

令和 4 年 9 月 8 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20536

研究課題名（和文）ベトナムの経済発展に伴う生活環境の変容と慢性疾患リスクの関連

研究課題名（英文）Economic growth, lifestyle changes and non-communicable disease risk in Vietnam

研究代表者

井上 陽介（Inoue, Yosuke）

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・室長

研究者番号：80722016

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、経済発展によるライフスタイルの急速な変化を経験しているベトナム農村部コミュニティにおいて、30～60歳の住民3000名を対象に、慢性疾患のリスクを上昇させる要因が何であるか、C反応性タンパク質（CRP）を使用して明らかにすることを目的としたものである。解析の結果、年齢や肥満の指標（BMIおよび腹囲身長比〔WHtR〕）と慢性的な炎症状態との間に統計学的有意な関連が認められた。社会経済的状況（教育歴や世帯収入）と慢性的な炎症状態との間にはっきりとした関連は認められなかった。ソーシャル・キャピタルについてはソーシャル・キャピタルが多い群で慢性炎症状態がかえって多いという結果になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CRPの生成をつかさどる免疫系の発達が幼少期の生態学的・社会的環境の影響を受けることを考えると、十数年前まで衛生環境の整備が十分でなく、飢饉や戦争もあったベトナムにおいて、CRPの決定要因が先進国におけるそれとは異なる可能性は十分にある。様々な集団でCRPの決定要因を検討することは人類集団の多様性の理解につながる。なお、現在も対象者を追跡し、CVDや死亡といった重篤な健康イベントの発生情報を収集している。今後、ベースライン時点のCRPがそうしたイベントの発生を予測するかどうか評価することを計画している。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to determine factors associated with elevated inflammation (defined as a C-reactive protein concentration of 3 mg/L or higher) in rural Vietnam, where people have been experiencing rapid lifestyle changes due to economic development. We used information collected from 3000 residents aged 30 to 60 years old who participated in the Khanh Hoa Cardiovascular Study. The analysis showed that older age and obesity (in terms of body mass index and waist-to-height ratio: WHtR) were significantly associated with elevated inflammation. No clear association was found between socioeconomic status (i.e., educational attainment and household income) and elevated inflammation. Higher social capital was rather associated with higher odds of elevated inflammation.

研究分野：社会疫学

キーワード：国際保健学 ベトナム 慢性疾患

## 1. 研究開始当初の背景

心臓病、脳卒中、がん、糖尿病などの非感染性疾患（いわゆる慢性疾患）は、先進国よりもむしろ発展途上国において深刻な健康影響を及ぼしている。世界保健機関の推計（2012年）では、70歳前に慢性疾患が原因で死亡した1600万人のうち、実に82%が発展途上国における死亡で占められていた。これは、きちんとした医療・公衆衛生サービス、健康教育へのアクセスが整備されていない中で、急速な経済発展・都市化が起り、疾病の慢性化が進んだ結果、十分な医療を受けられないまま早期死亡につながるケースが少なくないからだと推察されている。

本研究の対象地であるベトナムは、1986年に決定されたドイモイ政策の導入により急激な経済発展の只中にある。1986年から2016年の30年間で、国内総生産（GDP）は263.4億米ドルから2026億米ドルに拡大し、貧困率は2016年の統計で9.8%にまで減少した。こうした社会経済指標の改善の一方で、慢性疾患の増加傾向は顕著であり、例えば、過体重と肥満を合わせた割合（Body mass index  $\geq 25.0\text{kg/m}^2$ ）は1975年から2016年の間に、男性で3.8%から16.4%に、女性で6.5%から21.3%にそれぞれ増加している。さらに、糖尿病や高血圧も増加傾向にあるほか、早期死亡の原因の第1位と第2位を脳血管疾患と虚血性心疾患が占めているのが現状である。今後、人口の高齢化がさらに進むにつれて、こうした慢性疾患が社会へ及ぼす影響はさらに増大すると考えられる。

