響について、コホート研究により明らかにすることを目的とした。

方法：文部科学省大規模コホートでの対象者に対し、1989年から1990年に質問紙により調査を行い、両親の生死の質問項目に回答した者（父親の死亡年齢に関する分析では 53,906 人、母親に関する分析では 55,988 人）、両親の死亡年齢と本人の死亡との関連を分析した。年齢、喫煙、飲酒、主観的ストレス等を調整した相対危険度を算出した。

結果：両親の死亡年齢が 60 歳未満に対して、死亡年齢が 80 歳以上での相対危険度(95%CI)は、男の循環器疾患では 0.7(0.6-0.8)、がんでは 0.9(0.8-1.0)、全死亡では 0.8(0.8-0.9)であった。女ではそれぞれ 0.8(0.7-1.0)、0.8(0.6-0.9)、0.8(0.7-0.9)であった。母親の死亡年齢が 65 歳未満に対して、死亡年齢が 85 歳以上での相対危険度は、男の循環器疾患では 0.7(0.6-0.9)、がんでは 1.0(0.9-1.2)、全死亡では 0.9(0.9-1.0)であった。女ではそれぞれ 0.8(0.6-0.9)、1.0(0.8-1.2)、0.8(0.7-0.9)であった。

考察：両親の死亡年齢、特に父親の死亡年齢が低い者については、特に循環器疾患・がん予防のための保健対策が必要であると推察された。

(4) 運動と循環器疾患死亡

Noda H, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 1;46(9):1761-7.

目的：身体活動と循環器疾患の死亡・発症の関連は欧米諸国を中心に報告されているが、わが国での報告はほとんどない。本研究は歩行時間及びスポーツ時間とその後の循環器疾患死亡の関連を分析した。

方法：文部科学省助成大規模コホート研究（JACC study）の全国 45 地域の対象者に対し、1988 年～1990 年に 1 日平均歩行時間及び 1 週間の平均スポーツ時間の質問に回答した者の中で、脳卒中、心筋梗塞、がんの既往者を除く 73,265 人（男 31,023 人 女 42,242 人）について、循環器疾患死亡（ICD10: I01-I99）との関連を分析した。年齢、循環器疾患の危険因子を調整した相対危険度を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。全臨床状態の影響を除くため、歩行時間の解析では「0.5 時間」、スポーツの時間の解析では「1-2 時間」と、最も低い群ではなく 2 番目に身体活動が低い群を相対危険度の算出の基準群とした。

結果：1999 年末までの平均 9.7 年の追跡期間中、脳卒中死亡 923 人（脳出血 219 人、くも膜下出血 155 人、脳梗塞 327 人）、虚血性心疾患死亡 397 人、全循環器疾患死亡 1,946 人を認めた。歩行 1.0 時間以上の群では、多変量調整相対危険度（95%CI）は、脳梗塞 0.71(0.54-0.94)、全循環器疾患死亡 0.84(0.75-0.95)、スポーツ 5 時間以上の群では、虚血性心疾患 0.51(0.32-0.82)、全循環器疾患死亡 0.73(0.60-0.90)であった。

結論：歩行や運動が多い群では循環器疾患による死亡の相対危険度が有意に低く、歩行や運動による循環器疾患予防の可能性が示された。

(5) 禁煙と循環器疾患死亡

Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol*. 2005. 5;161(2):170-9.

背景：アジアにおいて、禁煙が循環器疾患のリスクを低下させるとする追跡研究や介入研究はない。そこで本研究では、喫煙状況及び禁煙後の期間と、その後の循環器疾患死亡との関連を分析した。

方法：文部科学省助成大規模コホート研究（JACC study）に参加した 40 歳から 79 歳

の男女 94,683 人 (男 41,782 人 女 52,901 人) について、1999 年末まで約 10 年間追跡し、喫煙状況別 (非喫煙、過去喫煙、現在喫煙 (20 本未満、以上))、及び過去喫煙者については禁煙期間別 (0-1 年、2-4 年、5-9 年、10-14 年、15 年以上) に脳卒中、虚血性心疾患、全循環器疾患死亡との関連を、年齢、循環器疾患の危険因子を調整した相対危険度を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。追跡人年は 941,043 人年である。

結果：追跡期間中の死亡者数は、脳卒中が男性 698 人、女性 550 人、虚血性心疾患がそれぞれ 348 人、199 人、全循環器疾患ではそれぞれ 1,555 人、1,155 人であった。男性における非喫煙者に対する現在喫煙者の脳卒中の相対危険度は 1.39 (1.13-1.70)、虚血性心疾患では 2.51 (1.79-3.51)、全循環器疾患では 1.60 (1.39-1.84) であった。女性では脳卒中が 1.65 (1.21-2.25)、虚血性心疾患で 3.35 (2.23-5.02)、全循環器疾患では 2.06 (1.69-2.51) であり、65-79 の群に比べ 40-64 歳の群においてより大きなリスクの増大が見られた。禁煙後の虚血性心疾患及び全循環器疾患のリスクの低下は 2 年以内に、脳卒中のリスクの低下は 2-4 年でみられた。いずれの疾患とも各年齢層 (65 歳未満、以上) において、禁煙後 10-14 年後に禁煙による効果が最大となった。

結論：本研究により、各年齢層において禁煙が循環器疾患の予防の上で重要であることが示された。

(6) 乳製品、カルシウムの摂取と循環器疾患死亡との関連

Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. Stroke. 2006 ;37(1):20-6.

目的：乳製品の摂取と循環器疾患による死亡状況との関連を分析した。

方法：文部科学省の助成による大規模コホート (JACC study) の対象者に対し、1988 年～1990 年に質問紙による調査を行った。そのうち、栄養に関する質問について回答を得られた者の中で、脳卒中、心筋梗塞、がんの既往者を除いた 40～79 歳の 53,387 人 (男性 21,068 人、女性 32,319 人) について、乳製品 (牛乳、ヨーグルト、チーズ) の摂取頻度と循環器疾患死亡との関連を調べた。乳製品の摂取頻度 (週あたりの頻度) の合計により乳製品によるカルシウム摂取量を算出し、20%タイルで 5 分割した後、年齢、性、body mass index (BMI) 等を調整した相対危険度を算出した。

結果：9.6 年間の平均追跡期間中、脳卒中による死亡者は 566 人 (脳梗塞 273 人、脳出血 140 人、くも膜下出血 101 人)、虚血性心疾患 182 人であった。全循環器疾患死亡者は 1,329 人であった。乳製品の摂取が週平均 0.5 回未満の群に対する、男性で平均週

7.8回以上摂っている群、女性で平均8.5回以上摂っている群の脳卒中による死亡リスクは、男性で0.53(0.34-0.81)、女性で0.57(0.38-0.86)であった。また、脳梗塞については、男性で0.53(0.29-0.99)、女性で0.50(0.27-0.95)であった。出血性脳卒中(脳出血およびくも膜下出血)については、男性で0.46(0.23-0.91)、女性で0.51(0.28-0.94)であった。虚血性心疾患については、乳製品の摂取と死亡リスクの低下との有意な関連は見られなかった。

結論: 乳製品からのカルシウム摂取が脳卒中特に脳梗塞の死亡リスクを低下させる可能性が示された。

(7) 閉経年齢と虚血性心疾患死亡との関連

Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *J Epidemiol.* 2006 ;16(5):177-84.

目的: 白人女性において報告のある閉経年齢と虚血性心疾患の関連を、日本人において明らかにする。

方法: 文部科学省大規模コホート研究において、40~79歳の閉経後女性37,965人(循環器疾患、がんの既往者除く)を対象として、1988-90年から1999年末まで平均10年間追跡した。初経年齢、閉経年齢ならびに出産可能期間と虚血性心疾患死亡との関連について、年齢、肥満度、高血圧の既往、糖尿病の既往、喫煙状況、飲酒量、婚姻歴、教育歴および閉経種別を調整した相対危険度(95%信頼区間)を算出した。死因はICD10に従って分類した。

結果: 10年間の追跡期間中、全脳卒中の死亡は487人、虚血性心疾患は178人であった。初経年齢、閉経年齢並びに出産可能期間は、いずれも全体としては虚血性心疾患死亡との関連は認められなかった。しかしながら、初経年齢が17歳以上の者を対照とした場合、13歳以下の者では虚血性心疾患死亡の相対危険度は1.32(0.93-1.87, p=0.10)であった。また、対象を調査時40-64歳の者に限定した上で、閉経年齢が49歳以上の者を対照とした場合、49歳未満の者での相対危険度は1.85(0.92-3.73, p=0.08)であった。

結論: 日本人中年女性においても、白人と同様に、早期閉経が虚血性心疾患リスクを高める可能性が示された。

(8) 血清総コレステロール値と脳卒中・虚血性心疾患死亡リスク

Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis*. 2007 ;194(2):415-20.

目的：血清総コレステロール値の高値が虚血性心疾患リスクを高めることは既に確立した知見であるが、脳卒中並びに病型別脳卒中リスクとの関連は一定していない。本研究では JACC 研究の一部として、nested case-control study の手法を用いた分析を行った。

方法：文部科学省大規模コホート研究において、40～79歳の男女 38,158人(男性 13,382人、女性 24,776人、循環器疾患、がんの既往者除く)を対象として、1988-90年から1999年末まで平均10年間追跡した。その間に発生した脳卒中死亡者345人(うち脳出血死亡者76人)、虚血性心疾患死亡者150人に対して、性、年齢、地域、採血年度を1:1で一致させた対照集団を設定した。血清総コレステロール値と脳卒中・虚血性心疾患死亡の関連については、収縮期血圧値、HDLコレステロール値、飲酒量、喫煙状況及び糖尿病を調整したオッズ比(95%信頼区間)を算出した。死因はICD10に従って分類した。

結果：脳卒中、とりわけ脳出血の患者では、対照群に比べて血清総コレステロールの平均値が低かった。脳出血のオッズ比は、血清総コレステロール値が160mg/dl未満の群において、それ以上の群よりも高かった。一方、虚血性心疾患については、血清総コレステロールが160mg/dl未満の群を対照とした場合、260mg/d以上の群において、オッズ比が有意に高かった。

考察：血清総コレステロールの低値は脳出血の死亡と関連する一方、高値は虚血性心疾患の死亡リスクを高めることが日本人において明らかとなった。

(9) 喫煙およびスポーツ参加時間と虚血性心疾患死亡の関係

Noda H, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A. Smoking status, sports participation and mortality from coronary heart disease. *Heart*. 2007; [Epub ahead of print]

目的：喫煙と運動はそれぞれ逆の影響を持つ冠動脈危険因子であるため、運動による虚血性心疾患予防効果を喫煙が減少させる可能性がある。本研究では、スポーツ参加時間と虚血性心疾患死亡との関係に対する喫煙の影響を検証した。

方法：JACC study 参加者の日本人男女のうち、脳卒中、虚血性心疾患、がんの既往者

を除く、76,832人を対象に自記式質問紙による調査を1988年から1990年にかけて行った。2003年まで追跡調査を行い、638人の虚血性心疾患死亡(うち496人が心筋梗塞)を確認した。

結果：現在喫煙なしの者(喫煙経験なしの者および過去喫煙ありの者)では、2番目にスポーツ参加時間が長い群(1-2時間/週)と比べて、最もスポーツ参加時間が長い群(5時間以上/週)における虚血性心疾患の年齢調整死亡リスクが約50-80%低かったが、現在喫煙ありの者ではその関係は見られなかった。交絡因子や早期死亡(追跡開始後2年以内の死亡)の影響を除いても、その関係は変わらなかった。2番目にスポーツ参加時間が長い群に対する、最もスポーツ参加時間が長い群の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、喫煙経験なしの者で0.44(0.23-0.86)、過去喫煙者で0.18(0.05-0.60)、現在喫煙者で0.82(0.47-1.40)であった。この傾向は男女それぞれにおいて確認された。

結論：喫煙は運動の虚血性心疾患死亡に対する予防効果を減少させる可能性が示された。

(10) 婚姻歴とその後の死亡リスクとの関連

Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Fujino Y, Mizoue T, Yoshimura T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study. BMC Public Health. 2007;7(147):73.

目的：婚姻歴がその後の死亡に与える影響について、コホート研究により明らかにすることを目的とした。

方法：文部科学省大規模コホートの対象者に対し、1989年から1990年に質問紙を用いて調査を行い、婚姻歴(既婚、死別、離婚、独身)に関する質問に回答した男女90,064人について、婚姻歴とその後の死亡との関連を分析した。年齢、Body Mass Index等の交絡因子を調整した多変量調整比例ハザード比を算出した。

結果：既婚者に対する、独身者の多変量調整比例ハザード比(95%信頼区間)は、男性の循環器疾患で3.1(2.0-4.6)、呼吸器疾患で2.4(1.3-4.6)、損傷・中毒およびその他の外因による死亡で2.2(1.1-4.5)、全死亡で1.9(1.5-2.4)であった。女性では、全死亡で1.5(1.2-1.8)であった。また、既婚男性に比べて、死別、離別男性では、循環器疾患、損傷・中毒およびその他の外因による死亡、全死亡で有意なリスクの上昇を認めた。しかし、女性では男性のような傾向は認められなかった。

結論：本研究の結果から、独身者は、男女ともに死亡率の高いことが示された。また死別者・離婚者では、男女差があり、男性でのみ死亡率の上昇が認められた。これらの集団に対しては、特に健康面からの対策が必要であると推察された。

(11) 職場における自覚的騒音暴露と脳血管障害

Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A; JACC study group. A prospective cohort study of perceived noise exposure at work and cerebrovascular diseases among male workers in Japan. *J Occup Health*. 2007;49(5):382-8.

目的：日本人男性労働者を対象に、騒音暴露の自覚的評価と脳血管障害による死亡リスクについて大規模前向きコホートデータを用いて検討した。

方法：1988年から1990年にかけて、全国45地域の住民110,792人を対象にベースライン調査を実施した。毎年追跡調査を実施し、死亡症例に対しては死亡個票により死因の情報を得た。本研究ではベースライン時点で脳血管障害の既往がない40-59歳の勤務または自営業の男性14,568人に限定して解析を実施した。ベースライン時の調査は自記式調査票で実施された。対象者は職場で騒音を感じるかについての質問に回答した。10年間の追跡の結果(190,777人年)、1064例の死亡のうち、脳血管障害98例(くも膜下出血27例、脳内出血35例、脳梗塞25例)が観察された。職場での騒音を感じないと回答した対象者に比較して、騒音を感じると回答した対象者の脳血管疾患、脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞による死亡のハザード比(HR)をコックス比例ハザードモデルにて推定した。交絡要因として、年齢、喫煙、飲酒、教育歴、ストレス、既往歴、BMI、歩行時間、運動時間、交代勤務および職種を用いた。

結果：騒音暴露を感じると回答した対象者の脳血管障害、くも膜下出血、脳梗塞による死亡リスクは高くなかった。しかしながら、騒音暴露を感じると回答した対象者の脳内出血によるハザード比は2.38(95信頼区間:1.20, 4.71, $p=0.013$)と有意に高かった。さらに、この関連は高血圧既往者において顕著であった。

結論：騒音と脳内出血との関連のメカニズムは不明であるが、高血圧者の中でも騒音暴露がある者は、脳内出血のさらなる高リスク群と考える必要があるだろう。

2. 大迫研究

(1) 家庭血圧値および他の循環器疾患危険因子の相互作用に関する研究

Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Use of 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for predicting stroke using self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *European Heart Journal* 2005 ;26:2026-31.

