

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：23102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390204

研究課題名（和文） 飲・食・運動習慣と血管イベント・糖尿病との関連に関するコホート研究と血清疫学分析

研究課題名（英文） A cohort study on relationship of tea/coffee drinking, dietary and exercise habits with cardiovascular events and diabetes mellitus, and seroepidemiological analyses on the roles of some biomarkers in predicting the risk of these diseases

研究代表者

田邊 直仁（TANABE NAOHITO）

新潟県立大学・人間生活学部・教授

研究者番号：40270938

研究成果の概要（和文）：平成 10 年に作成した 8,648 人のコホートから平成 20 年末までに 300 人の心血管疾患罹患を確認した。また追跡開始 12 ヶ月後～平成 20 年末までに 98 人の 2 型糖尿病罹患を把握した。全心血管疾患罹患に対して緑茶や牛乳の摂取が多い者ではリスクが低く、肉魚の摂取バランス不良、淡色野菜や果物の低摂取頻度、主食の多量摂取ではリスクが高かった。2 型糖尿病罹患に対しては肉魚どちらも少ない場合にリスクが高かった。保存血清の検査データでは、高感度 CRP が全心血管疾患、虚血性心疾患、2 型糖尿病と、尿酸が 2 型糖尿病と、LDL コレステロールが虚血性心疾患および 2 型糖尿病と正の関連を示し、総ビリルビンが 2 型糖尿病と負の関連を示した。

研究成果の概要（英文）：Within 8,648 participants of our cohort which was built up in 1998, 300 first ever cardiovascular (CVD) events were observed by the end of 2008. Ninety-eight participants were diagnosed to be type 2 diabetes mellitus (T2DM) within the period between the 12th month from baseline and the end of 2008. Habitual consumptions of green tea and milk were associated with decreased risk of total CVD events whereas imbalanced intake of meat and fish, infrequent intake of light-colored vegetables and fruits, and high consumption of rice and grain products were associated with the elevated risk. Low intake of fish and meat was associated with development of T2DM. As for biomarkers measured from stored serum, high-sensitivity CRP was positively associated with the risk of total CVD, ischemic heart disease (IHD) and T2DM; uric acid was positively associated with the risk of T2DM; LDL cholesterol was positively associated with and T2DM; and total bilirubin was negatively associated with the risk of T2DM.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2009 年度 | 4,700,000 | 1,410,000 | 6,110,000 |
| 2010 年度 | 900,000   | 270,000   | 1,170,000 |
| 2011 年度 | 900,000   | 270,000   | 1,170,000 |
| 年度      |           |           |           |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 6,500,000 | 1,950,000 | 8,450,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学

## 1. 研究開始当初の背景

我々は平成10年に新潟県十日町市と中里村(いずれも現・十日町市)で作成した8,648名のコホートについて平成15~18年度の科学研究費補助金(基盤研究(B)「嗜好飲料,食習慣,運動習慣と循環器疾患・糖尿病の関連についてのコホート研究」)の助成を得て平成15年までの追跡調査を行った。追跡期間中の追跡率は94%と高く,脳卒中128人(脳梗塞74人,脳出血39人,くも膜下出血16人,診断人不明3人:複数病型発症3人を含む),急性冠症候群26人,2型糖尿病58人の発症を確認した。ベースライン調査時に採取した血清は-80℃で凍結保存してあった。

生活習慣と循環器疾患の関係については,緑茶摂取が全脳卒中,脳梗塞,脳出血の罹患リスク低下と有意に関係していることを示す(Int J Epidemiol 2008;37:1030-40)など,一定の成果が見られた。しかし,虚血性心疾患については分析に足るだけの発症がなく,緑茶摂取との関連のみならず,その他多くの生活習慣との関連についても十分な検討ができていない。脳卒中においても病型別の検討を行うためにはさらに症例を蓄積する必要があった。

加えて本コホートでは血清を保存している利点を生かし,生活習慣以外の危険因子についても検討が可能である。既に平成20年度中には保存血清を利用したコホート内症例対照研究により虚血性心血管疾患(脳梗塞,急性冠症候群,冠動脈狭窄が確認された狭心症)の罹患患者において歯周病原菌の抗体価が高いという結果を得て論文を作成中であった(その後公表: J Atheroscler Thromb. 2011;18: 808-17)。このように保存血清を利用する血清疫学は心血管疾患の危険因子を同定することに有用であり,心血管疾患との関連が指摘されている高感度CRP(以下,hs-CRP),尿酸,ビリルビン,ホモシステインについても分析を加える発想に至った。また近年健診や臨床の場で利用が広がっているLDLコレステロール直接測定は,総コレステロールやnon-HDLコレステロールに比べると我が国での疫学的知見が少ない。そこで保存血清からLDLコレステロールを測定し,心血管疾患罹患の予測能力を,既にデータがある総コレステロールやnon-HDLコレステロールと比較するとの発想に至った。

