

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：84423

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460791

研究課題名(和文) 網膜情報の活用による認知症発症リスク評価に関する研究

研究課題名(英文) Retinal Microvascular Abnormalities and Prospective Risk of Disabling Dementia

研究代表者

北村 明彦 (KITAMURA, AKIHIKO)

公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター(予防推進部・循環器病・その他部局等・特別研究員)

研究者番号：80450922

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：秋田県の地域住民を対象として、要介護認定情報に基づき判定された認知症発症者に特徴的な眼底所見が存在するかについて、コホート内症例対照研究の手法にて検討しました。その結果、眼底の細動脈狭細及び網膜血管異常の累積は、将来の要介護認知症の発症リスク上昇と関連することが明らかとなりました。また、眼底の細静脈径の拡大は脳卒中発症後の認知症も含めて要介護認知症発症の予測指標となる可能性が示されました。

研究成果の概要(英文)：We performed a nested case-control study to investigate the association of retinal vascular changes with a risk of dementia. We defined disabling dementia as individuals who were ranked as II or greater on the standardized physicians' classification in Long-Term Care Insurance. Qualitative vascular analyses revealed generalized arteriolar narrowing i.e., a low ratio of arteriolar-to-venular diameter (2:3 or lower) and total number of retinal abnormalities, including generalized arteriolar narrowing, focal arteriolar narrowing, arteriovenous nicking, increased arteriolar wall reflex, and any other retinopathies tended to be associated with incidence of disabling dementia, even after adjustment for vascular risk factors and the incidence of stroke before the onset of disabling dementia. In addition, quantitative vascular analyses revealed venular dilation may be useful markers for identifying persons at higher risks of disabling dementia.

研究分野：医歯薬学

キーワード：要介護認知症 眼底検査 網膜細動脈狭細 網膜細静脈拡大 ドルーゼン 地域住民 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

認知症の予防対策の推進がわが国の喫緊の課題である中で、認知症の診断ツールとしてのCT、MRI、SPECTのほか、最近では早期診断ツールとして、アミロイドPETの有用性が注目されているが、将来的な認知症の発症を予測する画像検査は未だ存在しない。

そのような状況の中、非侵襲的に直接生体下で観察できる眼底の網膜情報と認知機能との関連に関する研究が欧米を中心に進んできた。横断的研究としては、アイスランドのAGES-Reykjavik Studyが、網膜症(点状出血、毛細血管瘤、軟性白斑等)が1.95倍(95%信頼区間:1.04-3.62)の血管性認知症の有病オッズを示したと報告している(Neurology 2010)。また、米国の大規模疫学研究であるARIC Studyと

Cardiovascular Health Studyでは、網膜症の有病と認知機能低下との間に有意の関連を認めている(Stroke 2002、2007)。縦断的研究では、米国のWomen's Health Initiativeが、網膜症の有病は10年後のMMSEの低下および全脳と側頭葉の虚血性容積の増加に有意に関連したことを報告し(Neurology 2012)。オランダのRotterdam Studyでは眼底の細静脈拡大、細動脈狭小は血管性認知症のリスクを上昇させること(Neurology 2011)。ARIC Studyでは、1)網膜症の有病は14年後の脳高次機能と精神運動速度の低下に有意に関連したこと(Neurology 2009)、2)網膜症と網膜動静脈の交叉現象が10年後の脳皮質下の萎縮と脳室拡大の約2倍のオッズ比を示したこと(Stroke 2010)などを報告している(Brain 2010)。

また、最近では、加齢黄斑変性の前駆病変である眼底のドルーゼンにアルツハイマー病の脳に認められる病理的变化であるアミロイドや血管新生促進因子などが含まれるという基礎研究(Molecular Vision 2003、Experimental Eye Research 2004、Progress in Retinal and Eye Research 2011、IOVS 2013)のもと、ドルーゼンの有無と認知機能低下との関連を検討する研究も開始されてきた(Am J Ophthalmology 2002、Neurodegener Dis 2012、Eye 2013)。以上のことから、眼底の網膜情報は、脳内の血管病変や神経組織の病理的变化を一部反映している可能性があると考えられる。

以上の背景のもと、わが国の地域住民を対象として、網膜細動脈硬化やドルーゼン等の網膜情報と認知症発症との関連を明らかにする意義は高いと考えられる。

2. 研究の目的

地域住民を対象に、要介護認定情報に基づき判定された認知症の発症以前の循環器健診時に撮影された眼底写真から得られる網膜情報のうち、認知症に特徴的な所見が存在するかについて明らかにする。検討する網膜情報は、眼底の網膜細動脈硬化等に関連する

