# 生活習慣病関連因子が疾病リスクに与える影響と心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法


| メタデータ | 言語: Japanese |
| --- | --- |
| | 出版者: |
| | 公開日: 2017-10-05 |
| | キーワード (Ja): |
| | キーワード (En): |
| | 作成者: 枝廣, 茂樹, Edahiro, Shigeki |
| | メールアドレス: |
| | 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/43869 |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

博士論文

# 生活習慣病関連因子が疾病リスクに与える影響と心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法

金沢大学自然科学研究科

生命科学専攻

学籍番号　1123032306

氏名　枝廣　茂樹

主任指導教員　吉川　弘明

提出年月　平成 27 年 10 月

略語、語句説明

本論文において以下の略語を用いた。
なお、本文中の初出の括弧内に正式名称と略語を示し、以後は略語を使用した。

OECD
（経済協力開発機構：organization for economic cooperation and development）

BMI
（肥満指数：body mass index）

TTH
（緊張型頭痛：tension-type headache）

QOL
（生活の質：quality of life）

ADL
（日常生活動作：activities of daily living）

APG
（指尖脈波：acceleration plethysmogram）

GHQ-28
（日本版精神健康調査票：general health questionnaire 28）

MetS
（メタボリックシンドローム：metabolic syndrome）

SBP
（最高血圧：systolic blood pressure）

DBP
（最低血圧：diastolic blood pressure）

AC
（腹囲：abdominal circumference）

OTC drug
（一般用医薬品：over the counter drug）

DHPCCBs
（ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：*dihydropyridine calcium channel blockers*）

nAChR
（ニコチン性アセチルコリン受容体：nicotinic acetylcholine receptor）

ESS
（エプワース眠気尺度：epworth sleepiness scale）

AIS
（アテネ不眠尺度：athens insomnia scale）

TP
（トータルパワー：total power）

LF
（低周波成分：low frequency）

HF
（高周波成分：high frequency）

HRV
（心拍変動：heart rate variability）

MEM
（最大エントロピー法：maximum entropy method）

Cvaa
（心拍変動係数：the coefficient of variation of a–a intervals）

ICHD-Ⅱ
（国際頭痛分類第 2 版：international classification of headache disorders 2nd edition）