## 2. 研究の目的

(1) 追跡期間を平成20年末まで延長し,脳卒中(病型別),虚血性心疾患(急性冠症候群,冠動脈造影で確認された慢性冠動脈硬化症),2型糖尿病の罹患症例を蓄積する。

(2) 心血管疾患および糖尿病の罹患と生活

習慣の関連について検討する。

(3) 保存血清から尿酸,総ビリルビン,LDLコレステロール,ホモシステインを測定し,心血管疾患および糖尿病の罹患との関連を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 罹患症例の把握

平成11年から平成19年の基本健康診査成績データの既往歴情報を照合し,各疾病の発症疑い例を把握した。発症疑い例および平成19年の未受診者で平成20年末までに死亡していなかった対象者には発症アンケートを送付するとともに,カルテ調査の承諾を得た。なお各医療機関での発症調査時には,平成15年9月~20年末までの死亡者について受診履歴の有無を確認し,受診履歴があった場合には各疾病への罹患有無を調査した。(平成15年8月までの死亡例については前回調査済み)。

### (2) 生活習慣と各疾病罹患との関連についての検討

心血管疾患についての分析対象はベースライン時40~89歳で脳血管疾患と虚血性心疾患の既往がなかった7,327人(表1)。2型糖尿病についてはベースライン時に糖尿病の現症がなく,12ヶ月以上の追跡成績があり,かつ,12ヶ月以内に糖尿病と診断されていない6,584人を対象とした。なお12ヶ月以内発症例はベースライン時の健診をきっかけとして診断された症例が含まれている可能性が高いため除外した。

表1. コホート分析対象者の属性

| 対象者数                     | n     | (%)     |
|--------------------------|-------|---------|
| 心血管疾患の分析対象               | 7,327 | (100.0) |
| 男性                       | 2,443 | (33.3)  |
| 女性                       | 4,884 | (66.7)  |
| 2型糖尿病の分析対象 <sup>1)</sup> | 6,584 | (100.0) |
| 男性                       | 2,096 | (31.8)  |
| 女性                       | 4,488 | (68.2)  |
| 年齢                       | mean  | SD      |
| 心血管疾患の分析対象               | 61.9  | ±10.8   |
| 2型糖尿病の分析対象 <sup>1)</sup> | 61.6  | ±10.8   |

<sup>1)</sup>追跡12ヶ月以上かつ11ヶ月以内の糖尿病発症なし

ベースライン調査時に得られている生活習慣アンケート結果を用い,各生活習慣と心血管疾患(全心血管疾患,全脳卒中,脳梗塞,出血性脳卒中,全虚血性心疾患,急性冠症候群,慢性冠動脈疾患)および2型糖尿病の罹患との関連をコックス比例ハザード分析によって検討した。なお分析において,性,年齢に加え,生活習慣に影響を与える可能性が高い高血圧,糖尿病(2型糖尿病の分析では除外),高脂血症の各既往歴と,Body mass index (BMI) を調整要因とした。

### (3) 血清疫学分析

①コホート分析

(2)の対象者のうち、ベースライン時40～89歳で血清が保存されていた7,312人についてLDLコレステロールを測定し、血清が不足の1名を除外した7,311についてhs-CRP、尿酸、総ビリルビンを測定した。ただし過去のコホート内症例対照研究で血清を凍結再解凍していた613人ではLDLコレステロールとビリルビンが著しく低下していたため統計学的分析から除外した(表2)。各疾病罹患リスクの予測力を血清LDLコレステロールと比較するため、ベースライン時に測定されていた総コレステロール、non-HDLコレステロール(総コレステロール-HDLコレステロール)についても統計学的分析を行った。各疾患罹患リスクとの関連はコックス比例ハザードによって各検査値の1標準偏差上昇あたり(hs-CRPと総ビリルビンは対数変換値の1標準偏差上昇あたり)の性年齢調整ハザード比を計算して検討した。

表2. コホート分析用の血液生化学検査データ

|                                     | n     | mean   | SD      |
|-------------------------------------|-------|--------|---------|
| <b>&lt;保存血清検査値&gt;</b>              |       |        |         |
| 尿酸(mg/dL)                           | 7,311 | 4.66   | ±1.22   |
| 高感度CRP(mg/dL)                       |       |        |         |
| 常用対数変換値                             | 7,311 | -1.388 | ±0.494  |
| 幾何平均値                               | 7,311 | 0.0409 | ×/±3.12 |
| 総ビリルビン(mg/dL) <sup>1)</sup>         |       |        |         |
| 常用対数変換値                             | 6,698 | -0.51  | ±0.25   |
| 幾何平均値                               | 6,698 | 0.31   | ×/±1.8  |
| LDLコレステロール(mg/dL) <sup>1)</sup>     | 6,699 | 108.5  | ±27.8   |
| <b>&lt;ベースライン検査値&gt;</b>            |       |        |         |
| 総コレステロール(mg/dL) <sup>1)</sup>       | 6,699 | 203.3  | ±36.1   |
| non-HDLコレステロール(mg/dL) <sup>1)</sup> | 6,699 | 148.4  | ±36.3   |