定性的所見、ならびにコンピューター画像解析技術を用いて定量化した網膜動静脈径および動静脈比、及びドルーゼンに関する半定量化指標である。要介護認知症発症群と非発症群の間で、各所見・指標の頻度の比較を行い、認知症の発症に関わる網膜情報を探る。

3. 研究の方法

(1) 網膜細動脈硬化等に関連する定性的所見の検討

秋田農村地域の1983-2004年(ベースライン時)の40-89歳の健診受診者のうち眼底検査を実施した3,718人を対象にコホート内症例対照研究を行った。このうち、1999~2014年に認知症と新規で認定された351人(男125人、女226人、平均年齢68歳、健診時から認知症認定時までの平均期間11.2年、因果の逆転の可能性を極力排除するために追跡期間が5年未満の者は除く)と性・年齢・ベースライン年をマッチした対照702人(症例1:対照2)との間で、ベースライン時の網膜血管所見の頻度を比較した。眼底検査写真は無散瞳で片眼(右眼優先)の視神経乳頭と黄斑部の中心が画面中央に位置するように撮影した。

網膜血管所見は、Scheie分類に基づいて、細動脈狭小、細動脈口径不同、動静脈交叉現象、細動脈反射、およびその他の網膜症所見(出血、毛細血管瘤、白斑、乳頭浮腫、新生血管、レーザー治療痕のいずれか)を判定した。要介護認知症の発症は、介護認定の要介護度1以上、かつ主治医意見書の「認知症高齢者の日常生活自立度」のa以上と定義した。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、各網膜血管所見について、要介護認知症発症のオッズ比と95%信頼区間を算出した。その際、過体重(BMI 25kg/m²)、高血圧(収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg、または降圧剤服用中)、高血糖(空腹時血糖値110mg/dLまたは随時血糖値140mg/dL、または薬剤治療中)、高コレステロール血症(血清総コレステロール値220mg/dL、または薬剤治療中)、現在喫煙の有無、及び追跡期間中の要介護認知症発症前の脳卒中発症の有無(既定の脳卒中発症調査による)を調整した多変量調整オッズ比を求めた。

(2) 網膜動静脈径の定量化指標とドルーゼンに関する半定量化指標の検討

上記(1)と同集団の症例群と対照群に対して、先行研究にて妥当性が確認された画像解析ソフトウェアIVANを用い(Ophthalmology 1999)、山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座(眼科疫学研究チーム)において網膜動静脈径の定量化を行い、同様の解析を行った。IVANは、semi-automaticな手法により、視神経乳頭から周辺部に走行する動静脈の中で血管径が太い方からそれぞれ6本の動静脈径の値を同定し、その平均値としてCRAE

(central retinal artery equivalent : 網膜中心動脈径推計値) CRVE(central retinal vein equivalent : 網膜中心静脈径推定値)を自動算出するソフトである。眼底画像が不鮮明なドクオリティの低い場合及び太い方から6本の動脈または静脈が同定できなかった(5本以下)場合のCRAEとCRVEは分析に用いなかった。CRAE、CRVEの欠損値例の発生とそれに伴う症例群と対照群の1:2のペアマッチの喪失分を除外した分析対象者数は、症例群237人、対照群474人となった。さらに本研究では、上記(1)の定性的評価のロジックに近似させるため、IVAN本来の算出値であるCRAEとCRVE以外に、視神経乳頭から耳側の領域における最大径の細静脈とそれに伴走する細動脈を同定し、それらの動静脈径の実測値(ERA1、ERV1)も定量化指標の一つとして検討を行った。

ドルーゼンに関しては、山形大学において開発中のドルーゼン用半定量化ソフトFundus Image Test Tool(加齢黄斑変性解析用)を用いて、眼底写真の可視範囲を黄斑部中央から半径3mm以内のエリア(第1エリア)とそれ以外の範囲の第2エリアの各範囲におけるドルーゼンの有無とドルーゼンの個数と集積状況によって、散発(1~9個)、散発(10個以上)、集積ありに肉眼的に区分するとともに、ドルーゼンの最大径を目視計測し加齢黄斑変性の国際分類(Surv Ophthalmol. 1995)に従って125µm、125-250µm、250µm以上に分類した。さらにドルーゼンの濃度により軟性ドルーゼン、硬性ドルーゼン(軟性と混在の場合も含む)判定困難に肉眼的に分類した。