HUT
（ヘッドアップティルト試験：head-up tilt test）

RVLM
（延髄吻側腹外側野：rostral ventrolateral medulla）

GABA
（γ-アミノ酪酸：gamma-amino butyric acid）

CVLM
（延髄尾側腹外側野：caudal ventrolateral medulla）

CGRP
（カルシトニン遺伝子関連ペプチド：calcitonin gene-related peptide）

目次

略語

第 1 章　序論 .....1

第 2 章　健診における生活習慣病関連因子の探索 .....8

第 1 節　諸言 .....8

第 2 節　方法 .....9

1. 調査期間と方法 .....9

2. 健診項目、問診項目の解析 .....9

3. 統計解析 .....11

4. 倫理的配慮 .....12

第 3 節　結果 .....13

1. 健診対象者の内訳 .....13

2. 健診項目の判定区分 .....17

3. 属性の異常値と質問項目との関連（$\chi^2$ 検定） .....20

4. 属性の異常値と質問項目との関連（ロジスティック回帰分析） .....27

第 4 節　考察 .....34

第 3 章　心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法に関する検討.....38

第 1 節　諸言 .....38

第 2 節　頭痛鑑別に用いた HRV の先行研究 .....40

第 3 節　方法 .....41

1.　調査期間と対象 .....41

2.　APG を用いた HRV の解析 .....41

3.　使用機器（APG 測定システム：Artett®） .....41

4.　HRV 測定における除外基準.....43

5.　質問票による心理、睡眠状況調査（アンケート調査） .....43

6. 統計解析 ..... 45
7. 倫理的配慮 ..... 45
第 4 節 結果 ..... 46
第 5 節 考察 ..... 52

第 4 章 総括 ..... 57

別紙 ..... 59

謝辞 ..... 65

参考論文 ..... 66

引用文献 ..... 67

# 第 1 章　序論

先進国からなる経済協力開発機構（organization for economic cooperation and development：OECD）諸国を中心に、健康状態、医療サービス、医療政策などの現状を集約した OECD ヘルスデータ 2013 が公開されている[1]。この報告によると、国内総生産（GDP）に占める医療費の割合は、日本（2010 年）では、9.6%となり、OECD 平均の 9.3%を若干上回った。日本の平均余命は 82.7 歳となり、OECD 平均の 80.1 歳を大きく上回り、医療の質向上もあり長寿国となっている。肥満率は、欧米の基準とは異なるが（body mass index: BMI >30）、我が国で 4.1%と低いものの（BMI>25）、計測が行われた 15 か国の平均は、22.7%であった。また、日本の喫煙率は高く（20%、2011 年）、OECD 平均の 21%と同等となっているが、スウェーデン、米国などでは喫煙率が 15%未満と顕著に下がっている。心筋梗塞による入院後 30 日以内の死亡率は、メキシコ、ハンガリーに次いでワースト 3 となっている。一方、10 年前に比べ多くの国が心筋梗塞による死亡率を減らしているなかで、日本は改善がみられていないのが現状である。日本のみならず、海外でも食生活や環境の変化に伴い、心臓病、高血圧病、糖尿病、悪性新生物などいわゆる生活習慣病が増加傾向にある。我が国は、平均余命の高さからもわかるように、健康診断（以下、健診）、人間ドック、種々の診断法の進歩により疾患を早期発見できるようになり、その予防、治療も行われるようになっている。一方、医療費、喫煙率、心筋梗塞死亡率などの問題については、生活習慣病予防を含め、健診、人間ドックが今後重要な役割を担う可能性がある。

近年、生活習慣病対策として、ヘルスケア（健康維持、増進のための行為や健康管理）に重点をおく傾向がある。例として、日本の高効率な医療を支えている重要なヘルスケアシステムの一つとして健診制度がある。我々にとって健診は身近で一般的なものであり、多くの学校（学校保健）や企業単位（産業保健等）で制度化され、毎年実施されている。健診には、学校や職場・地方公共団体で行われる法令により実施が義務付けられている法定健診（いわゆる定期健康診断）と、受診者の意思で任意に行われる任意健診がある。また、法定健診は学校（学校保健安全法）と職場・地方公共団体（労働安全衛生法）とでは法律が異なっている。さらに、任意健診は日帰り型と宿泊型に分けられる。日帰り型では、法定健診よりも検査項目数が多く、身体をより詳しく検査することを可能にした総合健診などが含まれ、宿泊型には人間ドックが含まれる。人間

ドックなどと同様に、予防を目的とした健診には健康保険が適応されないこともあり、健診受診率の伸びに影響を与えている一因なのかもしれない。

法定健診の基準検査項目（Table 1）、健診の全体図（Fig 1）を下記に示す。

Table 1. Standard inspection items of legal health check-ups

| | |
|---|---|
| 1 | Study of history, smoking history, medication history and business history |
| 2 | The Examination for the presence or absence of objective symptoms and subjective symptoms |
| 3 | Examination of hearing height, weight, abdominal circumference, and vision（1000Hz･30dB）（4000Hz･30dB） |
| 4 | Examination of the chest X-ray |
| 5 | Measurement of blood pressure |
| 6 | Urinalysis (presence or absence of urine sugar, urine protein) |
| 7 | Examination of anemia (Red blood cell count, hemoglobin) |
| 8 | Examination of liver function（GOT、GPT、γ-GTP） |
| 9 | Examination of blood lipids（LDL、HDL、Triglyceride） |
| 10 | Examination of blood glucose（HbA1c or fasting blood glucose） |
| 11 | Examination of the electrocardiogram |