1)症例対照研究で保存血清を解凍再凍結していた613人を除外(尿酸は解凍再凍結の影響がみられなかったため除外せず。総コレステロールとnonHDLコレステロールはLDLコレステロールと比較するため同様に除外)

②コホート内症例対照分析

以前行った歯周病菌と虚血性心血管疾患の関連についてのコホート内症例対照研究用に設定していた症例群103人と、性・年齢をマッチさせて選択した対照群515人、618人を分析の対象とした(うち出血性脳卒中の既往者5人を除いた613人が、①の分析対象者に含まれている)。保存血清からホモシステイン値を測定し(表3)、コンディショナ

表3. コホート内症例対照分析対象者の属性

|                  | 症例群<br>(n=103) |         | 対照群<br>(n=515) |         |
|------------------|----------------|---------|----------------|---------|
|                  | n              | (%)     | n              | (%)     |
| <b>性</b>         |                |         |                |         |
| 男性               | 62             | (60.2)  | 310            | (60.2)  |
| 女性               | 41             | (39.8)  | 205            | (39.8)  |
| <b>症例群の病型</b>    |                |         |                |         |
| 脳梗塞              | 67             | (65.0)  | 335            | (65.0)  |
| 虚血性心疾患           | 36             | (35.0)  | 180            | (35.0)  |
| 急性冠症候群           | 26             | (25.2)  | 130            | (25.2)  |
| 慢性冠動脈硬化症         | 10             | (9.7)   | 50             | (9.7)   |
|                  | mean           | SD      | mean           | SD      |
| <b>年齢</b>        | 69.9           | ±7.5    | 69.9           | ±7.5    |
| <b>血清ホモシステイン</b> |                |         |                |         |
| 常用対数変換値          | 1.09           | ±0.15   | 1.06           | ±0.12   |
| 幾何平均値            | 12.4           | ×/±1.40 | 11.6           | ×/±1.33 |

ルロジスティック分析によって対照群における対数変換値の1標準偏差上昇あたりのオッズ比によって、虚血性心血管疾患(全虚血性心血管疾患、脳梗塞、全虚血性心疾患、急性冠症候群)との関連について検討した。

4. 研究成果

(1) 罹患症例の把握

新たに罹患が確認された症例を追加し、平成10年の追跡開始から20年末までの52,496人年観察期間中の心血管疾患罹患者は300人となった。病型別の罹患患者数と罹患率は表4に示した。

表4. コホート分析対象者の追跡・罹患状況

|                            | 対象者数  | 追跡人年          |
|----------------------------|-------|---------------|
| <b>心血管疾患</b>               | 7,327 | 52,496        |
| (うち、男性数)                   | 2,443 |               |
| <b>2型糖尿病型<sup>1)</sup></b> | 6,584 | 38,034        |
| (うち、男性数)                   |       |               |
|                            | 罹患数   | 罹患率<br>(/千・年) |
| <b>全心血管疾患</b>              | 300   | (5.71)        |
| <b>全脳卒中</b>                | 239   | (4.55)        |
| 脳梗塞                        | 149   | (2.84)        |
| 出血性脳卒中                     | 88    | (1.68)        |
| 脳出血                        | 61    | (1.16)        |
| くも膜下出血                     | 27    | (0.51)        |
| <b>全虚血性心疾患</b>             | 64    | (1.22)        |
| 急性冠症候群                     | 41    | (0.78)        |
| <b>2型糖尿病型<sup>1)</sup></b> | 98    | (2.58)        |

1)追跡開始12ヶ月以降のデータ

2型糖尿病は追跡開始の12ヶ月以降から平成20年末までの38,034人年中に98人の罹患が確認された。

(2) 生活習慣と各疾病罹患との関連についての検討

分析対象とした生活習慣と罹患リスクの関連については表5にまとめた。

①嗜好飲料

緑茶の摂取頻度最小群(週数杯以下)と比べて、より多い群では全心血管疾患、全脳卒中、脳梗塞の罹患リスクが有意に低く、出血性脳卒中でも有意ではなかったが同程度のリスク低下を認めた。これは平成15年までの追跡例における分析結果(Int J Epidemiol 2008;37:1030-40)と一致していた。