重篤な健康問題が発生する前のより早い段階で早期死亡の原因を特定し、その改善を測ることは、医療リソースの限られた途上国においては特に重要なアプローチである。ここで着目しているのが、炎症マーカーとして知られるC反応性タンパク質（C-reactive protein: CRP）である。近年、それまで無意味だと考えられていたCRP濃度の低～中程度の上昇（例：3mg/L以上）が慢性疾患（とくに心血管系疾患）の発症と関連することが数多く報告されている。つまり、CRP濃度の上昇と関連する要因を特定することで、効果的な慢性疾患対策につながる可能性がある。一方で、CRPの生成をつかさどる免疫系の発達が幼少期の生態学的・社会的環境の影響を受けることを考えると、十数年前まで衛生環境の整備が十分でなく、飢饉や戦争もあったベトナムにおいて、CRPの決定要因が先進国におけるそれとは異なる可能性は十分にある。

## 2. 研究の目的

本研究の主な目的は、経済発展によるライフスタイルの急速な変化を経験しているベトナム農村部コミュニティにおいて、慢性疾患のリスクを上昇させる要因が何であるか、C反応性タンパク質（CRP）を使用して明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

本研究課題は、国立国際医療研究センター（NCGM）とパスツール研究所（PINT）がベトナム・カインホア省で実施する共同疫学研究「カインホア心血管コホート研究（Khanh Hoa Cardiovascular Study: KHCS）」の枠組みの中で実施したものである。KHCSは30～60歳のカインホア省の住民3,000人に対して2019～2020年に実施したベースライン調査を起点に、対象者を10年間フォローアップし、死亡や心血管疾患の発生を症例として記録する前向きコホート研究である。

本研究課題では、上述したKHCSのベースライン調査で収集された血液サンプルを利用し、CRP濃度を測定した。測定はPINT実験室において自動分析装置を使用して実施した。その上で、ベースライン調査で実施した質問紙調査のデータを使用して評価された生活習慣や社会経済的情報に関する変数情報とCRPとの関連を統計的に解析した。

### ベースライン調査で収集したデータ

基本属性	性別、年齢
社会経済状況	職業、学歴、世帯収入、資産
生活様式	食事（食事摂取頻度調査）、身体活動量（国際標準化身体活動質問票）、喫煙、飲酒、睡眠、テレビ視聴時間、ソーシャル・キャピタル
社会環境	幼少期の社会経済状況、幼少期の両親との離別体験、ソーシャル・キャピタル
健康指標	体重、身長、腹囲、血圧、うつ病尺度、各種バイオマーカー（血糖値、ヘモグロビンA1c、インスリン、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、CRP）

## 4. 研究成果

### 4-1. 対象集団の特性

表1に示す通り、ベースライン調査で収集した対象者の平均年齢は49.9歳で、女性が対象者の61.0%を占めた。9割近い対象者が結婚しており、教育歴は小学校卒業またはそれ以下が4割、中学校卒業以上が6割だった。農業や漁業に従事する人が約3割を占めた。

喫煙率は約2割で、ほとんどが男性によるものであった。したがって、男性における喫煙率は半数程度であった。BMIが25.0以上の対象者は25.9%、高血圧症は39.6%、脂質異常症は45.1%にも上った。糖尿病は10%程度であり、前糖尿病の割合は46%であった（アメリカ糖尿病学会の定義による）。うつ症状を呈する対象者も10%程度いた。

先行研究にならってCRP 10mg/L以上の対象者（n=58）を急性期の炎症状態にあると判断して除外した後に、CVDとの関連が示唆されるCRP 3mg/L以上の値をもつ対象者は、13.0%を占めた。これらの結果は、ベトナムにおける非感染性疾患の疾病負荷の大きさを再認識させられる結果といえる。

表1. カインホア心血管疾患コホートベースライン調査に参加した住民の基本属性 (2019-2020)

	平均[SD]/ 人数(%)		平均[SD]/ 人数(%)
年齢	49.9 (5.5)	喫煙歴	
女性	184 (61.0)	喫煙未経験	2036 (67.9)
結婚	2691 (89.7)	過去喫煙	350 (11.7)
教育歴		現在喫煙	614 (20.4)
小学校卒業未満	352 (11.7)	BMI	
小学校卒業	863 (28.8)	< 18.5	139 (4.6)
中学校卒業	1068 (35.6)	18.5-22.9	1344 (44.8)
高校卒業以上	717 (23.9)	23.0-24.9	739 (24.6)
職業		≥ 25.0	778 (25.9)
政府関連機関勤務	295 (9.8)	高血圧症	1189 (39.6)
民間企業等勤務	483 (16.1)	脂質異常症	1352 (45.1)
自営業	595 (19.8)	血糖	
農業・漁業	870 (29.0)	前糖尿病	1401 (46.7)
主婦	527 (17.6)	糖尿病	307 (10.2)
退職・失業	119 (4.0)	CRP ≥ 3 mg/L	381 (13.0)*
その他	111 (3.7)	うつ症状	341 (11.4)