日本総合健診医学会ホームページより改変

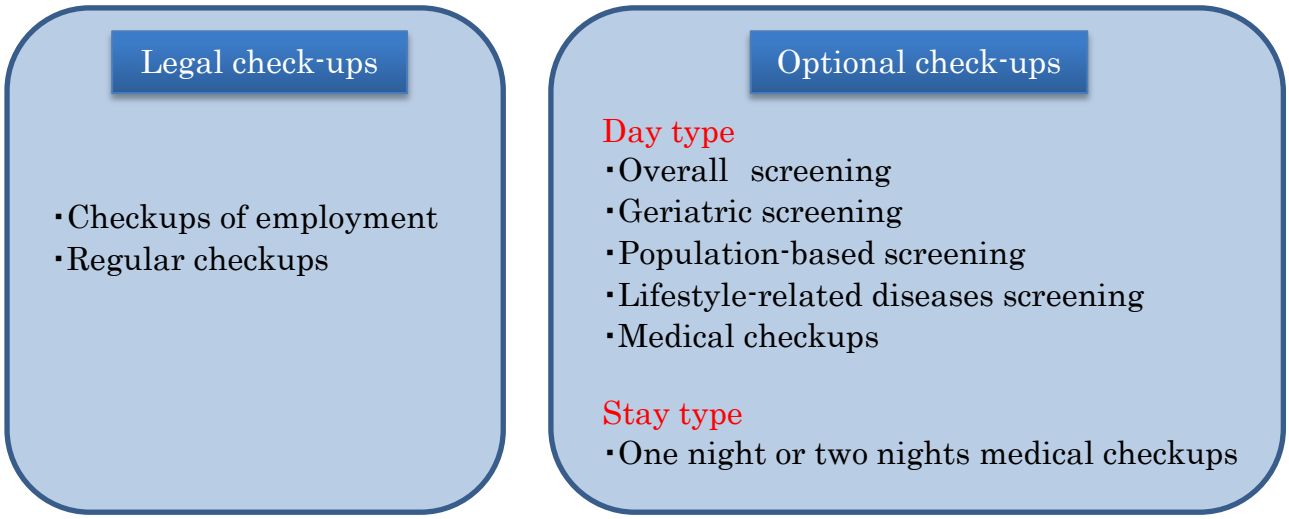



Fig 1. Overall view of the health check-ups

日本総合健診医学会ホームページより改変

健診、人間ドックは、健康異常に対する早期発見と健康保持を目的としており、現在の健康状態を明らかにするという意味ではいずれも同様である。一般的には、健診に比べ、人間ドックの方が検査項目がより専門的になり、種類も多くなる。人間ドックに含まれる検査内容は施設によって様々であるが、日本人に多い主要ながんや、動脈硬化由来の疾患の健診を、法定健診と組み合わせているところが多い。また、法定健診以外に、がん健診、MRI 検査、腹部 X 線検査、脳波検査、睡眠時無呼吸検査などを組み合わせて行うこともある。さらに、健診等で医師、保健師等によりストレスチェックを実施し、メンタルヘルス対策の充実・強化を図ることや胆管がん事案など労働災害の状況を踏まえ、労働災害を未然防止するための対策が盛り込まれた法改正も行われている[2]。

2014 年 4 月に日本人間ドック学会と健康保険組合連合会が「新たな健診の基本検査の基準範囲に日本人間ドック学会と健保連による 150 万人のメガスタディー」を発表した。現在、種々の学会が医療に有利な検査基準を採用しているため統一性がなく、健常人まで病気と判断されているのが現状となっている。健常人が検査値の判定で病気となり、薬を処方され、その薬の副作用が惹起されることもあり、悪循環が起きていることも問題視されている。さらに、医療費が増加していることも社会・政治問題化している背景があり、日本人

間ドック学会が健常人に対する基準範囲の見直しを検討している。

健診で脳ドックを受診する方は、頭痛の割合が高いことが知られており、他覚的所見以外に自覚的所見である問診を取り入れることが多い。問診は自覚症状の有無をはじめ、既往歴、内服歴、喫煙歴、飲酒歴、睡眠状況など生活習慣について質問するが、特に多忙な外来診療時間中に患者から自覚症状について詳細に問診することは困難を要する。自覚症状は患者個々により異なり、ふらつき、めまい、疼痛、肩こり、倦怠感、不安など様々であるが、その一つに頭痛がある。自覚症状として慢性頭痛は比較的多く、我が国の統計によると人口の約25%（4000万人）と推定されており、その大半は国際頭痛分類第2版（the international classification of headache disorders；2nd Edition：ICHD-Ⅱ）の一次性頭痛に分類される片頭痛と緊張型頭痛（tension-type headache：TTH）である。片頭痛とTTHについての特徴を以下の表に示した（Table 2）[3]。