(要約)

本態性高血圧は脳心血管疾患の主要な危険因子であり、高血圧の発症予防・合併症進

展の予防は極めて重要な課題である。一方、各国の高血圧管理ガイドラインが近年相次いで改定され、血圧値および他の危険因子の組み合わせによる重症度分類が提唱されているが、本邦における最適な高血圧診療の基礎情報となる本邦独自のエビデンス集積は質・量ともに不十分である。

本研究の目的は、家庭における自己測定血圧(家庭血圧)を用いて、米国の JNC-7 ガイドラインならびに 欧州の 2003 ESH-ESC ガイドラインで提唱された血圧および他の危険因子に基づいた高血圧重症度の分類法の、本邦一般住民における妥当性を検討することである。

40 才以上の大迫町民 1702 例の高血圧重症度を、JNC-7 および 2003 ESH-ESC のそれぞれに準拠して分類した。JNC-7 分類では、血圧値で Group 1 (正常血圧)、Group 2 (高血圧前症)、Group 3 (高血圧ステージ 1)、Group 4 (高血圧ステージ 2) の 4 グループに、更に加療積極適応の有無で Group 2 から 4 を a, b 各 2 群に、計 7 群に分類した。一方、2003 ESH-ESC 分類では、対象を血圧値で 6 段階にまず分類し、更に 2003 ESH-ESC ガイドラインで提唱されている他の合併症の有無・個数に応じた計 5 群 (正常リスク群、低リスク群、中等度リスク群、高リスク群、極めて高リスク群) のリスク分類に当てはめた。

平均 10.6 年の追跡の結果、153 例の初発脳卒中が観察され、両分類のいずれも本邦の一般集団に適切であることが判明したが、簡略化されたリスク分類を採用する JNC-7 分類よりも、包括的な 2003 ESH-ESC リスク分類が、また検診時随時血圧を用いた場合よりも一層有効であった。

本邦の一般地域住民の脳卒中発症予測には、JNC-7 分類、2003 ESH-ESC 分類のいずれも良好に適合するが、JNC-7 のような単純化された分類法よりも、2003 ESH-ESC に代表される包括的なリスク分類法が、本邦には一層適切であると考えられた。一方、いずれの分類法でも随時血圧より家庭血圧に基づいた場合に予後予測能が一段と高まり、家庭血圧の有用性が改めて示された。

(2) 白衣高血圧と将来の家庭高血圧発症との関連

Takashi Ugajin, Atsushi Hozawa, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Hirohito Metoki, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Ichiro Tsuji, Yutaka Imai. White-Coat hypertension as a risk factor for development of home hypertension: the Ohasama study. Archives of Internal Medicine. 2005 ;165:1541-1546.

(要約)

随時血圧と家庭血圧の双方が高血圧を示す持続性高血圧とは対照的に、随時血圧にお

いて高血圧を示すが、家庭血圧は正常域にあるような状態を‘白衣高血圧’という。しかしながら、家庭血圧正常者において白衣高血圧と将来の家庭高血圧発症との関連を検討したものはなかった。

岩手県大迫町の 40 歳以上の一般住民のうち、ベースライン調査時（1988-1993）に家庭血圧を 3 回以上測定し、かつ随時血圧を測定した家庭正常血圧者（降圧薬非服用かつ HBP<135/85mmHg） 912 名を対象とした。本検討では、家庭正常血圧者のうち、随時血圧<140/90mmHg かつ家庭血圧<135/85mmHg の者を真性正常血圧、それ以外を白衣高血圧とした。持続性高血圧発症の定義は、家庭血圧で収縮期 135mmHg 以上または拡張期 85mmHg 以上への進展、もしくは降圧薬の服用開始とした。

ベースライン調査時に家庭血圧正常者であった 912 名中、777 名（平均 56 歳、男性 34%）が平均 8 年後に家庭血圧再測定を行った（追跡率 85%）。真性正常血圧群 649 名中 144 名（22%）、白衣高血圧群 128 名中 60 名（47%）が、それぞれこの間に持続性高血圧に移行した。真性正常血圧群に対する、白衣高血圧群の持続性高血圧移行オッズ比は、2.86（95%信頼区間：1.90-4.31）と有意に高値であり、白衣高血圧の存在は、性・年齢・body mass index とともに、独立した持続性高血圧発症のリスク因子であった。

本研究から、白衣高血圧が全く無害ではなく、将来の高血圧発症の予測因子であることが明らかとなった。これは、将来の高血圧の発症、及び高血圧合併症の発生を予防するために、白衣高血圧者について定期的な経過観察を行うことの必要性を示唆するものである。

(3) 夜間血圧、早朝血圧と脳心血管病死亡との関連に関する検討

Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A, Hirose T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 2006 ;24(9):1841-8.

(要約)

24 時間自由行動下血圧測定により 1 日の各時間帯の血圧値の評価が可能となり、注目されている。本研究では、24 時間にわたる 2 時間の収縮期血圧の平均値 (2h-SBP) と脳心血管疾患死亡リスクとの関連を検討した。

大迫コホートでは 40 歳以上の住民 1542 名が 30 分間隔での 24 時間自由行動下血圧測定を行っている。連続した 2 時間における 30 分毎、計 4 回の測定値の平均を‘2h-SBP’ と定義した。1 時間毎に計 24 回の 2h-SBP を算出し（移動平均）、1 日の中での推移を観察した。死亡リスクとの分析は、年齢・性別・喫煙歴・ベースライン時での降圧治

療の有無・脳心血管疾患・糖尿病・高脂血症の有無で補正した、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。

2h-SBP の移動平均値が 1 つ以上欠損していた 182 名を除いた 1360 名を本解析の対象とした。平均追跡期間は 10.6 年間であり、この間に 232 名の死亡が観察された。

脳心血管死亡リスクは、ほとんどの時間帯における血圧上昇と関連していたが、昼間の 2h-SBP との関連は弱かった。出血性脳卒中による死亡リスクは早朝と昼間における 2h-SBP と有意に関連していたが、夜間の 2h-SBP との関連は弱かった。脳梗塞、虚血性・非虚血性心疾患による死亡リスクは、いずれも夜間の 2h-SBP と有意に関連していたが、昼間の 2h-SBP とは関連していなかった。これらを合わせた死亡リスクは、夜間や早朝の 2h-SBP と有意に関連したが昼間の 2h-SBP とは弱い関連を示すのみであった。

測定回数が増加するに従い、血圧値の予後予測能は増加することが知られている。従って、測定回数の違いが各時間帯の血圧値の予後予測能の評価に影響を与える可能性がある。本研究は、1 日の中の異なる時間帯の血圧値の測定回数を同一として比較を行った最初の研究である。今回の結果により、早朝及び昼間の高い血圧は出血性脳卒中による死亡と関連し、夜間の高い血圧は脳梗塞及び心疾患による死亡と関連することが明らかとなった。従って、24 時間に亘る厳密な血圧コントロールにより、脳心血管疾患全体による死亡リスクの減少が期待されると考えられる。

(4) 朝晩の家庭血圧測定値の臨床的有用性に関する研究

Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, Hara A, Hirose T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006 ;48(4):737-43.

(要約)

朝・起床時の家庭血圧は、脳心血管疾患の発症予測能が高いことが明らかとなっている。しかし、晩・就床直前の家庭血圧測定値の予後予測能については、本邦の高血圧治療ガイドラインで測定法が明記されているにもかかわらず、これまで検証されていなかった。

40 才以上で朝晩の家庭血圧を 3 日以上測定した大迫コホート参加者 1766 例（脳卒中の既往者を除く）を研究対象とした。大迫研究における家庭血圧測定条件は高血圧治療ガイドラインに準拠しており、朝は起床後 1 時間以内（排尿後・朝食前・服薬前）に、晩は就床直前（飲酒や入浴の有無は問わず）に、それぞれ 2 分以上の安静の後に、1 機会に 1 回の測定とした。まず、対象者の朝の家庭血圧値ならびに晩の家庭血圧値を連続変量として表した場合の脳血管疾患発症リスクを求めた。次に、それぞれの高血

圧の有無で図1のように正常血圧 (NT)群、朝の高血圧 (M-HT)群、晩の高血圧 (E-HT)群、朝晩の持続性高血圧 (S-HT)群の計4群に分類し、NT群を基準とした各群の脳血管疾患発症リスクを算出した。解析にはいずれも、交絡因子で補正したCox比例ハザードモデルを用いた。

全対象者の朝の家庭血圧平均は125.0/75.0 mmHg、晩の家庭血圧平均は123.0/73.2 mmHgであった。平均10.6年(最大13.9年)の観察期間中に156例の初発脳卒中が発症した。朝・晩とその平均の各家庭血圧が、収縮期血圧で10mmHg、拡張期血圧で5mmHg上昇するごとの脳血管疾患発症のハザード比を求めたところ、朝の家庭血圧に限らず、晩の家庭血圧、平均家庭血圧のいずれの指標も高い脳血管疾患発症予測能を有していた。随時血圧の測定値が得られた1661例について、家庭血圧と随時血圧を同一モデルに投入した場合、随時血圧の予後予測能が消失するほど家庭血圧の有用性は高かった。M-HT群の脳血管疾患リスクは、S-HT群と同様、NT群より有意に高値であったが、E-HT群とNT群の脳血管疾患リスクに有意差は認められなかった。降圧薬服用者504名を対象としたサブ解析では、M-HT群の脳血管疾患リスクは一層高くなったが、E-HT群の脳血管疾患リスクはNT群と有意な差を認めなかった。

朝の高血圧群は、朝晩の持続性高血圧群と同程度に高い脳血管疾患予測能を有しており、その傾向は降圧薬服用者で一段と強いものであった。このことから、朝・晩の家庭血圧測定が高血圧診療に有用であること、また家庭血圧に基づいた場合の朝の高血圧、更には朝の不十分な降圧が脳心血管疾患の危険因子であることが示唆された。

(5)

論文題名	Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a Japanese general population: The Ohasama study.
著者名	Masaaki Nakayama, Hirohito Metoki, Hiroyuki Terawaki, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Toshinobu Sato, Keisuke Nakayama, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Sadayoshi Ito and Yutaka Imai.
書誌情報	Nephrology Dialysis Transplantation. 2007;22:1910-5.
項目	抽出する内容 (アブストラクトおよび本文中から抽出する)
目次	病因・予防
目的	慢性腎疾患 (CKD) は一般住民において、脳心血管疾患 (CVD) 発症および死亡の危険因子であることが示されている。しかし、CVD を心疾患と脳卒中に二分すると、その割合は欧米とアジアで異なっている。日本人においては、特に脳卒中患者の割合が高いにも拘らず、CKD が脳卒中発症の危険因子であるかは明らかになっていない。そこで本研究では、この問題を明確にすることを目的とした。
研究デザイン	前向きコホート研究。 1992-97 年にベースライン調査。その後 2001 年まで追跡。
セッティング	岩手県大迫町 (現花巻市大迫町)
対象者	35 歳以上の大迫住民 3076 名のうち、1992 年から 1997 年までの住民基本健診に参加したのは 2192 名。このうち、血清クレアチニン値、尿検査、交絡因子が欠損している 215 名を除く 1977 名を解析対象者とした (平均年齢 62.9 歳、男性 731 人・女性 1246 人)。
エンドポイント	1. 脳卒中と TIA の新規発症。2. 全死亡。3. CVD 死亡
統計解析	Cox 比例ハザードモデル (年齢・性別・収縮期血圧・BMI・喫煙歴・降圧薬服用・CVD 既往歴・糖尿病既往歴・高コレステロール血症既往歴で補正。統計学的有意水準は 0.05 未満。)
主な結果	ベースライン時に、尿タンパク陽性が 154 例 (7.8%)。観察期間 7.8 年の間、脳卒中発症 112 例、全死亡 187 例 (うち CVD 死亡 58 例) を把握。 対象者を Ccr (ml/min) の値で 3 群 (~40、40~70、70~) に分類し、70 以上の群をリファレンスとして、脳卒中発症の相対ハザード (RH) を算出した。その結果、40 以下の群 (RH=3.1: 95%信頼区間 1.24-7.84)、40 から 70 の群 (1.9: 1.06-3.75) で有意に RH が高値を示した。また、全死亡の RH も同様に 40 以下の群 (5.3: 2.46-11.59)、40 から 70 の群 (2.3: 1.29-4.23) で有意に高値だった。
結論	日本の一般地域住民において、腎機能の低下は脳卒中の発症リスクを増加させた。日本には脳卒中患者が非常に多いことから、CKD が危険であることを共通認識として持つ必要がある。
CQ	1. CKD は脳卒中発症の危険因子か？
Answer	1. Yes. CKD は脳卒中の発症リスクを増加させる。
備考	特になし

3. 滋賀県におけるコホート研究について

(1) 高血圧が医療費に及ぼす影響：滋賀県国保コホートにおける10年間の追跡による検討

Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Kadowaki T, Okayama A, Ueshima H. Impact of Hypertension on Medical Economics: A 10-Year Follow-Up Study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Hypertens Res* 2005; 28: 859-864.

【目的】中高年の日本人では高血圧の頻度が高く、わが国の循環器疾患の最も重要な危険因子の一つである。循環器疾患の予防のためには長期にわたる血圧管理が必要であるが、コントロールが不十分な場合、循環器疾患の発症率が上昇するため、高血圧は医療費を上昇させる可能性があり、これを追跡調査によって明らかにすることを試みた。

【方法】滋賀県内の7町1村における40-69歳の国民健康保険加入者4,191名（男性1,819名、女性2,372名）を約10年間追跡した。この追跡対象者は高血圧未治療で、循環器疾患の既往のない者である。血圧値によって米国合同委員会第7次報告の分類に準じた4つのカテゴリーに分けて（「収縮期血圧（以下、SBP）120mmHg未満かつ拡張期血圧（以下、DBP）80mmHg未満；正常血圧」、「SBP120～139mmHgまたはDBP80～89mmHg；高血圧前症」、「SBP140～159mmHgまたはDBP90～99mmHg；ステージ1高血圧」、「SBP160mmHg以上またはDBP100mmHg以上；ステージ2高血圧」）、各血圧カテゴリーの一人あたりの医療費と累積入院のオッズ比、総死亡のハザード比（正常血圧を基準）を評価した。高血圧者（前症、ステージ1、ステージ2）の医療費と正常血圧者の医療費の差額は高血圧に起因している可能性のある過剰医療費と考えられるが、これを高血圧関連医療費と定義して、血圧各群の集団としての高血圧関連医療費が対象集団の総医療費の中で占める割合を求めた。

【結果】血圧値と医療費の間に正の段階的な関連がみられ、特に男性において著明であった。また、ほとんどの高血圧群（前症、ステージ1、ステージ2）において入院と総死亡は増加傾向を認めたが、男性のステージ2高血圧群においては入院も総死亡もかなり高くなっていた。集団としては、高血圧前症群、ステージ1高血圧群、ステージ2高血圧群の高血圧関連医療費に大きな差はなく、軽～中等症である高血圧前症群とステージ1高血圧群を合わせた高血圧関連医療費は重症のステージ2高血圧群よりもむしろ高くなった。また対象集団の高血圧関連医療費は対象集団の総医療費の23.7%を占めていると考えられた。

【結論】高血圧はその重症度を問わず医療費に大きな影響を及ぼすと考えられる。

表. 一人あたり医療費, 累積入院のオッズ比と総死亡のハザード比 (滋賀県国保コホート)