\* CRP ≥ 10 mg/L の対象者を除外した 2942 名を対象にした値。

### 4-2. 基礎的な変数（年齢、性別、肥満）との関連

年齢・性別・肥満といった基礎的な変数と慢性的な炎症状態との関連をロジスティクス回帰分析を用いて検討したところ、対象者の年齢が高いほど慢性的な炎症状態であるオッズ比が高くなることが明らかになった（表2）。性別についてははっきりした関連が認められなかった。BMI 25.0 以上の場合、18.5 ~ 22.9 kg/m<sup>2</sup> と比較してオッズ比が 2.64 倍（95%信頼区間 [CI] = 1.98-3.51）であることが分かった。また腹部肥満の指標である腹囲身長比（Waist-to-height ratio: WHtR）について検討した場合でも、強い正の関連が認められた。

表2. 基礎的な変数と慢性的な炎症状態（CRP ≥ 3 mg/L）との関連

	Model 1	Model 2
Age	1.03 (1.02, 1.06)	1.03 (1.00, 1.03)
Sex	1.21 (0.98, 1.49)	1.05 (0.83, 1.33)
BMI		
<18.5	1.08 (0.69, 1.68)	
18.5-22.9	1.00 (ref.)	
23.0-24.9	1.58 (1.19, 2.12)	
≥25.0	2.64 (1.98, 3.51)	
WHtR (per 1-SD)		1.78 (1.54, 2.04)

#### 4 - 3 . 社会経済的状況との関連

先行研究において、一国内における社会経済的状況 (SES) と NCD の関連は経済発展が進むにつれて、正の関連 (高 SES 群で NCD が多い) から負の関連 (低 SES 群で NCD が多い) に転換することが示唆されている。本研究の仮説は、急速な経済発展を遂げるベトナムにおいては、高 SES 群で慢性疾患のリスクを増加させるような生活習慣の受容が起こり、慢性的な炎症状態のオッズが高くなるというものであった。

解析の結果、仮説とは異なり、SES (教育と世帯収入) と慢性的な炎症状態と間にはっきりとした関連は認められなかった (表 3)。より具体的には、WHtR で調整した Model 4 において収入が中程度の群におけるオッズ比の統計学的有意な低下が観察された。

表 3 . 社会経済的状況と慢性的な炎症状態 (CRP  $\geq 3$  mg/L) との関連

	Model 3	Model 4
Education		
Less than primary school	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Primary school	1.05 (0.75, 1.47)	1.11 (0.83, 1.50)
Junior high school	0.92 (0.70, 1.22)	1.06 (0.84, 1.35)
High school or more	0.90 (0.58, 1.39)	1.05 (0.71, 1.54)
Income		
Low	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Middle	0.80 (0.61, 1.03)	0.79 (0.63, 0.998)
High	0.92 (0.60, 1.42)	0.90 (0.60, 1.35)

Model 3、Model 4 とともに年齢と性別を調整。Model 4 では WHtR も調整。

しかしながら注意したいのは、BMI や WHtR をアウトカムとして、教育歴や世帯収入との関連を線形回帰モデルで検討すると、教育歴については高学歴であるほど BMI や WHtR が低くなる傾向が観察されたということである (表 4)。また、収入に関しては、収入が高くなるほど BMI や WHtR が高くなる傾向にあることが明らかとなった。この結果は SES の評価方法によって SES と慢性炎症の関連が変わりうることを示唆する結果といえる。また、表 3 で SES と慢性炎症の関連が認められなかったのは、教育と世帯収入の効果が互いに打ち消しあっていたからなのかもしれない。

表 4 . 社会経済的状況と肥満・腹部肥満との関連

	Model 5 (アウトカム: BMI)	Model 6 (アウトカム: WHtR)
Education		
Less than primary school	Ref.	Ref.
Primary school	-0.11 (-0.57, 0.36)	-0.08 (-0.28, 0.11)
Junior high school	-0.36 (-0.96, 0.25)	-0.21 (-0.47, 0.05)
High school or more	-0.39 (-0.96, 0.18)	-0.22 (-0.43, -0.00)
Income		
Low	Ref.	Ref.
Middle	0.23 (-0.09, 0.56)	-0.01 (-0.14, 0.12)
High	0.64 (0.35, 0.92)	0.03 (-0.13, 0.20)