Table 2. Features of migraine and TTH (ICHD-Ⅱ)

| | Migraine | TTH |
|---|---|---|
| Prevalence（%） | 8.4 | 22.0 |
| Male / female ratio | 1/3.6 | 4/6 |
| Periodicity | Related to menstruation | Not relevant |
| Frequency | Twice a week, and once every few years | Rare: less than 1 day / month<br>Frequent: 1 to 14 / month<br>Chronic: more than 15 days / month |
| Number of attacks | More than 5 times | More than 10 times |
| Duration | 4-72 hours | Recurrent: 30 minutes to 7 days<br>Chronic: 15days / month, and more than 180 days a year (3 months) |
| Ubiquitous | one-sided（60%） | Both sides |
| Site of the headache | Front and side of the head - one side | Occipital, headband-like, overall |
| Symptoms of headache | Pulsatile(non-pulsatile in part) | Tightness, feeling of tightening (non-pulsating) |
| The degree of headache | Moderate to severe | Mild to moderate |
| Impact on daily life | Large | Small |
| State during an attack | Bed rest | No change |
| Associated symptoms | Nausea, vomiting, photosensitivity, sound hypersensitivity, aura | Stiff neck, neck tension, dizziness |
| Trigger | Menstruation, stiff neck, stress, lack of sleep | Mental and physical stress |
| Family history | If one parent is a migraine, 50% in the offspring | Involved a little |

我が国における片頭痛の有病率は8.4％であり、諸外国の9～16％に比べ少ないが、少なからず840万人の片頭痛患者が存在すると推定される[4]。男女別有病率は、我が国で男性3.6％、女性12.9％と報告され、30～40歳代に多い[5]。しかし、人間ドックを受診し始める30歳代頃から、これらの頭痛有病率が高いにも関わらず詳細な頭痛問診を行うことは少ないのが現状である。また、TTH、片頭痛は、軽度でも肩こり・腰痛の原因となり、生活の質（quality of life：QOL）の低下をきたすことも少なくない。特に、片頭痛発作は、仕事への支障度が高いと言われており、重症化で著しく日常生活動作（activities of daily living：ADL）の低下を招き、その経済的損失も大きいことが報告されている[6]。

頭痛は器質的に問題がみられる場合を除き、画像等で鑑別診断することは難しいため、頭痛問診を用いて診断が行われている。しかし、このような問診で頭痛鑑別を行うことは難しく、適切な診断、薬物治療がなされているかも不明である。問診はICHD-Ⅱより構成されているが、その分類が不十分であったり、患者の主観であるため、信頼性に欠けることも要因に挙げられる。一方、近年では片頭痛の問診は、ICHD-Ⅱ診断基準を用いることで一貫性、再現性、信頼性は臨床的検討により実証されているため、頭痛鑑別の一手段となりうる。しかし、精神疾患、脳腫瘍、機能性疾患等との鑑別診断は難しく、問診を行った際、患者の自覚が曖昧であれば診断に影響を与えることがある。Mayerらによると、一次性頭痛と二次性頭痛は鑑別診断が難しいことも指摘しており、くも膜下出血を髄膜炎（15%）、片頭痛（13%）、原因不明の頭痛（13%）、脳梗塞（9%）、高血圧性頭痛（7%）、TTH（7%）などに誤診していることが報告されている[7]。さらに、問診の取り方、施設間、質問者により診断にバラツキが出る可能性があり、問診の質向上も今後の課題である。このような問題点を解決するため、客観的・定量的指標を取り入れたスクリーニングを行うことで正確性が高まると考えられる。

片頭痛の病態生理についての知見は蓄積しているものの、未だ不明な点がある。片頭痛の病因仮説は、三叉神経と頭蓋内血管との関係に注目した三叉神経血管説が支持されている[5][8][9][10]。すなわち、片頭痛発作では血管作動性物質が放出された後、種々の反応により肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが惹起され、その結果、悪心、嘔吐などの症状を発現させる。その後、求心性伝導は頭痛として感受され、一方、遠心性には三叉神経でニューロペプチドの遊離を助長する