4. 研究成果

(1) 主な成果

網膜細動脈硬化等に関連する定性的所見の検討

要介護認知症症例群と対照群のベースライン時の主な健診所見を表1に示す。症例群は対照群に比し、糖代謝異常および追跡期間中の脳卒中の発症の割合が有意に高率であった。

表1. 要介護認知症症例群の発症前の主な健診所見 - 対照群との比較 - (定性的評価対象者)

	症例群	対照群	両群間の差 (P値)
人数	351	702	
ベースライン時			
年齢, 歳	68	68	n.s.
男性の割合, %	36	36	n.s.
体格指数, kg/m ²	24	24	n.s.
過体重, %	16	15	n.s.
収縮期血圧, mmHg	135	135	n.s.
拡張期血圧, mmHg	79	79	n.s.
高血圧の割合, %	59	59	n.s.

降圧剤の使用, %	45	43	n.s.
糖代謝異常*の割合, %	24	18	0.014
降血糖剤の使用, %	6	6	n.s.
総コレステロール, mg/dl	202	204	n.s.
脂質異常の割合, %	35	38	n.s.
降脂剤の使用, %	10	11	n.s.
心電図異常*の割合, %	11	9	n.s.
現在喫煙の割合, %	18	16	n.s.
現在飲酒の割合, %	30	28	n.s.

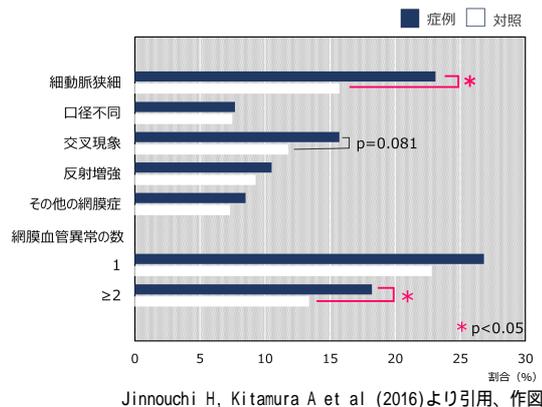
追跡期間中

脳卒中の発症, %	24	12	<0.001
-----------	----	----	--------

Jinnouchi H, Kitamura A et al (2016)より引用、作図
値は平均値または割合、P値はP<0.1の場合のみ示した

要介護認知症症例群のベースライン時の各網膜血管所見の割合(括弧内は対照群での割合)は、細動脈狭細 23.1(15.7)%, 細動脈口径不同 7.7(7.5)%, 動静脈交叉現象 15.7(11.8)%, 細動脈反射 10.5(9.3)%, その他の網膜症所見 11.4(9.8)%で、細動脈狭細で群間に有意差を示した(p=0.003)(図1)。また、いずれかの網膜血管所見を2つ以上有する者の割合が18.2(13.4)%と有意に高値を示した。

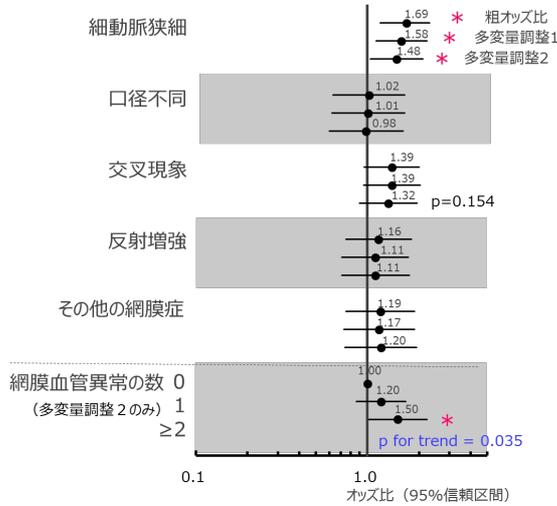
図1. 要介護認知症症例群の発症前の各網膜血管所見の割合 - 対照群との比較 -