Model 5、Model 6 とともに年齢と性別を調整。

#### 4 - 4 . ソーシャルキャピタルとの関連

ソーシャル・キャピタル (人と人とのつながり) は健康を保護する効果が先行研究で示唆されている。ベトナムでは古くから郷約と呼ばれる村落における明文化された規範などが存在するが、同時に、村落共同体の中にとどまらないつながりも増えている。

本研究では、認知的ソーシャル・キャピタル、構造的ソーシャル・キャピタルという代表的な二つの側面について慢性炎症状態と関連を検討した。本研究課題と同一の対象者のデータを使ってソーシャル・キャピタルとうつ症状の関連を検討した研究では、両者に負の関連 (すなわちソーシャル・キャピタルとが多い方がうつ症状の割合が少ない) ことが明らかになっているが、今回の解析では、ソーシャル・キャピタルが多い群でむしろ慢性炎症状態のオッズが高くなることが観察された (表 5)。ソーシャル・キャピタルを通じた飲酒や喫煙の機会の増加による可能性もあるかと考え、そうした変数で調整してみたが結果は変わらなかった (Model 9)。質問紙で評価できる心理的ストレス状態とバイオマーカーで評価する生理学的なストレスとで関連が異なることを示唆する結果ととらえることができるかもしれない。

表5 . ソーシャル・キャピタルと慢性的な炎症状態 (CRP  $\geq 3$  mg/L) との関連

	Model 7	Model 8	Model 9
Cognitive SC			
Low	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Middle	0.97 (0.72, 1.30)	0.97 (0.74, 1.29)	0.98 (0.73, 1.30)
High	1.24 (0.88, 1.75)	1.35 (1.03, 1.78)	1.36 (1.02, 1.81)
Structural SC			
No	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Yes	1.15 (0.93, 1.42)	1.11 (0.89, 1.38)	1.14 (0.92, 1.41)

Model 7, 8 ともに年齢、性別、教育年数、収入を調整。

Model 8 では WHtR も調整。Model 9 では飲酒と喫煙を調整。

#### 4 - 5 . まとめ

ベトナムカインホア省農村部コミュニティに居住する 3000 名を対象にした本研究では、年齢や肥満の指標 (BMI および腹囲身長比 [ WHtR ]) と慢性的な炎症状態との間に統計学的有意な関連が認められた。また、SES (教育歴や世帯収入) と慢性的な炎症状態の間にはっきりとした関連は認められなかったものの、そうした指標と BMI や WHtR との間には統計学的に有意な関連が認められた。ソーシャル・キャピタルについてはソーシャル・キャピタルが多い群で慢性炎症状態がかえって多いという結果になった。これはベトナム固有の条件が背景にある可能性もあるので、今後丁寧に検討していく。

現在、カインホア心血管疾患コホート研究では対象者を追跡し、CVD や死亡といった重篤な健康イベントの発生情報を収集している。今後、ベースライン時点の CRP がそうしたイベントの発生を予測するかどうか評価することを計画している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yosuke Inoue, Ami Fukunaga, Andrew Stickley, Aki Yazawa, Thuy Thi Phuong Pham, Chau Que Nguyen, Dong Van Hoang, Rachana Manandhar Shrestha, Danh Cong Phan, Masahiko Hachiya, Dong Van Huynh, Huy Xuan Le, Hung Thai Do, Tetsuya Mizoue	4. 巻 311
2. 論文標題 Association between parental absence during childhood and depressive symptoms in adulthood in rural Vietnam	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 479 ~ 485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2022.05.102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chau Que Nguyen, Thuy Phuong Thi Pham, Ami Fukunaga, Dong Van Hoang, Tien Vu Phan, Danh Cong Phan, Dong Van Huynh, Masahiko Hachiya, Huy Xuan Le, Hung Thai Do, Tetsuya Mizoue, Yosuke Inoue	4. 巻 -
2. 論文標題 Red meat consumption is associated with prediabetes and diabetes in rural Vietnam: A cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Public Health Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S1368980022001422	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ベトナムニャチャン心血管疾患コホート研究 <a href="http://inoyo.net/research/khcs">http://inoyo.net/research/khcs</a>
---

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ベトナム	ニャチャン・パスツール研究所			
米国	ハーバード大学			