[5][11]。臨床的にこれを支持する知見として片頭痛発作の際に、結膜の充血、流涙、流涎および、瞳孔の左右不同などが認められるが、これらの症状は副交感神経機能の亢進を示唆する[12]。さらに、片頭痛患者の 32%が立ちくらみを訴え、46%が失神を経験していることが報告されるのみでなく[13]、片頭痛発作の際、悪心・嘔吐の他に起立性低血圧のような自律神経機能異常と思われる症状がしばしば見られる[14][15]。これまでの研究で片頭痛発作期および間欠期における血圧変動、心拍変動（heart rate variability：HRV）を検討した報告はあるが、一致した見解は得られていない[16]。

一方、TTH における病因についても、自律神経機能異常との関連を示唆する報告もある[16][17]。TTH は一次性頭痛の中で最も多い頭痛の一つであるが、その正確な発症機序は未だ不明である。以前は、筋収縮説、感受性亢進説、痛みをコントロールする中枢性因子の関与、セロトニン異常などの生化学的因子の関与、精神的要因等が考えられていた。しかし、国際頭痛分類初版の発表以後、少なくとも TTH の重症サブタイプに関しては、神経の病態基盤をもった異常を強く示唆する研究が報告されている。片頭痛同様、TTH の原因は様々であるが、顎関節症、社会的心理的ストレス、不安、うつ病、肩こりなど筋肉のストレスなどが挙げられ、このような生理指標を客観的に評価した研究も報告されている。

近年、疲労やストレスなどの影響を推定する研究や疾患の鑑別診断に指尖脈派（acceleration plethysmogram：APG）が使用されるようになった[18][19][20][21]。これらの生理指標の計測で特に注目されているのが、非侵襲的にAPGを用いてHRVを解析するスペクトル解析である。脈波とは、身体組織のある部分への血液の流入によって生じる容積変化を体表面から波形として捉えたものである。心臓の動きそのものではなく、 末梢血管の運動を測定することによって、間接的に心電図R-R間隔と同様の意味を持つ情報が得られるとされている。この脈波は中枢から末梢への血行動態に関する多くの情報を含んでおり、末梢血液循環動態や自律神経機能を反映する指標として研究されている[19]。HRVは、交感神経と迷走神経(sympathovagal balance) という 自律神経系バランスをもっとも直接的に反映する。以上より、これまでの報告から、片頭痛の病態が自律神経系に影響を与えているという仮説のもと頭痛患者のHRVを測定し、解析する意義はあるものと考えられる。

慢性頭痛患者は不安や抑うつなどの心理状況に陥りやすく、また，精神疾患として不安障害や感情障害

を伴うことも多い。片頭痛に限らず慢性頭痛の患者には，高頻度で睡眠障害を合併するので，本人が睡眠障害について自覚していることが多い。緊張型頭痛における心理社会的要因や精神疾患との関連性についての研究では，心理社会的ストレスおよび不安・抑うつなどの心理状態との関連性が指摘され，精神疾患の随伴に関しては片頭痛と同様に不安障害，感情障害，身体表現性障害の随伴が報告されている[22]。このような頭痛とメンタルヘルスとの関連性を示す報告は多数あり、仕事、家庭環境におけるストレスが頭痛に与える影響は大きいものと思われる。さらに、頭痛の病因には睡眠障害が関連していることが報告されており、双方向での誘因が考えられている。このような健診データにおいて個々の関連性を調査した報告は多数あるが、健診データや睡眠評価票を用いた睡眠状況、日本版精神健康調査票（general health questionnaire 28：GHQ-28）を用いた心理状況との関連性を調査した報告はない。本研究では健診結果より、生活習慣病との関連性について調査し、さらに頭痛と自律神経系との関連性について検討を試みた。