一方、ほうじ茶摂取頻度最小群(週数杯以下)と比較し、最多群(一日5杯以上)群では有意に急性冠症候群の罹患リスクが高かった。しかし量反応関係はないため他の要因が交絡している可能性もある。

②食習慣

肉魚の摂取頻度バランスでは、どちらも同程度食べる者で全心血管疾患の罹患リスクが低かった。この群と比較して「肉が多い」「魚が多い」いずれも有意に罹患リスクが高

かく、「肉が多い」の罹患リスクが最高であった。

病型別では「肉が多い」において全脳卒中および出血性脳卒中中の罹患リスクが有意に高かった一方で、出血性脳卒中では「どちらも少ない」の罹患リスクも有意に高かった。

以上の結果から、脳卒中（特に出血性）の予防には肉魚のバランスが良い適量の摂取が有効である可能性がある。

なお「どちらも少ない」では2型糖尿病の罹患リスクも有意に高かった。糖尿病高リスク者がエネルギー制限をしていた可能性も

表5. 各要因と各疾患罹患リスクの関連

|                       | 全心血管疾患             |                    | 脳卒中                |                    |                    |                       | 虚血性心疾患               |            | 2型糖尿病      |      |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|------------|------------|------|
|                       | HR (95%CI)         | HR (95%CI)         | 全脳卒中<br>HR (95%CI) | 脳梗塞<br>HR (95%CI)  | 出血性<br>HR (95%CI)  | 全虚血性心疾患<br>HR (95%CI) | 急性冠症候群<br>HR (95%CI) | HR (95%CI) | HR (95%CI) |      |
| ①嗜好飲料                 |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 緑茶                    |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 週数杯以下                 | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 | 1.00       | 1.00       | 1.00 |
| 二-三日に数杯<br>～一日4杯      | 0.68 (0.48 - 0.96) | 0.62 (0.43 - 0.89) | 0.56 (0.35 - 0.89) | 0.72 (0.38 - 1.34) | 1.05 (0.42 - 2.62) | 0.70 (0.26 - 1.83)    | 1.08 (0.60 - 1.95)   |            |            |      |
| 一日5杯以上                | 0.70 (0.50 - 0.99) | 0.57 (0.40 - 0.83) | 0.52 (0.33 - 0.81) | 0.67 (0.36 - 1.25) | 1.43 (0.59 - 3.45) | 0.82 (0.32 - 2.09)    | 0.58 (0.30 - 1.14)   |            |            |      |
| ほうじ茶                  |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 週数杯以下                 | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 | 1.00       | 1.00       | 1.00 |
| 二-三日に数杯<br>～一日4杯      | 0.72 (0.52 - 1.00) | 0.74 (0.52 - 1.06) | 0.92 (0.60 - 1.42) | 0.50 (0.27 - 0.93) | 0.64 (0.30 - 1.39) | 0.55 (0.20 - 1.52)    | 1.04 (0.65 - 1.65)   |            |            |      |
| 一日5杯以上                | 1.20 (0.85 - 1.69) | 0.99 (0.66 - 1.49) | 1.04 (0.61 - 1.77) | 0.84 (0.43 - 1.64) | 1.90 (0.96 - 3.79) | 2.62 (1.20 - 5.73)    | 0.56 (0.24 - 1.31)   |            |            |      |
| ウーロン茶・紅茶              |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| ほとんど飲まない              | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 | 1.00       | 1.00       | 1.00 |
| 週数杯～一日1杯              | 0.92 (0.62 - 1.38) | 0.94 (0.60 - 1.46) | 0.85 (0.48 - 1.51) | 1.12 (0.56 - 2.24) | 0.76 (0.29 - 1.98) | 1.21 (0.40 - 3.68)    | 1.38 (0.79 - 2.40)   |            |            |      |
| 一日1杯以上                | 1.11 (0.70 - 1.77) | 1.27 (0.78 - 2.07) | 1.13 (0.59 - 2.15) | 1.56 (0.73 - 3.35) | 1.07 (0.37 - 3.11) | 2.24 (0.73 - 6.91)    | 1.64 (0.89 - 3.03)   |            |            |      |
| コーヒー                  |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| ほとんど飲まない              | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 | 1.00       | 1.00       | 1.00 |
| 週数杯～一日1杯              | 1.14 (0.84 - 1.54) | 1.26 (0.90 - 1.76) | 1.21 (0.80 - 1.85) | 1.84 (0.97 - 3.51) | 0.60 (0.27 - 1.32) | 0.34 (0.10 - 1.15)    | 1.20 (0.69 - 2.07)   |            |            |      |
| 一日1杯以上                | 0.80 (0.58 - 1.10) | 0.81 (0.56 - 1.15) | 0.76 (0.49 - 1.20) | 1.01 (0.48 - 2.10) | 0.82 (0.43 - 1.59) | 1.05 (0.49 - 2.24)    | 0.97 (0.58 - 1.63)   |            |            |      |
| ②食習慣                  |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 肉魚の摂取頻度バランス           |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 肉が多い                  | 1.73 (1.10 - 2.73) | 1.91 (1.17 - 3.12) | 1.42 (0.72 - 2.80) | 2.93 (1.40 - 6.10) | 1.53 (0.52 - 4.50) | 2.45 (0.79 - 7.61)    | 0.45 (0.14 - 1.45)   |            |            |      |