血圧 カテゴリー	対象者数	一人あたり 医療費(円/月)		累積入院		総死亡	
		算術平均	幾何平均 *	ケース 数	オッズ比 (95%CI) *	ケース 数	ハザード比 (95%CI) *
男性							
正常	347	15,009	6,694	147	1.00	17	1.00
前症	858	18,973	6,995	399	1.10 (0.84-1.43)	63	1.33 (0.77-2.30)
ステージ1	450	22,378	8,325	215	1.05 (0.77-1.42)	32	1.21 (0.66-2.21)
ステージ2	164	45,947	15,756	105	1.96 (1.29-2.98)	27	3.19 (1.67-6.08)
$p < 0.01$							
女性							
正常	546	14,222	7,723	194	1.00	10	1.00
前症	1,135	17,944	7,848	438	1.04 (0.83-1.29)	26	1.23 (0.57-2.66)
ステージ1	527	16,998	7,801	194	0.85 (0.65-1.11)	14	1.32 (0.55-3.17)
ステージ2	164	23,332	9,887	76	1.14 (0.78-1.66)	4	1.06 (0.31-3.60)
$p = 0.18$							

* 年齢、BMI、喫煙、飲酒、総コレステロール、糖尿病を調整

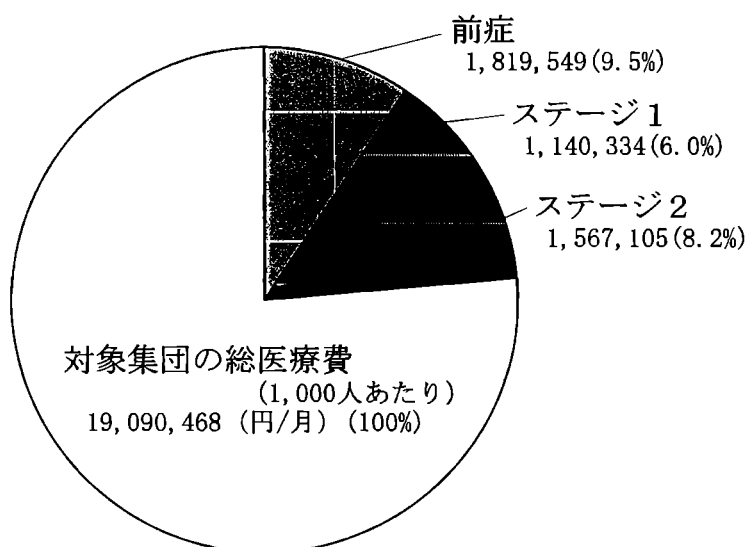


図. 対象集団における高血圧関連医療費 (滋賀県国保コホート)

(2) 血清 Alanine Aminotransferase 値と Body Mass Index の組み合わせによる死亡と医療費に対する予測能 ; 滋賀県国保コホートにおける 10 年間の追跡による検討

Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H. The Value of Combining Serum Alanine Aminotransferase Levels and Body Mass Index to Predict Mortality and Medical Costs: a 10-year Follow-up Study of National Health Insurance in Shiga, Japan. J Epidemiol 2006; 16: 15-20.

【目的】血清 Alanine Aminotransferase (以下、ALT) は日常診療で肝疾患のスクリーニングとして利用されており、その上昇要因としてはウイルス性肝炎、アルコール

性肝炎、脂肪肝などが考えられる。肥満を伴う血清 ALT の高値は脂肪肝の可能性が高いが、近年、脂肪肝はメタボリックシンドロームを介して循環器疾患の危険因子と考えられており、その結果、肥満を伴う血清 ALT の上昇は死亡率や医療費の上昇要因と考えられる。このように、血清 ALT 値が総死亡や医療費に及ぼす影響は Body Mass Index (以下、BMI) によって修飾される可能性があり、これを追跡調査によって明らかにすることを試みた。

【方法】滋賀県内の7町1村における40-69歳の国民健康保険加入者4,524名を約10年間追跡した。血清ALT値によって5つのカテゴリーに分けて (ALT<20、20≤ALT<30、30≤ALT<40、40≤ALT<50、50≤ALT (IU/L))、各ALTカテゴリーの総死亡のハザード比 (ALT<20を基準) と一人あたりの医療費を評価した。

【結果】血清ALT値とBMIの間には、総死亡と医療費に対する有意な交互作用がみられた。BMIが中央値(22.7kg/m²)未満の対象者では、血清ALTと総死亡および医療費の間に正の段階的な関連がみられた。50≤ALTの総死亡の調整ハザード比は8.11(95%CI, 3.16-20.82)であった。しかし、BMIが中央値以上の対象者では、血清ALTと総死亡および医療費の間に有意な差はみられなかった。

【結論】日本人における血清ALT高値と中央値未満のBMIの組み合わせは過剰な死亡や医療費と関連があり、ウイルス性肝炎や肝硬変などで栄養障害を呈する者などが多く含まれていた可能性がある。逆に、血清ALT高値と中央値以上のBMIの組み合わせに多いと思われる脂肪肝は日本人における死亡や医療費の上昇要因ではないと推測された。

表. 総死亡のハザード比と一人あたり医療費(滋賀県国保コホート)

血清ALT (IU/L) カテゴリー	対象者数	総死亡		一人あたり医療費(円/月)	
		ケース数	ハザード比(95%CI)*	算術平均	幾何平均*
BMI中央値(22.7 (kg/m²))未満					
ALT<20	2,056	100	1.00	19,882	7,864
20≤ALT<30	146	14	1.42 (0.80-2.52)	26,752	8,136
30≤ALT<40	28	1	0.91 (0.13-6.55)	46,559	13,227
40≤ALT<50	13	2	3.53 (0.85-14.61)	33,276	20,414
50≤ALT	17	5	8.11 (3.16-20.82)	62,956	29,882
			P for trend<0.01		P<0.01
BMI中央値(22.7 (kg/m²))以上					
ALT<20	1,832	78	1.00	19,391	8,866
20≤ALT<30	293	6	0.33 (0.14-0.77)	17,926	8,699
30≤ALT<40	72	4	0.88 (0.31-2.49)	20,382	10,883
40≤ALT<50	37	1	0.64 (0.09-4.65)	17,567	11,204
50≤ALT	30	3	1.38 (0.34-5.63)	23,640	9,605
			P for trend=0.91		P=0.49

* 年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、収縮期血圧、高血圧治療、総コレステロール、糖尿病を調整

(3) 高血圧と糖尿病の合併と医療費の関連;滋賀県国保コホートにおける10年間の追跡による検討

Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H. Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan.

J Hypertens 2006; 24: 2305-2309.

【目的】高血圧や糖尿病が医療費を上昇させることは知られている。しかし、これらの合併は稀ではない。この場合、循環器疾患などの発症リスクはそれぞれ単独よりも高いため、医療費もより上昇する可能性があり、これを追跡調査によって明らかにすることを試みた。

【方法】滋賀県内の7町1村における40-69歳の国民健康保険加入者4,535名（男性1,939名、女性2,596名）を約10年間追跡した。追跡開始時における高血圧（収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、治療ありのいずれか）および糖尿病（既往あり）の状況によって、対象者を「非高血圧非糖尿病」、「高血圧のみ」、「糖尿病のみ」と「高血圧糖尿病合併」の4つのカテゴリーに分けて、各カテゴリーの一人あたりの医療費と総死亡のハザード比（非高血圧非糖尿病を基準）を評価した。

【結果】高血圧と糖尿病の合併の頻度は全対象者4,535名中1.3%であった。表に示すように、各カテゴリー一人あたりの医療費（算術平均）は16,699（円/月）（非高血圧非糖尿病）、24,704（円/月）（高血圧のみ）、38,547（円/月）（糖尿病のみ）、40,655（円/月）（高血圧糖尿病合併）であった。この4群の調整医療費（幾何平均）も同様な傾向を示し、統計学的有意差を認めた。また、高血圧糖尿病合併群では総死亡のハザード比（2.37）も上昇を示した。

【結論】高血圧と糖尿病の合併はそれぞれ単独よりもより医療費を増加させる。高血圧糖尿病合併群では死亡の危険が上昇しており、高血圧と糖尿病それ自体の治療だけではなく、重篤な合併症を介して医療費の上昇をもたらしたと推測される。これらを合併した患者に対してハイリスク・アプローチに基づいた治療をするとともに、どちらか一方だけを持った患者に対して生活習慣の是正による他方の新規発症を予防することが重要である。

表. 一人あたり医療費と総死亡のハザード比(滋賀県国保コホート)

高血圧糖尿病 カテゴリー	対象者数	一人あたり医療費(円/月)		ケース数	総死亡
		算術平均	幾何平均*		ハザード比(95%CI)*
非高血圧非糖尿病	2,818	16,699	7,473	112	1.00
高血圧のみ	1,579	24,704	10,067	88	1.15 (0.86-1.55)
糖尿病のみ	77	38,547	14,545	6	1.16 (0.51-2.65)
高血圧糖尿病合併	61	40,655	19,111	9	2.37 (1.19-4.74)
P<0.01					

* 年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、総コレステロールを調整

(4) 蛋白尿と医療費の関連；滋賀県国保コホートにおける 10 年間の追跡による検討

Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H. Medical costs of individuals with proteinuria: A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. Public Health 2007; 121: 174-176.

【目的】蛋白尿は総死亡や循環器疾患死亡と関連があり、また長期のわたる人工透析を必要とする慢性腎不全への進行の指標でもある。このため、蛋白尿が見られる者では医療費が上昇する可能性があり、これを追跡調査によって明らかにすることを試みた。

【方法】滋賀県内の 7 町 1 村における 40-69 歳の国民健康保険加入者 4,490 名（男性 1,929 名、女性 2,561 名）を約 10 年間追跡した。追跡開始時における蛋白尿の有無によって、対象者を「蛋白尿なし；(-) ~ (±)」と「蛋白尿あり；(+) ~ (+++)」の 2 つのカテゴリーに分けて、各カテゴリーの一人あたりの医療費と累積入院のオッズ比、総死亡のハザード比（蛋白尿なしを基準）を評価した。

【結果】蛋白尿が見られる者の頻度は全対象者 4,490 名中 1.0%であった。表に示すように、各カテゴリー一人あたりの医療費（算術平均）は 20,029（円/月）（蛋白尿なし）、37,494（円/月）（蛋白尿あり）であった。この 2 群の調整医療費（幾何平均）も同様な傾向を示し、統計学的有意差を認めた。また、蛋白尿あり群においては累積入院のオッズ比（1.54）も総死亡のハザード比（1.60）も上昇を示した。

【結論】蛋白尿が見られる者では不良な予後を伴って医療費が上昇すると推測される。また、蛋白尿は将来の医療費上昇を予測する指標となると考えられる。

表. 一人あたり医療費、累積入院のオッズ比と総死亡のハザード比(滋賀県国保コホート)

蛋白尿 カテゴリー	対象者数	一人あたり医療費(円/月)		累積入院		総死亡	
		算術平均	幾何平均*	ケース数	オッズ比(95%CI)*	ケース数	ハザード比(95%CI)*
蛋白尿なし	4,443	20,029	8,451	1,883	1.00	209	1.00
蛋白尿あり	47	37,494	14,200	26	1.54 (0.84-2.84)	5	1.60 (0.64-4.03)

*P<0.01

*年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、収縮期血圧、高血圧治療、総コレステロール、糖尿病を調整

(5) 肥満および肥満以外の循環器疾患危険因子の集積と医療費の関連：滋賀国保コホートにおける 10 年間の追跡による検討

Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; The Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures. *Circ J*; 71: 807-13, 2007.

【目的】本邦の診断基準を含めて幾つかのメタボリックシンドロームの基準は肥満を必須要件にしているが、肥満以外の危険因子が集積しても循環器疾患のリスクが高くなることが知られている。循環器疾患は医療費上昇の主たる要因であるが、危険因子の集積と医療費の関連が肥満の有無により異なるかどうかをコホート研究で検証する。

【方法】滋賀県の7町1村の40～69歳の住民で、1989～1991年に基本健康診査(市町村の健診)を受診した国民健康保険加入者を2001年3月31日まで追跡した。該当者4,535人のうちベースラインデータに欠損のある57人を除いた4,478人(男性1,921人、女性2,557人)を分析対象とした。追跡期間中の国民健康保険医科の入院外、入院、総医療費(加入期間で除した月平均医療費)、追跡期間中の国民健康保険からの異動理由(死亡または被用者保険等への転出)を把握した。ベースラインの高血圧(収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、降圧剤服用のいずれ)、高コレステロール血症(220mg/dl以上)、糖尿病(既往歴または尿糖+以上)を危険因子としてそれぞれカウントし、その合計数と医療費との関連を性別、年齢、喫煙、飲酒を調整して共分散分析で検討した。さらに肥満の有無(BMI 25kg/m²をカットオフ値)により再度同様の解析を行った。最後にリスク集積による集団全体の過剰医療費を算出した。

【結果】平均追跡期間は9.0年であった。月平均の総医療費(調整幾何平均)は、危険因子数0個:7,361円、危険因子1個:9,382円、危険因子2～3個:10,562円であった。外来医療費、入院医療費でも同様の傾向を示した。肥満の有無で層別化すると、非肥満群と肥満群の月平均の総医療費(調整幾何平均)は、危険因子数0個で6,985

円と 9,168 円、危険因子 1 個で 9,091 円と 10,703 円、危険因子 2～3 個で 10,263 円と 12,048 円であり、いずれも肥満群のほうが高かった。危険因子別に肥満の有無で層別化すると、非肥満群と肥満群の月平均の総医療費（調整幾何平均）は、高血圧で 11,407 円と 12,991 円、高コレステロール血症で 9,210 円と 10,551 円、糖尿病で 15,139 円と 19,497 円であり、やはり肥満群のほうが高かった。集団全体に占める過剰医療費の割合は、非肥満かつ危険因子 1 個で 13.1%、非肥満かつ危険因子 2 個以上で 3.4%、肥満のみで 2.4%、肥満かつ危険因子 1 個で 1.8%、肥満かつ危険因子 2 個以上で 2.9%であった。

【結論】高血圧、高コレステロール血症、糖尿病などの循環器疾患の危険因子の集積は、長期間にわたって医療費を上昇させる要因であり、肥満が加わると個人の医療費は更に上昇する。しかし肥満者の頻度が低く、集団全体に対する肥満の過剰医療費の割合は大きくなかった。

【補足】なおこの論文に対して Circ J 20071 の 10 月号にて Letters to the Editor としてコメントが掲載され、同じ巻で著者の回答も掲載されている。その簡潔な要旨を下記に示した。

1) Oda E. Metabolic syndrome and medical expenditures in Japan. Circ J 2007; 71: 1666. Letters to the Editor.

ほぼメタボリックシンドロームに相当する肥満かつ危険因子 2 個以上の過剰医療費は 2.6%に過ぎず、医療費適正化策として肥満を必須とした現行のメタボリックシンドロームの基準は不相当であり、それは死亡や発症をエンドポイントとした研究でも明らかである。

2) Okamura T. Cardiovascular risk clustering with obesity: A good target to reduce medical expenditures as a first step of high-risk approach in communities and worksites. Circ J 2007; 71: 1667. Author's Reply.

確かにこの研究では肥満かつ危険因子 2 個以上による過剰医療費は小さかった。しかしこの研究ではウエスト周囲径ではなく BMI を用いていること、HDL コレステロールなどの因子が測定されていないことを考慮すべきである。また肥満したリスク集積者への保健指導は比較的指導方法が確立しており、地域や職域の現場でも取り組みやすい。一方、非肥満のリスク集積は難易度が高い指導対象であり、今後の研究が必要である。とりあえずこれの対象者にはポピュレーションアプローチで対応するのが良い。肥満対策は少なくともハイリスクアプローチの導入としては適している。

(6) Body Mass Index と医療費の関連；滋賀県国保コホートにおける 10 年間の追跡による検討

Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; Health Promotion

Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Medical costs of obese Japanese: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. Eur J Public Health. 2007; 17: 424-429.