Jinnouchi H, Kitamura A et al (2016)より引用、作図

要介護認知症発症に対する各網膜所見のオッズ比(OR)を図2に示す。細動脈狭細所見のない場合と比べ、細動脈狭細所見有りの場合は、要介護認知症の発症リスクが有意に高値を示した(粗OR 1.66 [95%信頼区間: 1.19-2.31])。対応する多変量調整ORは、過体重、高血圧、高血糖、脂質異常、現在喫煙の有無を調整した場合で1.58 [1.12-2.23]。さらに、要介護認知症発症前の脳卒中発症の有無を調整した場合で1.48 [1.04-2.10]と、粗ORよりもやや低下したが有意な関連が維持された。また、網膜血管所見の数は、要介護認知症の発症リスクと量-反応関係を示し、2つ以上の所見の合併群で有意に関連した(多変量調整OR 1.50 [95%信頼区間: 1.02-2.22])。

図2. 要介護認知症発症に対する
各網膜血管所見のオッズ比



網膜動静脈径の定量化指標とドルーゼン
に関する半定量化指標の検討

網膜情報動静脈径の定量化評価を行った
症例群と対照群におけるベースライン時の
主な健診所見を表2に示す。症例群は対照群
に比し、脳卒中既往および追跡期間中の脳卒
中発症の割合が有意に高率であった。また、
血清アルブミン値平均値が低い傾向を認め
た。

表2. 要介護認知症症例群の発症前の主な健診所見
- 対照群との比較 - (定量的評価対象者)

	症例群	対照群	両群間の差 (P値)
人数	237	474	
年齢、歳	68.8 (6.8)	68.8 (6.8)	n.s.
男性の割合、%	37	37	n.s.
脳卒中既往 ¹⁾ 、%	6	2	0.01
脳卒中発症 ²⁾ 、%	16	3	<0.001
BMI、kg/m ²	24.0 (3.6)	24.4 (3.5)	n.s.
最大血圧値、mmHg	135.3 (17.8)	135.1 (16.5)	n.s.
最小血圧値、mmHg	78.8 (10.8)	78.0 (10.3)	n.s.
高血圧 ³⁾ 、%	62	61	n.s.
降圧剤服用、%	46	45	n.s.
耐糖能異常 ⁴⁾ 、%	23	21	n.s.
血清総コレステ ロール値、mg/dl	201.3 (31.0)	203.7 (32.2)	n.s.
高コレステロール 血症 ⁵⁾ 、%	35	37	n.s.
LDLコレステ ロール値、mg/dl	117.1 (27.7)	119.6 (25.2)	n.s.
HDLコレステ ロール値、mg/dl	60.2 (14.8)	59.7 (13.8)	n.s.
血清アルブミン値	4.49 (0.3)	4.54 (0.3)	0.06
血清ヘモグロビン値	13.4 (1.7)	13.6 (1.4)	n.s.
慢性腎臓病 ⁶⁾ 、%	23	22	n.s.
現在飲酒、%	28	29	n.s.
現在喫煙、%	19	17	n.s.

平均値 (標準偏差)

P値は、P<0.1の場合のみ示した

注) 1) 脳卒中既往: ベースライン以前の脳卒中発症

2) 脳卒中発症: 追跡期間中の脳卒中発症

3) 高血圧: 収縮期血圧 140mmHg または拡張期血圧 90mmHg、または降圧剤服用中

4) 耐糖能異常: 空腹時血糖値 110mg/dL または随時血糖値 140 mg/dL、または薬剤治療中

5) 高コレステロール血症: 血清総コレステロール値 220mg/dL、または薬剤治療中

6) 慢性腎臓病: 推算糸球体濾過量 < 60mL/分/1.73m² 未満

要介護認知症症例群の発症前の網膜血管
径指標を対照群と比較した結果、表3に示す
通り、両群間で CRAE、CRVE、CRAE / CRVE の
いずれも平均値や頻度に差を認めなかった。

表3. 要介護認知症症例群の発症前の網膜血管径指標
- 対照群との比較 -

	症例群	対照群	両群間の差 (P値)
人数	237	474	
網膜中心静脈径 (ERV1)、μm	197.2 (18.0)	196.0 (16.6)	n.s.
推定値 (CRVE)、μm	137.9 (12.4)	138.0 (12.2)	n.s.
網膜中心動脈径 (ERA1)、μm	137.9 (12.4)	138.0 (12.2)	n.s.
網膜動静脈比 (CRAE / CRVE)	0.70 (0.06)	0.71 (0.06)	n.s.
CRVE 208 μm、%	27	23	n.s.
CRAE < 65 μm、%	6	6	n.s.
CRAE / CRVE < 0.6、%	4	3	n.s.
耳側の最大静脈径 (ERV1)、μm	120.2 (17.3)	118.7 (17.8)	n.s.
併走する動脈径 (ERA1)、μm	82.2 (19.7)	83.1 (18.9)	n.s.
動静脈比 (ERA1 / ERV1)	0.69 (0.18)	0.72 (0.20)	n.s.
ERV1 145 μm、%	9	4	0.008
ERA1 < 65 μm、%	23	19	n.s.
ERA1 / ERV1 < 0.6、%	28	25	n.s.