| 肉魚同程度                 | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 魚が多い                  | 1.32 (1.02 - 1.71) | 1.26 (0.94 - 1.69) | 1.10 (0.76 - 1.58) | 1.53 (0.93 - 2.52) | 1.63 (0.92 - 2.86) | 1.67 (0.82 - 3.40)    | 0.85 (0.55 - 1.33)   |            |            |      |
| どちらも少ない               | 1.35 (0.84 - 2.16) | 1.58 (0.96 - 2.58) | 1.30 (0.68 - 2.50) | 2.19 (1.02 - 4.70) | 0.32 (0.04 - 2.39) | 0.47 (0.06 - 3.65)    | 2.09 (1.07 - 4.09)   |            |            |      |
| 緑葉野菜の頻度               |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 週2日以下                 | 1.07 (0.58 - 1.97) | 1.08 (0.55 - 2.12) | 1.10 (0.48 - 2.51) | 1.08 (0.34 - 3.47) | 1.02 (0.24 - 4.25) | 0.82 (0.11 - 6.12)    | 1.32 (0.53 - 3.31)   |            |            |      |
| 週3回～ほぼ毎日              | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| ほぼ毎食                  | 1.10 (0.86 - 1.41) | 1.02 (0.78 - 1.35) | 0.88 (0.62 - 1.27) | 1.34 (0.86 - 2.08) | 1.26 (0.73 - 2.17) | 1.30 (0.67 - 2.50)    | 1.09 (0.70 - 1.68)   |            |            |      |
| 淡色野菜の摂取頻度             |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 週2日以下                 | 1.71 (1.22 - 2.40) | 1.60 (1.09 - 2.35) | 2.03 (1.29 - 3.18) | 1.02 (0.49 - 2.13) | 2.37 (1.20 - 4.69) | 1.85 (0.76 - 4.51)    | 1.48 (0.85 - 2.60)   |            |            |      |
| 週3回～ほぼ毎日              | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| ほぼ毎食                  | 1.28 (0.95 - 1.73) | 1.21 (0.87 - 1.70) | 1.26 (0.82 - 1.94) | 1.19 (0.69 - 2.04) | 1.45 (0.75 - 2.80) | 1.24 (0.56 - 2.76)    | 0.79 (0.41 - 1.49)   |            |            |      |
| 果物の摂取頻度               |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 週2日以下                 | 1.41 (1.06 - 1.88) | 1.26 (0.92 - 1.72) | 1.39 (0.92 - 2.09) | 1.09 (0.66 - 1.79) | 2.62 (1.32 - 5.18) | 2.23 (0.99 - 5.02)    | 1.31 (0.79 - 2.17)   |            |            |      |
| 週3～4回                 | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| ほぼ毎日                  | 0.97 (0.73 - 1.30) | 0.87 (0.63 - 1.20) | 1.05 (0.69 - 1.58) | 0.59 (0.35 - 1.02) | 1.47 (0.71 - 3.04) | 1.28 (0.54 - 2.99)    | 0.97 (0.59 - 1.59)   |            |            |      |
| 主食(めしの杯数に換算:1杯=約110g) |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 一日2杯以下                | 1.06 (0.64 - 1.76) | 1.26 (0.74 - 2.12) | 0.58 (0.23 - 1.43) | 2.77 (1.39 - 5.49) | 0.28 (0.04 - 2.08) | 0.38 (0.05 - 2.84)    | 1.90 (0.95 - 3.78)   |            |            |      |
| 一日3杯程度                | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 一日4杯以上                | 1.34 (1.04 - 1.72) | 1.36 (1.02 - 1.80) | 1.08 (0.76 - 1.54) | 2.06 (1.27 - 3.34) | 1.15 (0.67 - 1.96) | 0.94 (0.48 - 1.85)    | 1.25 (0.80 - 1.96)   |            |            |      |
| 卵                     |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 週3個以下                 | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 週4～6個                 | 0.99 (0.75 - 1.30) | 0.93 (0.68 - 1.28) | 0.79 (0.52 - 1.20) | 1.20 (0.74 - 1.95) | 1.08 (0.61 - 1.92) | 1.14 (0.58 - 2.25)    | 0.93 (0.57 - 1.50)   |            |            |      |
| 週7個以上                 | 1.02 (0.76 - 1.36) | 1.06 (0.77 - 1.46) | 1.09 (0.74 - 1.62) | 0.96 (0.54 - 1.68) | 0.83 (0.43 - 1.61) | 0.49 (0.19 - 1.31)    | 1.03 (0.61 - 1.76)   |            |            |      |
| 牛乳                    |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 飲まない                  | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 週1～6本                 | 0.90 (0.66 - 1.23) | 0.86 (0.60 - 1.22) | 1.21 (0.77 - 1.91) | 0.49 (0.27 - 0.89) | 1.18 (0.59 - 2.34) | 1.08 (0.45 - 2.63)    | 1.00 (0.54 - 1.85)   |            |            |      |
| 週7本以上                 | 0.74 (0.55 - 0.99) | 0.72 (0.52 - 1.00) | 0.81 (0.52 - 1.26) | 0.63 (0.38 - 1.04) | 0.79 (0.41 - 1.54) | 0.92 (0.40 - 2.12)    | 1.02 (0.57 - 1.82)   |            |            |      |