【目的】Body Mass Index (以下、BMI) は肥満の簡便な指標である。肥満、特に内蔵性肥満はメタボリック症候群を介して循環器疾患の危険因子となるだけでなく、一部のがんや変形性膝関節症などの危険因子でもあり、これらの疾患を介して医療費の上昇をもたらす可能性があり、これを追跡調査によって明らかにすることを試みた。

【方法】滋賀県内の7町1村における40-69歳の国民健康保険加入者4,532名(男性1,938名、女性2,594名)を約10年間追跡した。追跡開始時におけるBMI値(kg/m²)によって、対象者を「BMI<18.5」、「18.5≤BMI<25.0」と「25.0≤BMI」3つのカテゴリーに分けて、各カテゴリーの一人あたりの医療費と総死亡のハザード比(18.5≤BMI<25.0を基準)を評価した。

【結果】25.0≤BMI群の頻度は全対象者4,532名中それぞれ18.0%であった。表に示すように、各カテゴリー一人あたりの医療費(算術平均)は26,970(円/月)(BMI<18.5)、19,115(円/月)(18.5≤BMI<25.0)、22,072(円/月)(25.0≤BMI)であった。この3群の調整医療費(幾何平均)も同様な傾向を示し、BMIと医療費の関係は18.5≤BMI<25.0群を底辺とするJカーブであった。18.5≤BMI<25.0群と25.0≤BMI群の間には統計学的有意差を認めた。BMI<18.5群と25.0≤BMI群の総死亡のハザード比(それぞれ、1.76、1.21)も上昇を示した。25.0≤BMI群を2つに分けた場合の医療費(算術平均)は19,839(円/月)(25.0≤BMI<30.0)、55,120(円/月)(30.0≤BMI)であった。喫煙状況で層化した場合、非喫煙者においても喫煙者においてもBMIと医療費の関係は同様なJカーブを呈した。対象集団の肥満関連医療費は対象集団の総医療費の3.1%を占めていると考えられた。

【結論】BMI高値、すなわち肥満は医療費増加と有意に関連していた。肥満は生活習慣の是正によって予防や治療が可能なため、医療費抑制の観点からも、肥満対策は重要である。一方、BMI低値は追跡開始時に重篤な疾患を持っていたため、この時には既に痩せた状態となっていて、その結果、医療費の上昇をもたらしたと推測される。

4. 久山町研究

(1) 一般住民における慢性腎臓病と心血管病発症の関係：久山町研究

Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Kidney Int. 2005 Jul;68(1):228-36.

【背景と目的】近年、慢性腎臓病（CKD）は心血管病との関係が注目されている。しかし、心血管病の既発症者や高血圧患者などの高リスク群で、CKDが心血管病発症の独立した危険因子であるとの報告は見られるが、一般住民を対象とした疫学研究は海外でも少ない。本報告では福岡県久山町の一般住民を対象とした前向き研究の成績をもとに、CKDが心血管病発症に及ぼす影響について検討した。

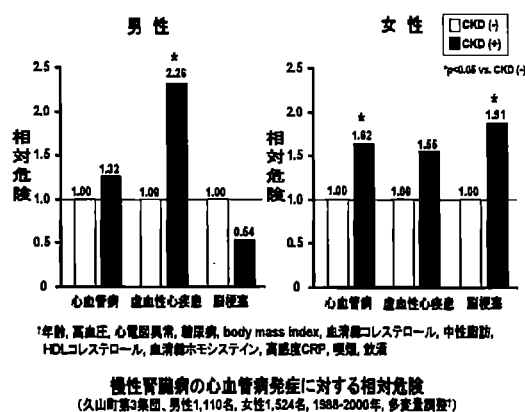
【対象と方法】1988年に、久山町の循環器健診を受診した40歳以上の対象者（受診率80.7%）のうち、脳卒中・心筋梗塞の既発症者と腎不全患者を除いた2,634名を12年間前向きに追跡した。MDRDの式を用いて糸球体濾過量（GFR）を評価した。GFR<60 ml/min/1.73m²をCKDとした。

【結果】追跡期間中に、99例の虚血性心疾患、137例の脳梗塞、60例の出血性脳卒中の発症を認めた。CKDの有無別にみた心血管病の発症率（対1,000人年）は男性で10.7 vs. 8.3、女性で6.7 vs. 4.8といずれもCKD群で高く、女性で有意差を認めた（p<0.05）。多変量解析でも女性でCKDは心血管病の有意な危険因子であった（相対危険1.62, p<0.05）。

心血管病のタイプ別に検討すると、CKDの有無別にみた虚血性心疾患の発症率（対1,000人年）は男性で6.2 vs. 2.9、女性で2.7 vs. 1.3といずれもCKD群で高く、男性で有意差を認めた（p<0.05）。多変量解析でも男性でCKDは虚血性心疾患発症の有意な危険因子であった（相対危険2.26, p<0.05）。

CKDの有無別にみた脳梗塞の発症率（対1,000人年）は男性で3.8 vs. 3.1、女性で2.5 vs. 3.4と、女性でCKD群の発症率が有意に高かった（p<0.05）。多変量解析でも女性でCKDは脳梗塞発症の有意な危険因子となった（相対危険1.91, p<0.05）。出血性脳卒中はCKDの有無で発症率に有意差を認めなかった。

【結論】久山町の一般住民において、CKDは心血管病発症の有意な危険因子であった。



(2) 地域住民におけるCRPレベルと糖尿病発症の関係：久山町研究

Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. Diabetes Care. 2005 ;28(10):2497-500.

【背景と目的】近年、慢性炎症の示標であるC反応性蛋白（CRP）と心血管病との関係

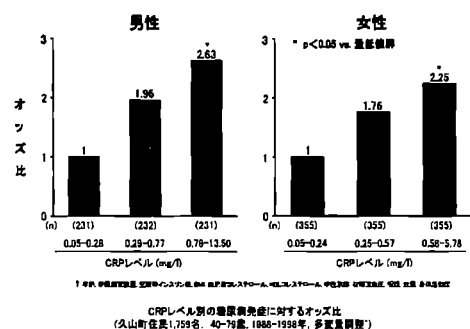
が注目されている。一方、CRP が糖尿病発症の危険因子であるとする報告が欧米で散見されるが、わが国でこの問題を検討した報告は極めてまれである。そこで本研究では、福岡県久山町の地域住民を対象にした追跡調査において、CRP レベルと糖尿病発症との関係を検討した。

【対象と方法】1988年の久山町の循環器健診を受けた40-79歳の住民のうち、糖尿病(ADA基準)がなくかつCRPの測定が可能であった2,207名を追跡対象とした。この集団のうち、1993年-1998年に再度健診を受診し糖尿病の有無を判定できた1,759名(男性694名、女性1,065名、追跡率79.7%、平均追跡期間9.0年)を本研究の対象とした。

【結果】対象者をCRPレベルの3分位で3群に分けると、年齢調整後の糖尿病の累積発症率は、男性では低値群4.4%、中間値群11.3%、高値群13.1%($p=0.002$)、女性ではそれぞれ3.5%、6.0%、9.2%($p=0.001$)と、CRPレベル上昇とともに有意に増加した。年齢、糖尿病家族歴、空腹時インスリン値、body mass index (BMI)、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、収縮期血圧、飲酒、喫煙、身体活動度を交絡因子とした多変量解析では、CRP低値群に対する高値群の糖尿病発症のオッズ比は、男性2.63(95%信頼区間1.23-5.65、 p for trend=0.014)、女性2.25倍(1.01-5.01、 p for trend=0.049)と、CRP高値は男女で糖尿病発症の独立した有意な危険因子となった。

次に男女合わせて層別解析を行うために、対象者をBMI、中性脂肪、HDLコレステロールの分位で3群に分け、高血圧、飲酒、喫煙の有無別に2群に分けた。性・年齢調整後のCRP値と糖尿病発症の関係は、BMIおよび中性脂肪の低値群、HDLコレステロールの高値群、非高血圧群、非飲酒群、喫煙群と非喫煙群で有意であった。その他の層では、CRP値と糖尿病発症の間に有意な関係を認めなかった。

【結論】久山町では、CRP高値は糖尿病発症の有意な危険因子であった。この関係は、インスリン抵抗性の小さな群と非飲酒群で強かった。



3

(3) 日本人におけるラクナ梗塞対その他の脳梗塞の発症率低下

Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Iida M. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 2006 ;66:1539-44.

【要約】

脳梗塞サブタイプ別の発症率や生存率の時代的变化を見た論文はきわめて少ない。久

山町研究では、40歳以上の久山町住民から1961年(1618名)、1974年(2038名)、1988年(2637名)の3つのコホート集団を創設した。これらの集団を各々12年間追跡し、脳梗塞サブタイプ別の発症率・生存率を比較した。全てのコホートにおいて剖検または画像診断による形態学的検査が、ほぼ全ての脳梗塞例について行なわれた。年齢標準化ラクナ梗塞発症率は、第1集団から第2集団にかけて男性で59%、女性で28%と有意に低下した。第2集団から第3集団にかけて男性では41%と発症率低下が持続したが、女性では低下傾向が鈍化した。年齢標準化アテローム血栓性脳梗塞発症率は男女とも第1集団から第2集団にかけて低下傾向を示したが、第2集団から第3集団にかけて発症率は同程度であった。年齢標準化心原性塞栓症発症率は、全ての集団において変化を認めなかった。3つのコホートにおいて、高血圧者の平均血圧レベルと喫煙者の頻度は時代とともに減少したが、高血圧者の頻度に時代的变化は見られなかった。ラクナ梗塞発症後の5年生存率は3集団の間で有意に改善したが、アテローム血栓性脳梗塞や心原性塞栓症の生存率の改善は見られなかった。これらのデータは、日本人において過去40年間の間にラクナ梗塞発症率が急速に低下したことを示唆する。高血圧管理の改善や喫煙者の頻度の低下がこの傾向に関与したことがうかがえる。

(4) PRKCH(タンパク質キナーゼC η)の非同義置換SNPが脳梗塞の危険度を増す

Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y. A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C η) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet* 2007;39:212-217.

【要約】

脳梗塞は、その発症や進展に複数の環境要因と遺伝要因が複雑に組み合わさって関与する多因子疾患である。これまでに多くの脳梗塞の候補遺伝子が検討されているが、残念ながらその遺伝要因については未だほとんど解明されていない。本研究では、脳梗塞関連遺伝子を探索する目的で、九州大学病院を含む7つの関連施設を受診した脳梗塞患者1,126例と2002-03年に行われた久山町ゲノム疫学研究参加者のうち性・年齢を対応させた同数の者の血液サンプルを用いて、ゲノムワイド関連解析を行った。2段階のスクリーニングにより脳梗塞に関連する12ヶ所の候補領域を同定した。ラクナ梗塞において有意な関連を示したマーカーSNPについてfine mapping、LD解析を用いて検討した所、Protein kinase C-eta (PKC η)をコードする遺伝子PRKCHを脳梗塞関連遺伝子として新たに同定した。PRKCH遺伝子内には374番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンに変わるSNP(1425G/A)があり、このSNPはラクナ梗塞と有意な関連を示した($p=9.84 \times 10^{-6}$ 、オッズ比1.66)。また、バイオバンクジャパンに登録されてい

るラクナ梗塞 1,137 例と対照群 1,875 例においても同様の関連が認められた ($p=9.89 \times 10^{-4}$)。このアミノ酸置換は ATP 結合部位に位置しており、イソロイシン型の PKC η はバリン型に比べ PKC 活性が 1.6 倍高かった。久山町剖検例の病理学的検討では、PKC η は血管内皮細胞および泡沫化したマクロファージに発現しており、その程度は動脈硬化の重症度と強く相関していた。さらに、1988 年の健診を受診した久山町住民 1,642 人を 14 年間追跡し、この SNP と脳梗塞発症との関連を検討した所、SNP が AA の群は GG 群に比べ脳梗塞発症率が有意に高かった ($p=0.03$ 、ハザード比 2.83)。以上の結果より、PRKCH は日本人の脳梗塞関連遺伝子であり、遺伝子内のアミノ酸置換を伴う SNP は脳梗塞発症の遺伝的危険因子であると考えられた。

(5)

論文題名 Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study.
著者名 Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y.
書誌情報 J Am Soc Nephrol. 2007;18:2135-2142.

目的 高血圧は腎硬化症を引き起こし、慢性腎臓病や末期腎不全の危険因子となる。しかし、どの血圧レベルから腎動脈硬化が進展するかは必ずしも明らかではない。そこで本報告では、久山町一般住民における連続剖検例の成績を用いて、高血圧が腎細動脈硬化に及ぼす影響について検討した。

研究デザイン 後向きコホート研究。
1962年1月-1994年12月の久山町連続剖検例。

セッティング 福岡県糟屋郡久山町

対象者 1962年1月から1994年12月の間に、久山町住民の死亡者1,394名を剖検した(剖検率80%)。このうち死亡7年以内に循環器健診を受診していない者、評価可能な腎組織が保存されていない者、降圧薬服薬者を除いた652名(男性362例、女性290例)を本研究の対象者とした。

エンドポイント
・腎中小動脈硬化は、各剖検組織切片内のすべての中小動脈について血管狭窄度を算出し、半定量化した。
・腎動脈硝子化は、各組織切片内の50個の細動脈について硝子化度を算出し、半定量化した。

統計解析 腎中小動脈硬化および腎動脈硝子化の頻度を算出した。頻度の比較検定および相対危険の算出には、ロジスティック回帰モデルを用いた。

主な結果
・血圧レベル別にみた腎中小動脈硬化の頻度は血圧レベルが高くなるほど上昇し、正常血圧に対し前高血圧症から有意に高かった。
・血圧レベル別にみた腎細動脈硝子化の頻度は血圧レベルが高くなるほど上昇し、正常血圧に対し前高血圧症から有意に高かった。
・これらの関連は、多変量解析により、死亡時年齢、性、血清コレステロール、耐糖能異常、BMI、飲酒、喫煙を調整しても変わらなかった。
・標的臓器障害(心電図異常、慢性腎臓病および脳卒中・虚血性心疾患の既往)の有無別に血圧レベルと腎中小動脈硬化の関連を検討したところ、標的臓器障害の有無にかかわらず、腎中小動脈硬化を有する多変量調整相対危険は、血圧レベルが高くなるほど直線的に上昇した。

結論 久山町一般住民の剖検例では、血圧レベルと腎細動脈硬化の程度の間に関連な直線的関係が存在し、前高血圧症から腎細動脈硬化を有するリスクが高かった。この関連は標的臓器障害の有無にかかわらず認められた。

(6)

論文題名 Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.
著者名 Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruyua K, Iida M, Kiyohara Y.

書誌情報 Stroke. 2007;38:2063-2069.