平均値 (標準偏差)

P値は、P<0.1の場合のみ示した

しかしながら、視神経乳頭から耳側の領域
における最太の細静脈径 (ERV1) の平均値は
症例群でやや高く、また、併走する細動脈と
の動静脈比 (ERA1 / ERV1) は低い傾向を認め
た。各指標の分布を検討した結果、ERV1 が
145 μm 以上に拡大している者の割合は、症例
群で 9% と対照群の 4% に比し有意に高率であ
った (P = 0.008)。そこで、ERV1 145 μm 群
における要介護認知症発症の OR を算出した
結果、表4に示す通り、粗 OR および多変量
調整 OR (Model1、Model2) は 2.7 ~ 2.8 (いず
れも P < 0.01) と比較的大きなリスク比を示し
た。調整変数にさらにベースライン以前の脳
卒中既往または追跡期間中の脳卒中発症の
有無を追加したところ、わずかに有意差は認め
られなくなったものの (P = 0.051)、多変
量調整 OR は 2.3 と比較的高値を保った。

表4. 耳側の最大静脈径拡大 (ERV1 145 μm) 群における
要介護認知症発症のオッズ比 (OR)

	OR	(95%信頼区間)	P値
粗 OR	2.8	(1.3-5.7)	<0.01
多変量調整 OR (Model1)	2.7	(1.3-5.7)	<0.01
多変量調整 OR (Model2)	2.8	(1.3-5.9)	<0.01
多変量調整 OR (Model3)	2.3	(1.0-5.2)	0.05

注) 非拡大群 (ERV1 < 145 μm) を基準とした場合の OR

Model1: 過体重、高血圧、耐糖能異常、高コレステロール血症、

血清アルブミン値、現在喫煙、現在飲酒の有無を調整

Model2: Model1 の調整変数に、併走する動脈径を追加

Model3: Model2 の調整変数にさらに脳卒中既往または追跡期間中の
脳卒中発症の有無を追加

ドルーゼンに関する半定量化指標に関し
ては、ドルーゼンの頻度、性状(軟性、硬性)、
第 I エリア中の個数や大きさ、第 II エリア中
の個数や大きさのいずれの指標の割合も、症
例群と対照群の間で有意な差を認めなかつ
た(表5)。

表5 . 要介護認知症症例群の発症前の

各ドルーゼン指標の割合 - 対照群との比較 -		
	症例群	対照群
人数	237	474
ドルーゼン有り、%	49	46
性状		
軟性、%	27	26
硬性、%	17	16
判定困難、%	3	3
第 1 エリア (黄斑部中央から半径 3 mm 以内)		
散発 (1 ~ 9 個)、%	33	30
散発 (10 個以上)、%	8	10
集簇あり、%	3	2
最大径 125 μm 未満、%	18	13
125-250 μm、%	23	24
250 μm 以上、%	3	4
第 2 エリア (黄斑部中央から半径 3 mm を越える)		
散発 (1 ~ 9 個)、%	22	20
散発 (10 個以上)、%	5	5
集簇あり、%	3	3
最大径 125 μm 未満、%	14	12
125-250 μm、%	14	14
250 μm 以上、%	2	1

全ての指標の割合において両群間の差は有意 (P<0.05) ではなかった
注) ドルーゼンは循環器健診時の眼底検査写真により判定

(2) 成果の意義

網膜細動脈硬化等に関連する定性的所見の検討結果から、細動脈狭細及び網膜血管異常の累積は、将来の要介護認知症の発症リスクと関連することが明らかになった。これらの関連は既知の循環器疾患の危険因子や脳卒中の中間発症による影響を考慮しても有意であった。要介護認知症は、介護保険の認定情報を用いた判定であることから、アルツハイマー型認知症や脳血管認知症等の病態との関連は示せなかったものの、わが国の社会的課題である要介護認知症発症のリスクの予測に眼底検査で判定する網膜血管所見が有用である可能性を示した本研究の結果は、公衆衛生学的に応用可能性が高く有意義であると考えられる。