| みそ汁                   |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 一日1杯以下                | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 一日2杯                  | 0.96 (0.74 - 1.24) | 0.94 (0.70 - 1.26) | 0.90 (0.62 - 1.31) | 1.05 (0.65 - 1.69) | 0.91 (0.52 - 1.58) | 1.00 (0.50 - 1.98)    | 0.97 (0.61 - 1.54)   |            |            |      |
| 一日3杯以上                | 1.20 (0.87 - 1.65) | 1.27 (0.89 - 1.81) | 1.18 (0.75 - 1.85) | 1.51 (0.84 - 2.72) | 0.89 (0.43 - 1.85) | 0.97 (0.38 - 2.48)    | 1.57 (0.89 - 2.80)   |            |            |      |
| つけもの                  |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 少ない                   | 1.20 (0.83 - 1.72) | 1.12 (0.74 - 1.70) | 1.18 (0.71 - 1.98) | 0.95 (0.46 - 1.97) | 1.96 (0.95 - 4.03) | 2.72 (1.15 - 6.41)    | 0.80 (0.36 - 1.75)   |            |            |      |
| 普通(食塩一日1g程度)          |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 多い                    | 1.04 (0.80 - 1.34) | 1.01 (0.76 - 1.35) | 0.94 (0.65 - 1.35) | 1.14 (0.71 - 1.83) | 1.08 (0.60 - 1.93) | 1.09 (0.51 - 2.34)    | 1.26 (0.80 - 1.97)   |            |            |      |
| ③運動習慣                 |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 一日の歩行時間               |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 30分未満                 | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 30分～1時間未満             | 0.85 (0.62 - 1.18) | 0.77 (0.54 - 1.10) | 0.66 (0.43 - 1.02) | 1.11 (0.57 - 2.17) | 1.06 (0.51 - 2.21) | 0.85 (0.35 - 2.09)    | 1.29 (0.74 - 2.27)   |            |            |      |
| 1時間以上                 | 0.91 (0.67 - 1.23) | 0.82 (0.59 - 1.15) | 0.63 (0.42 - 0.95) | 1.47 (0.79 - 2.73) | 0.97 (0.48 - 1.97) | 0.89 (0.39 - 2.08)    | 1.02 (0.58 - 1.80)   |            |            |      |
| 仕事での身体活動              |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 少ない                   | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 季節によって多い              | 0.68 (0.44 - 1.04) | 0.60 (0.38 - 0.96) | 0.64 (0.37 - 1.12) | 0.57 (0.24 - 1.38) | 0.73 (0.26 - 2.05) | 0.56 (0.17 - 1.83)    | 0.92 (0.50 - 1.68)   |            |            |      |
| 多い                    | 0.85 (0.60 - 1.22) | 0.70 (0.48 - 1.03) | 0.58 (0.36 - 0.93) | 1.06 (0.52 - 2.14) | 1.04 (0.44 - 2.47) | 0.75 (0.28 - 1.98)    | 0.60 (0.34 - 1.07)   |            |            |      |
| 意識的な運動                |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| あまり行っていない             | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00               | 1.00                  | 1.00                 |            |            |      |
| 週2回以下                 | 0.97 (0.67 - 1.40) | 0.99 (0.66 - 1.48) | 0.87 (0.51 - 1.49) | 1.21 (0.65 - 2.25) | 1.00 (0.44 - 2.26) | 1.08 (0.40 - 2.86)    | 0.73 (0.37 - 1.42)   |            |            |      |
| 週3回以上                 | 0.91 (0.67 - 1.22) | 0.87 (0.62 - 1.21) | 0.83 (0.54 - 1.27) | 0.96 (0.56 - 1.66) | 0.97 (0.50 - 1.88) | 1.05 (0.46 - 2.38)    | 0.88 (0.52 - 1.49)   |            |            |      |
| 運動不足と思う?              |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 思う                    |                    |                    |                    |                    |                    |                       |                      |            |            |      |
| 何とも言えない               | 0.99 (0.67 - 1.44) | 0.82 (0.54 - 1.26) | 0.89 (0.53 - 1.50) | 0.74 (0.35 - 1.54) | 1.57 (0.68 - 3.62) | 0.95 (0.34 - 2.66)    | 0.67 (0.37 - 1.22)   |            |            |      |
| 思わない                  | 1.05 (0.77 - 1.44) | 0.90 (0.64 - 1.27) | 0.82 (0.53 - 1.26) | 1.12 (0.64 - 1.97) | 1.22 (0.58 - 2.56) | 0.89 (0.37 - 2.09)    | 0.78 (0.48 - 1.29)   |            |            |      |