目的 メタボリック・シンドロームは心血管病との関連が指摘されている。しかし、アジアの一般住民において、メタボリック・シンドロームの心血管病発症に与える影響を検討した疫学研究は少ない。そこで本報告では、福岡県久山町における追跡調査の成績をもとに、メタボリック・シンドロームが心血管病発症に及ぼす影響を検討した。

研究デザイン 前向きコホート研究。
1988年にベースライン調査、その後2002年11月まで追跡。

SETTING 福岡県糟屋郡久山町

対象者 40歳以上の男女を対象に健診を実施し2,736名が受診(受診率81%)。そのうち脳卒中および心筋梗塞の既往がない2,452名(男性1,050名、女性1,402名)を本研究の対象者とした。

エンドポイント
・心血管病(脳卒中+冠動脈疾患)発症。
・脳卒中発症。病歴、神経学的所見、CT検査・剖検所見をもとに診断した。
・虚血性心疾患発症。心筋梗塞発症と1時間以内の心臓突然死を虚血性心疾患と定義した。病歴、心筋由来の血液酵素学的変化、心電図、心エコー検査・心臓カテーテル検査・剖検による形態学的変化をその診断の根拠とした。

統計解析 発症率の算出には人年法を用いた。発症率の比較検定および相対危険の算出には、Cox比例ハザードモデルを用いた。

主な結果
・メタボリック・シンドローム(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [NCEP]の基準による)の頻度は、男性で21%、女性で30%であった。
・追跡期間中に心血管病307例(男性158例、女性149例)、脳卒中209例(男性94例、女性115例)、虚血性心疾患125例(男性78例、女性47例)の発症をみた。
・男女において、心血管病発症率は、メタボリック・シンドロームのない者に比べメタボリック・シンドロームのある者で有意に高かった。
・メタボリック・シンドロームの心血管病発症に対する多変量調整相対危険は、男性で1.9、女性で1.7と有意に上昇していた。
・心血管病発症率は、メタボリック・シンドロームの構成因子が集積するほど上昇し、構成因子が3個以上集積した群で構成因子がない群に比べ有意差を認めた。
・脳卒中および虚血性心疾患における解析でも同様の関連を認めた。

結論 日本の一般住民において、メタボリック・シンドロームは心血管病発症の有意な危険因子であった。

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

(1) 日本人集団におけるヘモグロビンA1c値と死亡率の関係

Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G. Relationship between HbA1c and mortality in a Japanese population. *Diabetologia*. 2005 ;48(2):230-4.

(要約)

白人ではヘモグロビンA1c濃度(HbA1c)があらゆる死因の死亡率と関連を持つことが知られている。しかし、この関係は日本人では明らかではない。また、ヘモグロビンA1cと悪性新生物による死亡率の関係に関する研究も乏しい。この研究では1986-1994年に放射線影響研究所の成人健康調査を受診した原爆被爆者とその対照からなる3710人のHbA1cを測定し、ベースラインのHbA1cで5グループ(HbA1c<5.5%の正常ヘモグロビンA1c群は1341人、5.5%≤HbA1c<6.0%の正常高値群は1341人、6.0%≤HbA1c<6.5%の軽度高値群は589人、6.5%≤HbA1cの高値群は259人、タイプ2糖尿病と診断されていた群378人)に分けた。ベースライン時の平均年齢は67.6±10.1歳、死亡は2000年12月まで追跡し、平均追跡期間は8.83±3.44年であった。Coxの比例ハザードモデルにより、正常群と比較したハザード比を求めた。追跡期間中の総死亡数は754人、循環器疾患死亡253人、悪性新生物死亡249人であった。年齢、性、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、飲酒、被爆線量を調整後、総死亡ならびに循環器疾患死亡では軽度高値群以上でハザード比の有意な増加が認められた。悪性新生物死亡は高値群と糖尿病群でハザード比の有意な増加が認められた。この研究の結果は日本人でもHbA1c値が6%以上であれば、死亡率の増加が認められ、糖尿病と診断されていない人でもHbA1cの測定が重要であることを示唆している。

(2) 循環器疾患死亡のリスク因子としての血清尿酸値：原爆被爆生存者における長期コホート研究

Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: a longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol*. 2005 ;32(5):906-12.

(要約)

この研究の目的は血清尿酸値と循環器疾患死亡の関係を明らかにする事である。1966-1970年に放射線影響研究所の成人健康調査を受診した原爆被爆者とその対照からなる10,615人についてCoxの比例ハザードモデルにより、ベースラインの血清尿酸値と循環器疾患死亡ならびに総死亡との関連を解析した。ベースライン時の平均年齢は49歳、死亡の追跡は1999年まで行い、平均追跡期間は24.9年であった。追跡期間

中の総死亡数は 5225 人、その内 1984 人が循環器疾患死亡であった。Cox の比例ハザードモデルにより、男女各々 5 群に分けた血清尿酸値群の最低位群と比較したハザード比を求めた。男性のベースライン時血清尿酸値区分は 5.0、6.0、7.0、8.0mg/dl (297.4、356.9、416.4、475.8mmol/l)、女性の区分は 4.0、5.0、6.0、7.0mg/dl (237.9、297.4、356.9、416.4mmol/l) とした。男性では年齢調整後の循環器疾患死亡と総死亡に尿酸値との関連を認めた。年齢、肥満度 (BMI)、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、飲酒、高血圧既往、糖尿病既往、循環器疾患既往調整後も、総死亡との関連は認められたが循環器疾患死亡では有意差がなくなった。女性では同様な調整を行った後も、総死亡と循環器疾患死亡の両方に有意な増加を認めた。血清尿酸値は女性では循環器疾患死亡のリスク因子であった。また男女共に、血清尿酸値と総死亡のリスク増加の関連が認められた

(3) 原爆被曝者における動脈硬化との関連が示唆される微生物に対する抗体レベルと C 反応性蛋白質レベル

Hakoda M, Kasagi F, Kusunoki Y, Matsuura S, Hayashi T, Kyoizumi S, Akahoshi M, Suzuki G, Kodama K, Fujiwara S. Levels of antibodies to microorganisms implicated in atherosclerosis and of C-reactive protein among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2006 ;166(2):360-6.

(要約)

横断的研究デザインで動脈硬化への関連が示唆されている微生物感染指標として抗体レベルを、また炎症の指標として C 反応性蛋白質 (CRP) を測定した。この研究は原爆被曝者とその対照者集団において放射線被曝の動脈硬化に対する影響を調べる研究の一環として実施されたが、抗体レベルならびに CRP に対する性、年齢、喫煙の影響についても検討した。2000 年 3 月から 2 年の健診サイクルで 4,068 人のクラミア・ニューモエに対する IgA と IgG 抗体、ヘリコバクター・ピロリに対する IgG 抗体、サイトメガロウイルスに対する IgG 抗体、高感度 CRP、身長、体重を測定し、問診により喫煙に関する情報を得た。対象者は年齢 54 歳以上、平均年齢は 71 歳であった。クラミア・ニューモエに対する IgA と IgG 抗体価は共に年齢の増加ならびに喫煙本数の増加で高値を示し、女性では男性に比べ抗体価が低かった。ヘリコバクター・ピロリに対する IgG 抗体価は年齢が増加すると減少し、男性ならびに喫煙者で高値であった。サイトメガロウイルスに対する IgG 抗体高年齢者、女性、喫煙者で高値であった。高感度 CRP は高齢者、男性、喫煙者で高値であった。また、BMI と正の関係を認め、肥満に伴う炎症の増加が示唆された。

喫煙は微生物感染ならびに炎症を介して、また肥満は炎症を介して動脈硬化を進展させる可能性を示唆している。

(4) 動脈硬化の有病率と原爆放射線被曝の関係について：放射線影響研究所成人健康調査

Yamada M, Naito K, Kasagi F, Masunari N, Suzuki G. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int J Radiat Biol.* 2005 ;81(11):821-6.

(要約)

大動脈弓の石灰化と頸動脈の内膜中膜肥厚 (IMT: intima-media thickness) を指標として、関連するリスク要因を調べる横断的研究を実施した。成人健康調査の目的である放射線被曝の影響だけでなく、白血球数、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、総コレステロール、HDL コレステロール、クレアチニン、収縮期血圧 (SBP)、BMI、喫煙の影響についても検討した。2000年10月から2002年5月に受診した男性615人、女性1189人に対し、胸部レントゲン検査、頸動脈超音波検査、末梢血検査、生化学検査、身長・体重測定と問診による喫煙情報の聴取を行った。対象者の年齢は54歳以上、男性の平均年齢は66歳、女性の平均年齢は71歳であった。大動脈弓の石灰化は石灰化無し、軽度石灰化(点状石灰化または細い線状石灰化)、重度石灰化(1つ以上の大きな石灰化)の3カテゴリーで評価した。IMTは11MHzのプローブを用いて頸動脈分岐部の15-20mm中枢側の総頸動脈を測定した。大動脈弓の軽度石灰化、重度石灰化共に女性の有病率が高く、リスク要因に関する解析は男女別に行った。男性の大動脈弓の石灰化には年齢、HbA1c、放射線線量が女性の大動脈弓の石灰化には年齢、喫煙、SBP、放射線線量が関係していた。IMTは高年齢、総コレステロール高値、HDL コレステロール低値、SBP高値で高値を示した。大動脈弓の石灰化とIMTのリスク因子は異なっていた。この結果は個人の有するリスク因子の違いにより、動脈硬化がより進展した部位も異なるかもしれない事を示唆するが、縦断的研究により検討する必要がある。

(5) 握力は中高年の男女の死因別死亡率を予知する。

Hideo Sasaki, Fumiyoshi Kasagi, Michiko Yamada, Shoichiro Fujita. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120: 337-342.

(要約)

握力と死亡の関係を明らかにするために、放射線影響研究所成人健康調査の中高年集団において①性・年齢別、②死因別、③追跡期間を分けた時間的推移という観点から解析を行った。

握力に関する死亡の相対リスクはCox比例ハザードモデルにより、可能性のある交

絡因子を多変量解析で調整することにより推定した。

5分された握力の最高位群での参照群(5分位の第3番位)に対する死亡率の相対リスクは男性の35-54歳で0.52、55-64歳で0.72、65-74歳で0.67といずれも有意に低かった。最下位群での死亡率の相対リスクは男性の55-64歳(相対リスク:1.38)と65-74歳(相対リスク:1.38)で参照群に対し有意に高かった。女性の最下位群での死亡率の相対リスクは35-54歳(相対リスク:1.39)と65-74歳(相対リスク:1.54)で参照群に対し有意に高かった。

外因死を除く全死亡の多因子調整相対リスクは握力の5Kg増加で男性では相対リスク0.89、女性では相対リスク0.87と有意に低かった。多因子調整後の相対リスクは男性では心臓疾患、冠動脈性心疾患、肺炎による死亡で、各々0.86、0.85、0.83、女性では0.80、0.88、0.87であった。

相対リスクは追跡期間を通じて検査開始から最初の5年では0.80、20年以上の経過でも0.92と一貫していた。しかし、20年以上経過後は握力5Kg増加における相対リスクは低かった。

6. 端野・壮瞥町研究

研究報告1: Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Isobe T, Chiba Y, Miura T, Shimamoto K. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia. *Hypertens Res.* 2005 ;28(8):665-70.

(要約)

インスリン抵抗性は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常など危険因子の背景因子として重要であるが、インスリン抵抗自体も心血管疾患の危険因子である可能性が指摘されている。本研究では端野・壮瞥町の男女1,227名を対象として、インスリン抵抗と心血管疾患の関連を縦断成績から解析した。糖負荷後2時間のインスリン値(64 μ U/mL以上)をインスリン抵抗ありと定義した。8年間の追跡中インスリン抵抗のあるものでは非インスリン抵抗に比較して虚血性心疾患が5.6倍、脳卒中が2.8倍増加した。コレステロール、喫煙など他の危険因子で調整してもインスリン抵抗ありは虚血性心疾患発症を規定する因子となった(odds比3.2)。以上から、日本人の心血管疾患の発症・死亡にインスリン抵抗性が直接関与する可能性を示唆した。

研究報告2: Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men--the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res.* 2005 ;28(3):203-8.

(要約)

2001年の米国 National Cholesterol Education Program(NCEP)の Adult Treatment Panel III(ATP III)では Metabolic syndrome(MS)の診断基準を公開し、その管理の重要性を強調した。今回は端野・壮瞥町住民検診の縦断成績より日本人男性におけ MS の予後を解析した。男性 808 名(平均年齢 60.3±11.2 歳)で高 TG 血症群、低 HDL 血症群、高血圧群、高 FPG 血症群、腹部肥満群を分類し、これらを 3 個以上集積する MS を判定した。危険因子の集積に伴いインスリン抵抗性指標は有意に増加した。全体中 MS は 25.3%であった。この集団を 8 年間追跡すると、心疾患発症は、MS では non-MS に比較して 2.23 倍の odds 比で上昇した。日本人男性でもインスリン抵抗性症候群の判定に NCEP-ATPIII の MS の概念は有用であり、MS は心血管疾患の危険因子として捉えられる可能性が示唆された。

研究報告 3 : Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol.* 2005 ;153(1):91-8.

(要約)

アディポネクチンの血中レベルは性・年齢で異なるが、この相違の原因を、性ホルモンと腎機能の変化から検討した。端野・壮瞥町住民検診より、空腹時の一般採血に加えて、アディポネクチン、各種性ホルモンを測定した。これにより年齢、性、腎機能など多因子の解析を行うと、高齢者でのアディポネクチンレベルの上昇は腎でのアディポネクチンのクリアランスの低下が主に作用する可能性が示唆され、性ホルモンの影響は少ないと考えられた。今後、代謝異常のマーカーや動脈硬化性疾患の危険因子としてアディポネクチンを検討する場合に、年齢、性に加え、腎機能も考慮に入れる必要があることが示唆された。また地域住民の断面成績より、危険因子の集積である MS と非 MS でのアディポネクチンの血中レベルを検討した。MS ではアディポネクチンが低下し、これを介する軽症リスクの集積が動脈性疾患発症に関与する可能性が示された。

研究報告 4 : Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Katoh N, Chiba Y, Akasaka H, Nakamura Y, Shimamoto K. Incidence of type 2 diabetes in individuals with central obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care.* 2006 ;29(5):1128-9.

(要約)

内臓脂肪蓄積型肥満（腹部肥満）はメタボリックシンドロームの基盤をなす病態であり、肥満細胞から分泌される生理活性物質がインスリン抵抗性、血圧上昇、耐糖能障害、脂質代謝異常などに関与することが明かにされつつある。本報告では地域住民の腹囲を測定、腹部肥満を同定し、その後の10年間の追跡により糖尿病発症を endpoint として、腹部肥満と糖尿病発症の関連を検討した。対象は一般住民男性 348 人、女性 523 人で早朝空腹時に標準法により腹囲周囲径を測定し、男性では WC \geq 85 cm, 女性では WC \geq 90 cm を腹部肥満とした。また10年間の縦断調査により、新規糖尿病発症を登録した。その結果、173名の腹部肥満の12.7%、654名の非腹部肥満の5.9%に糖尿病発症があった。多重ロジスティック回帰分析で年齢、血圧、喫煙、BMI レベルを補正しても、腹部肥満は相対危険 2.07 で新規糖尿病発症を予測した。このとき BMI レベルは有意な因子とならなかった。日本人一般住民でも BMI よりも内臓脂肪蓄積型肥満が糖尿病発症に関連することが示された。

研究報告 5 : Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Fu Y, Takagi S, Ohnishi H, Rakugi H, Ura N, Shimamoto K, Ogihara T. Effects of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on insulin resistance in a Japanese general population: the Tanno-Sobetsu study. Hypertens Res. 2006 Dec;29(12):961-7.