また、網膜血管径の定量化指標を用いた検討において、要介護認知症の発症リスクとして認められた耳側領域の細静脈径の拡大は、定性的評価における細動脈狭細と関連する変化の一つである。耳側領域の細静脈径拡大群における要介護認知症発症のオッズ比が2~3倍と比較的高値を示したことから、同指標が脳卒中発症後の認知症も含めて認知症の発症の予測力を向上させる可能性が示された。

ドルーゼンに関しては、いずれの指標も要介護認知症の発症との関連は認められなかった。この理由としては、ドルーゼンは病的な変化以外に正常な老化過程でも比較的多く出現する所見であることから、認知症に特異的な所見として検出できなかったためと考えられる。ただし、今回の検討は循環器健診時に撮影した1枚のみの眼底写真をもとに検討した結果であるため、ドルーゼン出現の経時的な変化については把握できていない点に留意する必要がある。

(3) 今後の展望

今後の研究の方向性としては、社会的定義による要介護認知症を対象とするだけでなく、病態的な定義による認知症、すなわちアルツハイマー型認知症、血管性認知症、その他の病型ごとに眼底の網膜情報との関連を検討すべきと考える。また、認知機能低下をアウトカムの一つとして加えることも重要である。その際、眼底検査画像を用いた網膜血管径等の定量化とそれを効率的に行える技術開発、さらにはOCT (Optical Coherence Tomography : 光干渉断層計) を用いたより早期の眼底変化に関する検討を行うことにより、認知症の発症を予測する網膜情報の一層の追求が望まれる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Jinnouchi H, Kitamura A, Yamagishi K, Kiyama M, Imano H, Okada T, Cui R, Umehara M, Muraki I, Hayama-Terada M, Kawasaki R, Sankai T, Ohira T, Iso H; CIRCS Investigators. Retinal Vascular Changes and Prospective Risk of Disabling Dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Atheroscler Thromb. 2016 Dec 1. DOI:10.5551/jat.37291

〔学会発表〕(計4件)

- 1) 北村明彦 . 循環器検診としての眼底検診 : 過去・現在・未来 - いま『眼の健康』から『健康寿命の延伸』を考える - . 第75回日本公衆衛生学会総会 (大阪市) ランチョンセミナー . H.28.10.26.
- 2) 陣内裕成、北村明彦、山岸良匡、池田 愛、Chei Choy-Lye、岡田武夫、村木 功、羽山実奈、崔 仁哲、今野弘規、木山昌彦、磯 博康 . 網膜血管所見と要介護認知症の発症リスクとの関連 - the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) . 第52回日本循環器病予防学会学術集会 (さいたま市) 口演 . H.28.6.17 .
- 3) 北村明彦 . わが国の循環器病予防の現状と今後の方向性 . 第74回日本公衆衛生学会総会 (長崎市) 教育講演 . H.27.11.5 .
- 4) 陣内裕成、北村明彦、他 . Fundus changes and disabling dementia among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) . 第25回日本疫学会学術総会 (名古屋市) 口演 (優秀演題賞) . H.27.1.23 .

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

大阪がん循環器病予防センターホームページ

http://www.osaka-ganjun.jp/effort/cvd/r-and-d/research-work/pdf/26_activities_kitamura_01.pdf

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)

(公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター・特別研究員

(地独)東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：80450922

(2) 研究分担者

川崎 良 (KAWASAKI RYO)

(公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター・特別研究員

(国法)山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・准教授

研究者番号：70301067

山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)

(国法)筑波大学医学医療系・准教授

研究者番号：20375504

木山 昌彦 (KIYAMA MASAHIKO)

(公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター・副所長

研究者番号：10450925

今野 弘規 (IMANO HIRONORI)

(国法)大阪大学医学系研究科・准教授

研究者番号：90450923

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

陣内 裕成 (JINNOUCHI HIROSHIGE)

(公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター・研究員

(学法)日本医科大学医学研究科衛生学公衆衛生学・助教

研究者番号：50805421

川崎 有美子 (KAWASAKI YUMIKO)

(国法)山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・研究助手

研究者番号：30792650