HR: 性, 年齢, 高血圧既往歴, 高脂血症既往歴, 糖尿病既往歴(糖尿病では除外)およびBMIを調整したハザード比, 95%CI: 95%信頼区間.

あり、交絡要因についての検討を要する。

淡色野菜の摂取が「週3回～ほぼ毎日」と比較して「週2日以下」では全心血管疾患、全脳卒中、脳梗塞、全虚血性心疾患の罹患リスクが有意に高かった。また果物の摂取頻度も「週3～4回」と比較して「週2日以下」では全心血管疾患および全虚血性心疾患の罹患リスクが有意に高かった。一方、淡色野菜「ほぼ毎食」、果物「ほぼ毎日」におけるリスク低下は認めなかった。よって、淡色野菜や果物が不足している者では動脈硬化のリスクが高くなっている可能性がある一方で、多量に摂取しても予防効果は期待できない可能性がある。

牛乳摂取は飲まないに比べて週7本以上では全心血管疾患の罹患リスクが有意に低かった。

つけものの摂取が「普通（食塩一日1g程度）」と比較して「少ない」では急性冠症候群の罹患リスクが有意に高かった。高血圧既往歴は調整要因に入れているが血圧値は調整していないため、血圧値が高めの対象者がつけものを控えていた可能性が否定出来ない。他の要因との交絡や偶然の可能性も含め、検討が必要である。

### ③運動習慣

全心血管疾患とは有意な関連を示した運動習慣はなかったが、一日の歩行時間「30分未満」と比べて「1時間以上」では脳梗塞の罹患リスク低下と有意に関連し、仕事での身体活動「少ない」と比べて「季節によって多い」では全脳卒中の罹患リスク低下、「多い」では脳梗塞の罹患リスク低下と、それぞれ有意に関連していた。出血性脳卒中や虚血性心疾患、糖尿病では運動による罹患リスク低下と有意な関連は認められなかった。

## (3) 血清疫学分析

### ①コホート分析

hs-CRPは全心血管疾患、全虚血性心疾患、急性冠症候と有意な正の関連を示し、従来の知見と一致していた。加えて2型糖尿病とも有意な正の関連を示しており、未診断の糖尿病や高インスリン血症などによる血管炎症を反映している可能性がある。

尿酸は2型糖尿病の罹患リスクと有意な

正の関連を示していた。尿酸が高値となる生活習慣の代理指標として関連していた可能性があり、BMIや生活習慣との交絡について検討を行ったうえでその意義についてさらに検討したい。

総ビリルビンは抗酸化作用によって動脈硬化抑制に働くとの予想に反して心血管疾患とは有意な関連を示さず、2型糖尿病の罹患リスクと有意な負の関連を示した。未診断の糖尿病や高インスリン血症などに伴う血管炎症と関連して生じた過酸化物質によって消費された可能性等について、今後の検討課題である。

LDLコレステロールは虚血性心疾患（全虚血性心疾患、急性冠症候群）および、2型糖尿病の罹患リスクと有意な正の関連を示した。虚血性心疾患との関連は総コレステロール、non-HDLコレステロールより強く、健診等でのLDLコレステロール直接測定の有用性に一定の根拠を与える結果であった。その有用性を活かすため、試薬間の精度管理や、疫学的知見のさらなる集積が望まれる。

一方2型糖尿病との関連はnon-HDLコレステロールの方が優っていた。VLDLコレステロールやレムナントなど、肥満や高インスリン血症と関連する脂質異常症を反映した結果と考えられる。