(要約)

これまでに、レニン-アンジオテンシン系 (RA 系) 遺伝子多型と高血圧の関連を検討した報告は多数なされているが、同系はインスリン抵抗性 (IR) の病態にも密接に関与していることが知られている。IR は、心血管疾患の主要な危険因子の共通の遺伝的背景因子である。IR の疾患感受性遺伝子として、これまでにアドレナリン β 3 受容体遺伝子、アディポネクチン遺伝子などが検討されているが、本邦の一般住民を対象に IR と感受性遺伝子の関連を検討した成績は少ない。そこで本報告では、RA 系の遺伝子多型と IR の関連を検討した結果を示す。住民検診を受診し、インフォームドコンセントを得た住民のうち心血管疾患罹患者、糖尿病治療者を除いた 550 名 (男性 199 名、女性 351 名、平均年齢 63.6 \pm 0.4 歳) を対象とした。末梢血からゲノム DNA を抽出し、ACE 遺伝子 I/D 多型、AGT 遺伝子 Met235Thr 多型、AGTR1 遺伝子 A1166C 多型について遺伝子型の決定を行った。

全対象の HOMA 指数の平均値は 1.30 \pm 0.05 であり、HOMA 指数は BMI、高血圧の有無、TG、HDL コレステロール、hs-CRP と有意な相関を示した。HOMA 指数 1.73 を基準に IR の有無で分類 (IR 群、非 IR 群)、IR 群は 116 名、非 IR 群は 434 名であった。ACE 遺伝子多型、AGT 遺伝子多型、AGTR1 遺伝子の遺伝子型の頻度は、これまでの日本人の報告と同様である。このうち AGTR1 遺伝子の遺伝子型の頻度は、AA / AC / CC がそれぞれ 84.4% /

14.9%/ 0.7%である。IR 群では AGTR1 遺伝子の A アレル保有者が有意に高率で、AGTR1 遺伝子が AA 型の場合、AC, CC 型と比較して IR のオッズ比は 2.25 倍となった。この関連は、多変量で補正した検討でも同様であり、IR は AGTR1 遺伝子の A1166C 多型は有意な関連を示し、AA 型が IR のリスクであるという結果が得られた。AGTR1 遺伝子 A1166C 多型では、AA 型が AC, CC 型と比較して AII に対する受容体の反応性が高いことがこれまでに報告されており、このことから AA 型保有者では AII の機能が発揮されやすく、IR が発現する可能性が考えられた。

研究報告 6 : Isobe T, Saitoh S, Ohnishi H, Shimamoto K, Relationship between Serum Adiponectin levels and Metabolic Syndrome Diagnosed by Using The New Criteria for Metabolic Syndrome for Japanese: the Tanno-Sobetsu study. Medical Hypotheses and Research 2006; 3: 751-759

(要約)

メタボリックシンドローム (MetS) は動脈硬化性疾患の基本病態として検討されている。一方、アディポネクチン (ADP) は脂肪細胞由来で血中に高濃度で存在し動脈硬化病変の修飾物質として注目されている。本総説では日本人の MetS と ADP の関連を報告した。対象は地域住民検診受診者のうち高血圧、糖尿病、高脂血症治療者を除いた男女 1,067 名 (平均年齢 59.8 ± 12.4 歳)。測定項目は body mass index (BMI)、腹囲径 (WC)、血圧値 (SBP/DBP)、空腹時血糖値 (FPG)、総コレステロール値 (TC)、中性脂肪値 (TG)、HDL コレステロール値 (HDL)、ADP。MetS は 2005 年日本内科学会基準によった。すなわち腹囲：男性では $WC \geq 85$ cm, 女性では $WC \geq 90$ cm を必須とし、 $TG \geq 150$ mg/dl かつ / または $HDL < 40$ mg/dl, $SBP \geq 130$ mmHg かつ / または $DBP \geq 85$ mmHg, $FPG \geq 110$ mg/dl, 以上の 2 項目以上満たすものを MetS 群、それ以外を Non-MetS 群に分類した。ADP は F 分布を示したため自然対数変換し、年齢調整した ADP を MetS 群、Non-MetS 群で比較した。また ADP を従属変数として重回帰分析を行った。男女とも ADP は年齢、HDL と有意な正の相関を認め、BMI、WC、FPG、TG とは有意な負の相関を認めた。ADP を従属変数とした重回帰分析では年齢、BMI、WC、FPG、TG、HDL が有意な独立変数として採択された。ADP は Non-MS 群に比し MS 群で有意に低下しており、年齢調整後もその関係は保たれた (それぞれ男性: $p < 0.001$; 女性: $p = 0.001$)。ADP は MS で有意に低下しており、MS 発症、進展に影響を及ぼしている可能性が示された。

研究報告 7 : Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Katoh N, Ohata J, Nakagawa M, Shimamoto K. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: the Tanno and Sobetsu study. Hypertens Res. 2007;30(3):229-36.

Relationship between Visceral Fat and Cardiovascular Disease Risk Factors:

The Tanno and Sobetsu Study

内臓脂肪測定と心血管疾患危険因子の関連

【目的】

過去に腹部CTやWCにより評価された内臓脂肪と高血圧の関連を示した報告はあるが腹部超音波法 (US 法) を用いた検討はない。そこで日本人一般集団での US 法による内臓脂肪評価の有用性を評価し腹部肥満と心血管疾患危険因子、特に血圧値との関連について検討した。

【方法・結果】

研究 1: 外来患者、男性 45 名、女性 64 名 (平均年齢: 男性 55.4±19.4 歳、女性 67.8±10.7 歳) を解析対象とし身長、体重、WC、腹部 CT 法による visceral fat area (VFA), total fat area (TFA)、US 法による visceral fat distance (VFD) を計測した。subcutaneous fat area (SFA) は TFA から VFA を引いて算出し VFA、SFA、VFD、BMI、WC の互いの相関を検討した。その結果、VFA と VFD の相関係数は男性 $r=0.660$ ($P<0.001$)、女性 $r=0.643$ ($P<0.001$) であった。また、VFA は BMI、WC よりも VFD とより相関が強かった。更に BMI と WC は VFA より SFA との相関が強い事が示された。

研究 2: 地域住民検診を受診した、男性 353 名、女性 457 名 (平均年齢: 男性 62.8±12.2 歳、女性 57.8±12.6 歳) の VSD と血圧値の関連を検討した。その結果、BMI を補正に加えると、男性の高 VFD 群は低 VFD 群より HBP (OR: 2.75, $P<0.05$)、HTG (OR: 3.35, $P<0.05$) で有意にオッズ比は増加した。しかし WC は HT、TG で有意な関係は得られなかった。また、女性の高 VFD 群は低 VFD 群より HTG (OR: 6.36, $P<0.05$)、LHDL (OR: 2.94, $P<0.05$) で有意にオッズ比は増加した。しかし WC は全ての因子で有意な関連は得られなかった。

【考察ならびに結語】

重回帰分析の結果、男性では VFD は血圧値の独立した説明変数であった。WC は男女共に血圧値と有意な関連が認めなかった。男性では、VFD は血圧値との関連を示す良い指標と考えられる。更に VFD は MS を伴う男性で血圧との関連を評価する有用な指標と考えられた。

腹囲基準を満たさなくても危険因子の蓄積するハイリスク者を見つける時に WC 以外の方法で確認することが重要である。その場合に US 法は内臓脂肪の蓄積を評価する簡便で有用な方法と思われる。

研究報告 8 : Obara F, Saitoh S, Takagi S, Shimamoto K. Influence of hypertension on the incidence of cardiovascular disease in two rural communities in Japan: the Tanno-Soubetsu study. Hypertens Res. 2007;30(8):677-82.

論文題名 Influence of Hypertension on the Incidence of Cardiovascular Disease in Two Rural Communities in Japan: The Tanno-Sobetsu Study.

著者名 Fumio Obara, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, Kazuaki Shimamoto.

書誌情報 Hypertension Research. 2007; 30: 677-682.

目的	これまでに我々は WHO/ISH 基準の血圧階層で血圧レベルが増すごとに全死亡、心血管疾患死亡が増加することを報告した。しかし死亡をエンドポイントとした場合には、重症例の把握のみで真の心血管疾患発症と高血圧の関連を過小評価している可能性が残る。そこで地域住民を対象に、WHO/ISH 基準の血圧階層別に心血管疾患発症について追跡調査を行い、各血圧階層別の心血管疾患発症率を比較検討し、日本人における高血圧の循環器疾患発症への影響を明らかにすることを目的とした。
研究デザイン	前向きコホート研究。1991年、1992年にベースライン調査、その後1999年8月まで追跡。
セッティング	北海道端野町、北海道壮瞥町
対象者	1991年と1992年の住民検診受診者2,136名のうち、降圧薬服用者338名を除外し血圧階層分類が可能であった1,798名(男性806名、平均年齢59.5±11.2歳、女性992名57.8±12.1歳)を対象とした。循環器疾患の既往者は解析対象から除外した。
エンドポイント	心血管疾患の発症とした。新規発症の脳卒中または虚血性心疾患、狭心症・心筋梗塞および心臓突然死は検診時のアンケート調査と心電図の経年変化から判定し、また医師の診断を受け通院中のものは主治医に確認した。初年度調査以来検診を受診していない例については家族への訪問およびアンケートにより発症の情報を得て、通院中のものは主治医にその詳細を確認した。
統計解析	群間の比較は一元配置分散分析を用い、交絡因子を補正した心血管疾患発症の相対危険度の解析はCox比例ハザードモデルを用いた。
主な結果	対象1,798名の平均追跡期間は5.74年で、追跡率は84.2%。追跡期間中の心血管疾患発症例は94例(脳卒中発症は64名、虚血性心疾患発症は30名)、死亡は17例を認めた。心血管疾患相対発症率、(対千人・年)は、至適血圧+正常血圧群で6.24、正常高値血圧群で11.26、グレード1~3高血圧群で15.83と血圧階層が上がるに従い高率となり、グレード1~3高血圧群と至適血圧+正常血圧群との間に有意差あり。Cox比例ハザードモデルにより性、年齢、BMI、血糖、コレステロールで補正した心血管疾患発症の相対危険度は、グレード1~3高血圧群で1.46倍となり至適血圧+正常血圧群に対して有意(95%信頼区間1.00-1.68)であった。
結論	血圧のレベルが上がるにつれて心血管疾患発症のリスクが増大するという結果が得られた。これは、他の危険因子の影響を除外しても認められることから、地域一般住民で高血圧はいまだに心血管疾患発症の独立した危険因子として重要であることが明らかとなった。
CQ	1. 血圧と心血管疾患の間にJカーブ現象は観察されたか? 2. 脈圧が大きいことは心血管疾患発症のリスクか? 3. 喫煙、飲酒の影響は明らかになったか? 4. 心血管疾患に対して、高血圧に加えて年齢、性別はリスクとなっているか?
Answer	1. No. 観察対象、観察人年も少ないが、本研究ではJカーブ現象は認められなかった。 2. No. 本研究では収縮期血圧、拡張期血圧ともにリスクであり、脈圧の関与は小さいと考えられた。 3. No. 今回の調査において喫煙、飲酒は調べていない。 4. Yes. 至適血圧群に対しグレード1~3高血圧それぞれの群で発症率の違いに差を認めたが、性、年齢を調整するとグレード1と2の相対危険度の差は消失した。

7. 大崎国民健康保険加入者コホート研究

(1) 飲酒と医療費

Anzai Y, Kuriyama S, Nishino Y, Takahashi K, Ohkubo T, Ohmori K, Tsubono Y, Tsuji I. Impact of alcohol consumption upon medical care utilization and costs in men: 4-year observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan. *Addiction*. 2005 ;100(1):19-27.

【はじめに】日本からの報告も含め、飲酒量の多い人で死亡率が高くなることを示す研究が数多くある。少量飲酒が健康によいかどうかは、まだ決着がついていないが、大量飲酒によって、肝硬変や飲酒関連がん、脳卒中や高血圧のリスクは確実に高くなる。そのため、大量飲酒者では、医療サービスを利用することが多くなり、医療費も高くなるのではないかと考えられる。これまでの研究によれば、飲酒量が多くなると病院の外来を利用する回数が増えることに関してはほぼ一致しているが、入院に関しては多くなる、少なくなるなど結果がばらばらで一定の結論に至っていない。

そこで、飲酒と医療費の関係をより正確に把握するために、「大崎国保加入者コホート」の男性参加者を、1日当りの飲酒量によって4つのグループに分けて、その後4年間の医療サービスの利用状況（外来受診回数と入院日数）および医療費を、年齢層別に比較した。

【対象と方法】 アンケート調査では、まずお酒を飲む、飲んだことがない、飲んでしたが止めた、という3つの選択肢から回答してもらった。次に、飲む人には、どれくらいの頻度で飲むか、1日あたりの飲酒量はどれくらいかを、お酒の種類別に尋ねた。日本酒1合は約180mlで、エタノール換算で23gになる。

ベースライン調査：1994年10月から12月までに、宮城県の大崎保健所が管轄する14市町（当時）に居住する、40から79歳までの国民健康保険の加入者約5万5,000人を対象に、生活習慣に関する自己記入式アンケートを配布し、5万2,029人から有効回答を得た。回答率は95%であった。

追跡調査：ベースライン調査に回答した者のうち、追跡開始以前に国民健康保険から脱退した者774人を対象から除外した。女性は全体的に飲酒量が少なく、飲酒量別の比較が難しかったので、この研究では男性約2万5,000人だけを対象にした。今回の研究に関連する質問への回答に不備のあった者、ベースライン時点ですでに脳卒中、心筋梗塞、肝臓病あるいはがんを発症したことがあると答えた者を、分析の対象から除外した。また、お酒を止めた人は、お酒を飲まない人に比べ健康状態が悪い可能性がある。そこで、お酒を飲んでしたが止めた人も対象から除外し、お酒を飲んだことがないという人だけを残した。1995年1月から1998年12月までの追跡調査で、約1万7,000人の対象者の医療施設の利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費のデータを、

国民健康保険利用の記録をもとに把握した。国民健康保険受給者の主な職業は、農業、自営業、主婦、年金受給者などであった。この記録によって、1人1人の受給者が利用したほぼすべての医療サービスと費用を把握することができる。

【研究結果】エタノール換算した飲酒量と、1人当りの1ヶ月分の平均入院日数と入院費用は、U字型の関連を示した。お酒を飲まないグループ（入院日数0.56日、入院費用1万3,500円）と飲酒量が最も多いグループ（入院日数0.58日、入院費用1万24,000円）で最も高く、150-299gのグループで最も低く（入院日数0.37日、入院費用9,300円）なった。年齢層別にみると、49歳以下のグループでだけ、飲酒量のより少ない1-149gのグループで最も低くなった。

一方、外来の回数と費用については、飲酒量が多いほど低くなる傾向がみられた。お酒を飲まないグループ（入院費用1万4,100円）で最も高く、飲酒量が増すにつれてだんだん低くなった。年齢層別にみると、どのグループでも、同様の傾向がみられた。

【考察】本研究では、1人1人の医療費をほぼ正確に把握し、年齢、たばこ、体格指数、運動量のような他の要因の影響を取り除いて、飲酒量との関係を調べることができた。健診受診者のデータで、アンケート調査の飲酒量と実際の肝機能検査のデータとの関連性が十分に高かったことが確認され、調査の妥当性が示された。

飲酒量は、入院費用についてはU字型の関連を示し、外来費用については負の関連を示した。外来をよく受診することは、健康意識の高さを反映しているとも考えられる。そのため、入院費用でみられた関連の方が、直接的な結果であるといえるであろう。この研究では、少し飲む人は、まったく飲まない人よりも医療費が低くなった。お酒をまったく飲まないよりも少し飲むことによって、心臓や脳の血管障害や、糖尿病のリスクが下がるといわれている。その一方で、飲酒はいくつかのがんと、高血圧、肝硬変などのリスクを明らかに高くする。飲酒の複合的な健康影響を考えると、お酒を少し飲むと医療費が下がるということは、集団レベルでとらえるべきではなく、個人レベルで考えるべきであろう。

この研究では、飲酒の医療費への影響を追跡期間4年で調べたが、実際の飲酒の健康影響は、4年以上遅れて現れるものがあるかもしれない。その場合には、大量飲酒による医療費の負担増を低く見積もってしまった可能性もある。

(2) 緑茶摂取と全死因死亡、循環器疾患死亡、がん死亡リスクに関する前向きコホート研究

Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. JAMA. 2006. 13;296(10):1255-65.