### ②コホート内症例対照研究

ホモシステインの高値は全虚血性心疾患、全虚血性心疾患、急性冠症候群と有意な正の関連を示した（表8）。慢性冠動脈硬化症の症例数が少ないため結論は出せないが、特に急性冠症候群との関連性が強いことから冠動脈血栓症のバイオマーカーとして有用となる可能性がある。

表7. ホモシステイン値と虚血性心血管疾患発症リスクとの関連

|           | OR   | (95%CI)       |
|-----------|------|---------------|
| 全虚血性心血管疾患 | 1.25 | (1.02 - 1.53) |
| 脳梗塞       | 1.17 | (0.90 - 1.51) |
| 全虚血性心疾患   | 1.41 | (1.01 - 1.99) |
| 急性冠症候群    | 1.56 | (1.04 - 2.34) |
| 慢性冠動脈硬化症  | 1.13 | (0.60 - 2.13) |

OR: 性年齢をマッチさせたConditional logistic regressionによる対数変換値の+1SDあたりのオッズ比, 95%CI: 95%信頼区間

表6. 保存血清を用いた血清疫学分析(コホート分析)

|                          | 全心血管疾患             |                    | 脳卒中                |                    |                    |                    | 虚血性心疾患             |  | 2型糖尿病 |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|-------|
|                          | HR (95%CI)         | HR (95%CI)         | 全脳卒中               | 脳梗塞                | 出血性                | 全虚血性心疾患            | 急性冠症候群             |  |       |
| <保存血清から>                 |                    |                    |                    |                    |                    |                    |                    |  |       |
| 高感度CRP <sup>1)</sup>     | 1.13 (1.05 - 1.21) | 1.08 (0.99 - 1.18) | 1.10 (0.99 - 1.22) | 1.05 (0.92 - 1.22) | 1.32 (1.13 - 1.53) | 1.38 (1.15 - 1.66) | 1.35 (1.20 - 1.52) |  |       |
| 尿酸                       | 1.00 (0.89 - 1.13) | 1.00 (0.87 - 1.15) | 1.04 (0.87 - 1.23) | 0.93 (0.73 - 1.17) | 1.00 (0.77 - 1.30) | 0.91 (0.65 - 1.26) | 1.32 (1.05 - 1.65) |  |       |
| 総ビリルビン <sup>1)2)</sup>   | 0.92 (0.80 - 1.05) | 0.93 (0.79 - 1.08) | 0.85 (0.70 - 1.03) | 1.04 (0.81 - 1.33) | 0.85 (0.63 - 1.17) | 1.03 (0.62 - 1.72) | 0.75 (0.65 - 0.85) |  |       |
| LDLコレステロール <sup>2)</sup> | 1.03 (0.87 - 1.21) | 0.92 (0.77 - 1.11) | 1.19 (0.92 - 1.53) | 0.68 (0.52 - 0.89) | 1.49 (1.02 - 2.15) | 1.72 (1.08 - 2.75) | 1.50 (1.22 - 1.84) |  |       |
| <ベースライン健診時のデータから>        |                    |                    |                    |                    |                    |                    |                    |  |       |
| non-HDLコレステロ-            | 1.06 (0.90 - 1.23) | 0.96 (0.80 - 1.14) | 1.28 (1.02 - 1.60) | 0.66 (0.51 - 0.86) | 1.41 (1.04 - 1.92) | 1.62 (1.01 - 2.62) | 1.58 (1.30 - 1.92) |  |       |
| 総コレステロール <sup>2)</sup>   | 1.05 (0.93 - 1.18) | 0.98 (0.86 - 1.12) | 1.14 (0.95 - 1.38) | 0.81 (0.67 - 0.99) | 1.28 (1.00 - 1.65) | 1.45 (0.99 - 2.12) | 1.40 (1.20 - 1.64) |  |       |

HR: +1SDあたりの性、年齢調整ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間<sup>1)</sup>高感度CRPと総ビリルビンのハザード比は対数変換値の+1SDあたり<sup>2)</sup>症例対照研究で保存血清を解凍再凍結していた613人を除外(尿酸と高感度CRPは解凍再凍結の影響がみられなかったため除外せず)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕(計 1 件)

Tanabe N et al. Association of serum hs-CRP levels with the risk of cardiovascular events in a pooled analysis of 2 Japanese cohort studies. XVI International Symposium on Atherosclerosis.、2012 年 3 月 26 日、シドニー (オーストラリア)  
〔その他〕 ホームページ  
<http://www.clg.niigata-u.ac.jp/~pub/cohort/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田邊 直仁 (TANABE NAOHITO)

新潟県立大学・人間生活学部・教授

研究者番号：40270938

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