【目的】緑茶ポリフェノールの循環器疾患やがんに対する防御作用が、細胞レベルや動物実験で盛んに報告されてきた。しかしながら同効果のヒトにおける証拠は少ない。本研究の目的は、緑茶摂取と全死因死亡、死因別死亡リスクとの関連を前向きコホート研究デザインで検討することである。

【方法】1994年に宮城県大崎保健所管内に居住する国民健康保険加入者全員(40歳-79歳)に自記式調査票を配布し、51,255人(95%)より有効回答を得た。全死因については、2005年末まで11年間追跡、死亡原因については、2001年末までの7年間追跡し、全死因死亡は4,209例、循環器疾患死亡は892例、がん死亡は1,134例であった。緑茶摂取頻度を回答し、ベースライン調査時にがん、心筋梗塞、脳血管障害の既往がなかった40,530人を解析対象者とした。

緑茶摂取頻度を<1杯/日、1-2杯/日、3-4杯/日、≥5杯/日の4群に分け、全死因死亡、死因別死亡リスクとの関連をCox比例ハザードモデルにて解析した。共変量は、年齢、職業、教育歴、BMI、スポーツを行う時間、1日歩行時間、糖尿病・高血圧・胃潰瘍既往歴、喫煙、飲酒、総エネルギー摂取、米飯・みそ汁・大豆製品・肉類・魚・乳製品・果物・野菜摂取量、ウーロン茶・紅茶・コーヒー摂取頻度である。

【結果】男女とも緑茶を多く摂取するほど全死因死亡リスクが統計学的に有意に低下し、リスクの低下は特に女性で顕著であった。女性での緑茶摂取頻度<1杯/日の群に対する全死因死亡の多変量補正相対危険度(95%信頼区間)は、1-2杯/日、3-4杯/日、≥5杯/日で、0.98(0.84-1.15)、0.82(0.70-0.95)、0.77(0.67-0.89)(p for trend<0.001)であった。循環器疾患死亡ではこうした関連がより強くみられ、リスクは男性で22%、女性で31%、それぞれ低下した。循環器疾患の中では脳血管障害で特にリスクの低下がみられ、脳血管障害の中では脳梗塞でリスクの低下が顕著であった。一方、緑茶摂取とがん死亡リスクとは関連がみられなかった(表)。

【結論】緑茶摂取は、全死因死亡、循環器疾患死亡リスクの低下と関連していた。一方、緑茶摂取とがん死亡リスクとは、関連がみられなかった。

(3) 緑茶摂取と前立腺がん罹患に関する前向きコホート研究

Kikuchi N, Ohmori K, Shimazu T, Nakaya N, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study. *British Journal of Cancer*. 2006.95: 371-373

【目的】緑茶に含まれるポリフェノールの前立腺がん予防効果について動物での研究結果が複数報告されており、症例対照研究では緑茶摂取が前立腺がん罹患リスク低下に関与する可能性が示唆されているが、結果が一致しておらず、前向きコホート研究は行われていない。この仮説を、前向きコホート研究デザインで検討する。

【方法】1994年に宮城県大崎保健所管内1市13町の国民健康保険加入者で40-79歳の男女に自記式質問紙を配布し、52,029名(94.6%)から有効回答を得た。緑茶摂取項目に回答したがん既往歴のない男性でエネルギー摂取量上位5%と下位5%の者を除外した19,647名を解析対象とし、2001年末まで7年間の追跡調査を行い、121例の前立腺がん罹患症例を確認した。

緑茶摂取量を、1杯未満/日、1杯または2杯/日、3杯または4杯/日、5杯以上/日に分け、前立腺がん罹患リスクとの関連をCox比例ハザードモデルで解析した。解析では、年齢、BMI、飲酒、喫煙、歩行時間、婚姻状態、カロリー摂取量、カルシウム摂取量、肉摂取量で補正を行った。

【結果および考察】緑茶摂取1杯未満/日群に対する、1杯または2杯/日群、3杯または4杯/日群、5杯以上/日群、それぞれの多変量補正相対危険度は、0.92(0.53-1.58), 1.24(0.76-2.03), 0.85(0.52-1.40), (P for trend = 0.74)であった(Table)。調査開始日から3年以内の前立腺がん罹患例を除外しても結果に大きな変化はなかった。本研究結果では、緑茶摂取と前立腺がん罹患リスクとの間には有意な関連がみられなかった。

(4) 日本食パターンと死亡リスクに関する前向きコホート研究：大崎コホート研究

Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007 ;36(3):600-9.

【目的】先行研究では因子分析により同定された日本食パターンが報告されている。しかし、日本食パターンが全死因・疾患別死因に与える影響は、ほとんど調べられていない。因子分析により得られた日本食パターンと全死因・疾患別死因の関連を、前向きコホート研究デザインにて検討する。

【方法】1994年、宮城県大崎保健所管内に在住する40歳から79歳の国民健康保険加入者に自記式調査票を配布し52,029名(95.0%)より有効回答を得た。40項目の食事摂取頻度調査票に25項目以上無回答、総エネルギー摂取が上位0.5%または下位0.5%、がん・脳血管疾患・心疾患・糖尿病いずれかの既往者、追跡開始以前に国民健康保険から異動した者を除外した40,547名を解析対象とした。

40項目の食事摂取頻度調査票から各食品項目の一日あたりの摂取量を算出し、これらについて因子分析(主成分)をおこなった結果、日本食パターン、動物性食品パターン、洋風健康食パターンを同定した。各パターンとの関連性をあらかず因子得点を個人ごとに算出した。エンドポイントは、全死因・循環器疾患・がん死亡とした。死因は人口動態調査調査票により確認した。各パターンの因子得点の最小四分位を基準と

したハザード比（95%信頼区間）を Cox モデルにて算出した。共変量は年齢・性・喫煙状況・歩行時間・総エネルギー摂取・教育歴とした。

【結果および考察】7年間の追跡により、全死因死亡 2,922 人、循環器疾患死亡 875 人、がん死亡 1,169 人を確認した。日本食パターンは、野菜・果物・魚・大豆製品の摂取、動物性食品パターンは、肉類・脂肪性食品・アルコール摂取と相関が高かった。洋風健康食パターンは、野菜・乳製品との相関が高かったが、ご飯、味噌汁の摂取とは負の相関がみられた。日本食パターンは、循環器疾患・全死因死亡と負の関連を認めたが、がん死亡とは関連を認めなかった。動物食品パターンは循環器疾患・全死因死亡と正の関連を認めた。洋風健康食パターンについては、いずれのエンドポイントとも関連を認めなかった。本研究結果より、日本食パターンが循環器疾患および全死因死亡リスクの低下に関与している可能性が示唆された。

(5) 動脈硬化危険因子と医療費：大崎国保コホート研究

Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Hozawa A, Nakaya N, Shimazu T, Tsuji I. The joint impact of cardiovascular risk factors upon medical costs. *Prev Med.* 2007 ;44(4):349-55.

【目的】我が国の地域住民の基本健康診査（基本健診）における動脈硬化危険因子（高血圧、脂質代謝異常、高血糖、肥満）とその集積が医療費に及ぼす影響を検討すること。

【方法】大崎国保コホート研究では、宮城県大崎保健所管内 40～79 歳の国民健康保険（国保）加入者を対象にベースライン調査を平成 6 年に実施し、医療費の追跡を行っている。同研究参加者のうち平成 7 年の基本健診で採血、血圧測定、身体測定を受け、脳卒中・心筋梗塞・がんの既往のない 12,340 名を解析対象者とした。

対象者について、国保レセプトとのリンケージにより平成 8 年 1 月から平成 14 年 12 月の医療費を算出し、国保異動記録より生存死亡を確認した。

基本健診結果から、高血圧、脂質代謝異常、高血糖、過体重を以下の条件で定義した。

①高血圧：血圧値 140/90mmHg 以上又は高血圧既往歴あり、②脂質代謝異常：随時血清コレステロール値 220 mg/dl 以上、又は HDL40mg/dl 未満、③高血糖：随時血糖値 150mg/dl 以上又は糖尿病既往歴あり、④過体重：Body Mass Index 25 以上。

性別、年齢、喫煙、飲酒について補正した共分散分析から、動脈硬化危険因子の有無別の医療費を検討した。次に、医療費と関連のあった 3 つの主要な動脈硬化危険因子（高血圧・高血糖・過体重）の保有状況（なし、各 1 つ×3、2 つの組合せ×3、3 つすべて）によって 8 つのグループに分け、その後 6 年間の医療費を性別、年齢、喫煙、飲酒について補正して共分散分析を用いて検討した。

【結果】高血圧・高血糖・過体重は医療費の増加と関連したが、高脂血症は医療費と統計学的に有意な関連は認められなかった。危険因子がないグループに比べ、危険因子の数が2つ、3つと増えるにつれて、医療費は高くなった。1か月当たりの平均医療費増加の割合は、危険因子が1つの場合、過体重または肥満のグループでは5.1%、高血圧のグループでは33.0%、高血糖のグループでは48.3%であった。危険因子が2つになった場合、肥満と高血圧では45.4%、肥満と高血糖では44.2%、高血圧と高血糖では85.2%であった。さらに、肥満、高血圧、高血糖の3つの危険因子がすべて揃ったグループでは、91.0%で、1人当たり1か月に2万円近く高くなった。これら3つの危険因子に関連した医療費は、対象者全体の健診後6年間の医療費のうち、17.2%を占めていた。

(6) 飲酒と自殺リスクに関する前向きコホート研究 : 大崎コホート研究

Nakaya N, Kikuchi N, Shimazu T, Ohmori K, Kakizaki M, Sone T, Awata S, Kuriyama S, Tsuji I. Alcohol consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study. Alcohol. 2007 Nov;41(7):503-10.

【目的】 飲酒と自殺リスクに関する先行研究では、アルコール依存症患者などで自殺リスクが上昇することが報告されてきた。

しかし、一般地域住民を対象とした疫学調査は少なく、少量飲酒者において自殺リスクが上昇するかは未だ一致した結果が得られていない。

本研究の目的は、一般地域住民を対象とした前向きコホート研究により少量飲酒者において自殺リスクが上昇するかどうかを明らかにすることである。

【方法】 1994年に40-79歳の宮城県大崎保健所管内の国民健康保険加入者全員に自記式質問票を配布し、52,029名(94.6%)より有効回答を得た。本研究では、男性24,895名のみを調査対象とした。

解析対象者は追跡開始(1995年1月)以前に死亡した者及び国民健康保険から異動した者、また飲酒に関する質問の未回答者を除いた22,804名(86.1%)とした。

飲酒に関して、対象者は「飲む」「飲んだことがない」「飲んでいたがやめた」のうち1つを選択し、「飲む」「飲んでいたがやめた」

と回答した者は飲酒頻度と1日あたりの飲酒量を回答した。本研究では、飲酒カテゴリーを以下の4つに分類した；非現在飲酒者(非飲酒者+過去飲酒者)、現在飲酒者：アルコール摂取量22.7g以下/日、22.8-45.5g/日、45.6g以上/日。

追跡調査は2001年12月末までの7年間行い、73例の自殺死亡例を確認した。統計解析は、Cox比例ハザードモデルを用い、非現在飲酒者に対する、他群の相対危険度を算出した(共変量は表に示す)。

【結果及び考察】 非現在飲酒者に対する多変量補正相対危険度（95%信頼区間）は、22.7g 以下/日で 1.2（0.5-2.7）、22.8 - 45.5g/日で 1.5（0.7-3.4）、45.6g 以上/日で 2.3（1.2-4.6）であり、有意な量-反応関係が示された。また、少量飲酒者における自殺リスクが上昇する傾向が示された。

さらに、ベースライン時から 1 年以内の死亡例を除外しても、少量飲酒者において自殺リスクが上昇する傾向は維持された（Multivariate HR2=1.7）。

以上の結果から、多量飲酒者のみならず少量飲酒者においても自殺リスクが上昇する傾向が示された。

8. 富山職域コホート

(1) 飲酒量と 7 年間の血圧上昇度との関連に関する研究（富山職域コホート）

Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Soyama Y, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H. Relationship of alcohol consumption to 7 year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005;23:1485-1490.

【背景と目的】 飲酒と血圧との関連についての従来の疫学研究は多くが横断研究や短期の介入研究であり、長期にわたる縦断研究は少ない。さらに縦断研究の多くは高血圧発症をエンドポイントとしたものであり、正常範囲内を含めた長期の血圧の上昇度を指標とした追跡研究は国際的にもほとんどない。一方、検診などで毎年継続的に測定される「繰り返し測定データ」の変化とその関連要因について、各種交絡因子や追跡期間中の影響因子を調整して明らかにする多変量解析法である Generalized Estimating Equation (GEE)法が近年開発されて注目されている。そこで本研究は、大規模な成人男性集団を対象として、飲酒量がベースラインの血圧およびその後 7 年間にわたる長期の血圧の上昇度とどのような関連を示すのかを、年齢、体重増加、生活習慣要因（特に飲酒と関連する食習慣）、職業要因の影響を考慮して明らかにするものである。

【方法】 本コホートにおける 20 歳から 59 歳の男性 3,900 人を対象とし、1994 年から 2001 年までの 7 年間の血圧値を毎年追跡した。ベースライン調査においては職業要因、生活習慣要因等についての自記式の質問票にて調査を行った。生活習慣要因については、食習慣、主な食品群の摂取頻度、飲酒・喫煙習慣、日常生活の身体活動量についての詳しい情報を得た。血圧測定は、全従業員に対し毎年定期検診時に実施された。分析においては、2001 年まで 7 年間の収縮期血圧および拡張期血圧測定値の変化、すなわち年当たり血圧上昇の勾配を目的変量として解析した。この際他の交絡要因の影響を除外して解析するために、GEE 法による解析を行った。

【結果】 収縮期血圧においては、週当たり 300g 以上の純アルコール摂取者群は非摂取者

群に比べ、年齢と体重を調整した場合、ベースライン値で 5.21mmHg 高値を示し ($p<0.001$)、年当たりの血圧変化においても 0.44 mmHg ($p<0.001$)の有意に大きな上昇を示した。これは7年間では 3.08mmHg 大きい血圧上昇となる。さらに職業要因および各種食品群摂取量などの生活習慣要因を加えて調整した場合でも、ベースライン値で 4.97mmHg 高値を示し ($p<0.001$)、年当たりの血圧変化においては 0.33 mmHg ($p=0.022$)の有意に大きな上昇を示した。ベースラインの収縮期血圧は純アルコール摂取量が週 200g 以上でも著しい上昇を示した ($p<0.001$)。拡張期血圧においては、週当たり 300g 以上の純アルコール摂取者群は非摂取者群に比べ、年齢と体重を補正した場合、ベースライン値で 4.16mmHg 高値と有意差を示し ($p<0.001$)、年当たりの血圧変化においても 0.19 mmHg 大きい上昇傾向を示した ($p=0.067$)。しかし、職業要因・生活習慣要因を加えて補正した場合は、年当たりの血圧変化には有意差は認められなかった。

【考察と結論】今回得られた成績は、大規模な男性集団において純アルコールで週 300g 以上の飲酒習慣がベースラインの血圧値はもとより、その後長期にわたる血圧上昇度に対しても強く関与することを明らかにした新しい知見である。また、この関連は追跡中の体重増加や飲酒に伴う様々な食習慣・職業要因を多変量解析にて調整しても認められ、多量のアルコール摂取自体が長期の血圧上昇をもたらしたことが明らかとなった。純アルコール週 300g 以上の摂取は日本酒換算週 13 合程度以上の飲酒となる。これまで高血圧と関連する飲酒量は 1 日 2-3 合以上 (週 14-21 合以上) とされていたので、それより少ない飲酒量であっても長期の血圧の上昇度が高まることを新たに示したものとも言える。集団レベルでは、僅か数 mmHg の血圧分布の変化によって、虚血性心疾患や脳血管疾患等の循環器疾患の発症者数が大幅に変動することが指摘されている。したがって、循環器疾患予防の観点からは、正常範囲内を含めた集団全体の血圧平均値を少しでも低い方向に移動させる対策が必要である。このためには若年期からの適正な飲酒量の普及啓発とその実践が重要であり、今回の研究結果は今後の高血圧予防対策の立案において重要なエビデンスになると考えられる。

(2) 日本人男性従業員における交代勤務と糖尿病発症との関連 (富山職域コホート)

Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-183.

【目的】交代勤務が糖尿病発症と関連するのかどうかを前向きコホート研究で明らかにする。

【方法】富山県のアルミ製品製造企業従業員男性 2,860 人を 8 年間追跡し、追跡期間中の糖尿病発症を把握した。コホートには常日勤現場作業員、交代勤務現場作業員、

および事務職従事者が含まれる。毎年の検診における HbA1c 6.1 以上の出現または医師による糖尿病診断をもって糖尿病発症と定義した。相対危険度を Cox 比例ハザードモデルで算出した。

【結果】追跡期間中に 87 人が糖尿病を発症し、罹患率は 1000 人年対 4.41 であった。年齢調整罹患率は 2 交代勤務者で最も高く、事務作業員で最も低かった。常日勤作業員と比べた糖尿発症相対危険度（多変量調整後）は、2 交代勤務者で 1.73、3 交代勤務者で 1.33 であったが、統計学的には有意ではなかった。事務職を比較群とすると、2 交代勤務者の多変量調整相対危険度は 2.01 と有意にリスクを上昇させたが、3 交代勤務者および常日勤作業員では有意な上昇はなかった。

【結論】交代勤務は糖尿病発症危険因子と考えられたが、異なる交代スケジュールによりリスクが異なると考えられた。

(3) 日本人の肥満指標と血圧との関連における男女差（富山職域コホート）

Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ota T, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Gender differences in the association between anthropometric indices of obesity and blood pressure in Japanese. *Hypertens Res* 2006;29(2):75-80.

【目的】日本人の成人男女において BMI、ウエスト、ウエスト／ヒップ比、ウエスト／身長比のいずれの肥満指標が最も血圧値と強い関連を示すのかを明らかにする。

【方法】本コホートにおける 35-59 歳の男女計 4,557 人（男 2,935 人、女 1,622 人）において血圧および各種肥満指標を測定した。各肥満指標と血圧との関連の強さを重回帰分析を用いて解析した。また、各肥満指標の 1 標準偏差上昇あたりの高血圧有病リスク比をロジスティック回帰分析にて算出して比較した。

【結果】年齢を調整した重回帰分析では、収縮期血圧・拡張期血圧とも、男性ではウエストが最も強く関連し、女性では BMI が最も強く関連した。男性ではウエスト／身長比との関連も強かった。BMI とウエストを同時にモデルに含めたとき、男性では血圧はウエストと強く関連し、BMI との関連は消失した。逆に女性では血圧と BMI の関連が強く、ウエストとの関連は消失した。各肥満指標 1 標準偏差上昇あたりの高血圧有病の年齢調整リスク比は、男性ではウエストが最も大きく（リスク比 1.44 [95%CI: 1.31-1.58]）、女性では BMI が最も大きかった（リスク比 1.61 [95%CI: 1.38-1.88]）。ウエストと BMI をお互いに調整すると、男性ではウエストが、女性では BMI が有意な要因として残った。ウエスト／身長比は男性ではウエストに次いで高血圧との関連が強い指標であった。

【結論】各種肥満指標の中では、男性ではウエストまたはウエスト／身長比、女性で

は BMI が血圧値あるいは高血圧との関連が強い指標と考えられた。男性においては代謝異常の指標としてのウエストの重要性が確認されたが、女性において血圧上昇に関与する代謝異常はウエストでは把握しにくい可能性がある。また、身長の違い民族間ではウエスト/身長比が有用な可能性があり、ガイドライン作成時に考慮すべきである。

(4) 日本人における各種脂肪酸摂取量と C 反応性蛋白との関連 (富山職域コホート)

Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki I, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol* 2007;17(3):86-92.

【目的】近年急性期の炎症マーカーである C 反応性蛋白 (CRP) は動脈硬化性循環器疾患の強い予測因子として注目されている。多価不飽和脂肪酸, 特に n-3 脂肪酸が炎症を抑制するとの報告があり, 長鎖 n-3 脂肪酸 (エイコタペンタエン酸 (EPA)+ドコサヘキサエン酸 (DHA)) やその前駆体である α -リノレン酸と CRP との関連をみた研究がなされているが一致した見解に至っていない。特に日本食における各種脂肪酸摂取量が CRP とどのような関連があるのかについてもほとんど検討がなされていない。そこで本研究は日本人集団において各種脂肪酸摂取量と高感度 CRP (hsCRP) の関連について明らかにするものである。

【方法】2002-3 年に本コホートの 35-60 歳の男女 3,017 人 (男性 1,556 人, 女性 1,461 人) において hsCRP を測定し, 詳細な食事調査を行った。食事調査は妥当性が確認されている自記式食事歴法質問票 (Self-administered Dietary History Questionnaire (DHQ)) を用いて行った。各種脂肪酸摂取量を 5 分位に分け, 共分散分析を用いて年齢, 飲酒, 喫煙, 身体活動量等を調整した hsCRP の平均値を算出し比較した。また長鎖 n-3 脂肪酸の摂取量の違いにおけるオレイン酸, リノール酸, α -リノレン酸と hsCRP との関連をみるために, 長鎖 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA) の低摂取群, 中程度摂取群, 高摂取群の 3 群に分けて hsCRP に関する重回帰分析を行った。解析はすべて男女別に行った。感染症による炎症の除外のため hsCRP10mg/L 以上のものを除外して分析した。

【結果】各種脂肪酸摂取を 5 分位に分けときの hsCRP の幾何平均値は女性でオレイン酸 ($p=0.008$), α -リノレン酸 ($p=0.026$) で摂取エネルギー比が高いほど有意に低い傾向を認めた。長鎖 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA) の摂取量に関して 3 群に分けて hsCRP と主な脂肪酸との関連を見たところ, 男性では長鎖 n-3 脂肪酸の中程度摂取群でオレイン酸 ($P=0.009$) およびリノール酸 ($p=0.021$) と統計学的に有意な負の関連を示した。また女性では長鎖 n-3 脂肪酸の中程度摂取群でオレイン酸 ($p=0.028$), リノール酸 ($p=0.009$), α -リノレン酸 ($p=0.018$) と最も強い負の関連を示した。

【結論】魚に多く含まれる EPA や DHA の日本人の平均的な摂取がオレイン酸，リノール酸， α -リノレン酸の抗炎症作用を有効に働かせる可能性があり、循環器疾患予防のための脂肪摂取のあり方への新たな知見となろう。

(5) 交代勤務の body mass index および代謝異常値に及ぼす影響（富山職域コホート）

Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:45-50.

【目的】3 交代勤務が代謝異常値の変化に及ぼす影響を前向きコホート研究にて明らかにする。

【方法】対象は日本のアルミ製品製造事業所に勤務する 19-49 歳の男性 1,529 人。対象はベースライン（1993 年）とエンドポイント時（2003 年）の勤務形態により、常日勤-常日勤 (day-day)、交代勤務-常日勤 (shift-day)、常日勤-交代勤務 (day-shift)、交代勤務-交代勤務 (shift-shift) の 4 群に分類した。10 年間にわたる body mass index (BMI)、血圧、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c の変化を各群間で比較した。

【結果】年齢調整した BMI の増加は、day-shift 群で 1.03 kg/m² であり、day-day 群、shift-day 群と比較し有意に大きかった。Shift-shift 群の BMI の増加は、day-day 群と比較し有意に大きかった。さらに、ベースラインの BMI、喫煙、飲酒、余暇の活動量など、他の交絡因子で調整しても同様の傾向を認めた。総コレステロール値の増加は、shift-shift 群、day-shift 群で大きな傾向を認めた。血圧、およびヘモグロビン A1c の変化は、4 群間で有意な差は認めなかった。

【結論】交代勤務は、過度の体重増加の危険因子と考えられた。一方、常日勤者と交代勤務者で代謝異常値の変化に差は認めなかった。

IV. 資 料

班員・担当者 一覽

	所 属		職 名	氏 名
主任研究者	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	教授	上島 弘嗣
分担研究者	大阪大学大学院	医学系研究科社会環境医学講座 公衆衛生学	教授	磯 博康
分担研究者	東北大学大学院	薬学研究科医療薬学講座 臨床薬学分野	教授	今井 潤
分担研究者	国立循環器病センター	予防検診部	部長	岡村 智教
分担研究者	(財)結核予防会	第一健康相談所	所長	岡山 明
分担研究者	九州大学大学院	医学研究院環境医学分野	教授	清原 裕
分担研究者	(財)放射線影響研究所		主席研究員	児玉 和紀
分担研究者	札幌医科大学	医学部第二内科	講師	斎藤 重幸
分担研究者	愛知医科大学	医学部公衆衛生学	准教授	玉腰 暁子
分担研究者	東北大学大学院	医学系研究科公衆衛生学分野	教授	辻 一郎
分担研究者	金沢医科大学	健康増進予防医学	教授	中川 秀昭
分担研究者	京都大学大学院	医学研究科健康情報学分野	教授	中山 健夫
分担研究者	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	講師	村上 義孝
研究協力者	茨城県	保健福祉部	部長	泉 陽子
研究協力者	茨城県常陸大宮保健所		所長	入江 ふじこ
研究協力者	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	助教	門脇 崇
研究協力者	愛媛大学大学院	医学系研究科医療環境解析学講座 公衆衛生・健康医学分野	准教授	斉藤 功
研究協力者	獨協医科大学	公衆衛生学講座	助教	西連地 利己
研究協力者	岩手医科大学	医学部衛生学公衆衛生学講座	教授	坂田 清美
研究協力者	山梨大学大学院	医学工学総合研究部社会医学講座	助教	田中 太一郎
研究協力者	新潟大学大学院	医歯学総合研究科健康増進学分野	准教授	田辺 直仁

研究協力者	愛媛大学大学院	医学系研究科統合医科学講座	講師	田原 康玄
研究協力者	守口市市民保健センター		保健総長	辻 久子
研究協力者	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	客員助教	中村 幸志
研究協力者	三洋電機連合健康保険組合	保健医療センター	所長	日高 秀樹
研究協力者	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	助教	寶澤 篤
研究協力者	国立保健医療科学院	人材育成部	部長	水嶋 春朔
研究協力者	滋賀医科大学	臨床看護学	教授	宮松 直美
研究協力者	(財)放射線影響研究所	臨床研究部	副部長	山田 美智子
研究協力者	順天堂大学	医学部衛生学	教授	稲葉 裕
研究協力者	神奈川県立がんセンター		部門長	岡本 直幸
研究協力者	愛知医科大学	医学部公衆衛生学	教授	菊地 正悟
研究協力者	鳥取大学	医学部医学科	教授	黒沢 洋一
研究協力者	京都大学大学院	医学系研究科	教授	小泉 昭夫
研究協力者	関西労災病院	医療情報部	部長	和田 安彦
研究協力者	守山市民病院		施設長	塩 榮夫
研究協力者	久留米大学	医学部公衆衛生学	准教授	柴田 彰
研究協力者	新潟大学大学院	医歯学総合研究科	教授	鈴木 宏
研究協力者	奈良県立女子大学	生活環境学部	教授	伊達 ちぐさ
研究協力者	名古屋市立大学大学院	医学研究科	教授	徳留 信寛
研究協力者	自治医科大学	医学部保健科学講座	教授	中村 好一
研究協力者	人間総合科学大学大学院		教授	星山 佳治
研究協力者	千葉県がんセンター	疫学研究部	研究部長	三上 春夫
研究協力者	京都府立医科大学大学院	医学研究科	教授	三木 恒治

研究協力者	秋田大学	医学部社会環境医学講座	教授	本橋 豊
研究協力者	札幌医科大学	医学部公衆衛生学講座	教授	森 満
研究協力者	福岡県保健環境研究所		所長	吉村 健清
研究協力者	京都府立医科大学大学院		教授	渡辺 能行
研究協力者	東北大学大学院	薬学研究科医薬開発構想寄附講座	准教授	大久保 孝義
研究協力者	東北大学	21世紀COEプログラム "CRESCENDO"	COEフェロー	浅山 敬
研究協力者	東北大学大学院	医学系研究科遺伝病学分野	日本学術 振興会特別 研究員	目時 弘仁
研究協力者	国立循環器病センター	予防検診部	医師	東山 綾
研究協力者	国立循環器病センター	予防検診部	医師	小久保 喜弘
研究協力者	九州大学大学院	医学研究院環境医学分野	助教	有馬 久富
研究協力者	(財)放射線影響研究所	疫学部	部長代理	笠置 文善
研究協力者	札幌医科大学	医学部第二内科	教授	島本 和明
研究協力者	札幌医科大学	医学部第二内科	助教	赤坂 憲
研究協力者	札幌医科大学	医学部公衆衛生学	講師	大西 浩文
研究協力者	東北大学大学院	医学系研究科公衆衛生学分野	准教授	栗山 進一
研究協力者	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	准教授	三浦 克之
研究協力者	金沢医科大学	健康増進予防医学部門	助教	櫻井 勝
研究協力者	三洋電機連合健康保険組合	産業保健センター	副所長	杉谷 真弓
研究協力者	三洋電機(株)		統括産業医	広田 昌利
分担研究者(H17) オブザーバー (H18-19)	東京大学大学院	医学系研究科公共健康医学専攻生 物統計学分野	教授	大橋 靖雄
研究協力者(H17) オブザーバー (H18-19)	東京大学大学院	医学系研究科公共健康医学専攻生 物統計学分野	助教	原田 亜紀子
リサーチレジデント (H18)	東北大学大学院	薬学研究科医療薬学講座 臨床薬学分野	循環器病研究振興財団 リサーチレジデント	宇津木 恵
事務局	滋賀医科大学	社会医学講座福祉保健医学	教務補佐員	吉田 稔美

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

「疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための
大規模コホート共同研究」

平成 17 年度～19 年度 総合研究報告書

発行 平成 20 年（2008）年 3 月

発行者 「疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための
大規模コホート共同研究」班

班 長 上島 弘嗣
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学 社会医学講座福祉保健医学
TEL : 077-548-2191 FAX : 077-543-9732

印刷 宮川印刷株式会社
〒520-0846 滋賀県大津市富士見台 3-18
TEL : 077-533-1241 FAX : 077-534-0846