## 第 2 章　健診における生活習慣病関連因子の探索

### 第 1 節　諸言

本研究の対象地区である石川県七尾市（人口：57900人/平成22年国勢調査より）にある恵寿健康管理センターでは，地域住民を対象とした健診、人間ドックが毎年実施されており，年間総数で約8000件の受診がある。2008年4月より、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病を減少させることを目的として、40～74歳の国民健康保険、健康保険組合などの医療保険加入者を対象に、特定健診（特定健康診査）・特定保健指導という制度が始まった[23]。内臓脂肪型肥満で生活習慣病を合併したメタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MetS）を減少させるために、保健指導が実施され、健診項目が定められた。この健診項目には、各種検査項目、標準的な質問票による問診項目が含まれている[24]。地域住民の生活習慣病を予防するため、健診結果を有効活用した健康状態の把握、生活習慣病の危険因子解明を行うことは、疾病予防に有効である。しかしながら、このような健診結果を利用した生活習慣病のリスク因子については、多数検討されているものの、未だ問題点は多数みられるのが現状である。近年、健診において生活習慣病に与えるリスク因子が肥満、喫煙、飲酒、食生活、運動と関連性が高いことが多数報告されているが[25][26][27][28]、特定健診でのMetSに与える生活習慣などの影響を大きさとして示した報告はない。生活習慣病に対する各要因の大きさを明確にすることで、診断、治療、保健指導の効率化に繋がり、生活習慣改善に期待ができるものと考える。

本研究では、健診対象者から得られた身体計測、BMI、血圧、血液検査データ等の属性の動向を把握し考察を行った。また、生活習慣病に対する肥満、生活習慣などとの関連を検討し、さらに、生活習慣病に対する薬剤を服用するリスクについて、問診項目よりオッズ比による検討を行った。これらの検討により特定健診における保健指導のポイントを考察した。

## 第 2 節　方法

### 1.　調査期間と対象

2011 年 4 月から 2012 年 3 月までに恵寿健康管理センターの健診を受診した 10～100 歳代の健診対象者 8688 人（男性：4265 人、女性：4423 人）を研究対象とした。

### 2.　健診項目、問診項目の解析

健診対象者より集積した属性、身体状況、採血データ等の健診項目と生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）との関連性について統計学的に解析を行った。さらに、健診項目と問診項目との関連性についても同様に解析を行った。

健診項目は、身体計測後、BMI を求め、腹囲、血圧を測定した。血液検査として以下に示す項目について測定を行った。なお、血液検査の測定は検査部に依頼した。さらに、アンケートの同意が得られた健診対象者に対し、健診において標準的に使用される質問票による問診を実施した[24]。

#### 1）属性および身体状況

年齢（歳）、性別、BMI（kg/m$^2$）、腹囲（cm）

最高血圧値( systolic blood pressure: SBP)（mmHg）

最低血圧値（diastolic blood pressure: DBP）（mmHg）

#### 2）健診項目（採血項目）

糖尿病等の生活習慣病、とりわけ内臓脂肪症候群（メタボリックシンドローム）の該当者・予備群を減少させるため、保健指導を必要とする者を的確に抽出するための健診項目となっている。

生化学：RBC（10$^4$/μL）、WBC（10$^2$/μL）、Hb（g/dL）、Ht（%）、PLT（10$^4$/μL）

血液：T-cho（mg/dL）、TG（mg/dL）、HDL（mg/dL）、LDL（mg/dL）、

FBS（mg/dL）、HbA1c（%）、T-BiLi（mg/dL）、GOT（IU/L）、GPT（IU/L）、

LDH（IU/L）、ALP（IU/L）、γ-GTP（IU/L）、TP（g/dl）、Alb（g/dl）、UA（mg/dL）、BUN（mg/dL）、CRE（mg/dL）

3）問診項目（生活習慣、内服薬など）

質問項目は、①生活習慣病のリスクを評価するためのものであること、②保健指導の階層化と健診結果を通知する際の「情報提供」の内容を決定する際に活用するものであることという考え方に基づくものとなっている。

質問項目は、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣、食習慣、生活習慣、睡眠状況、内服薬（高血圧治療薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬の服用）などに関する項目となっている。なお、健診時に各疾患の診断は行っておらず、服薬の有無は問診で確認を行った。

本研究では、服薬の有無に加え、標準的な質問票より、下記の12項目の質問項目を解析に使用した（Table 3）。

Table 3. Standard questionnaire

| | |
|---|---|
| A. | Smoking<br>「現在たばこを習慣的に吸っている」 |
| B. | 10kg weight gain (from 20 years)<br>「20歳の時から体重が10kg以上増加」 |
| C. | Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year)<br>「1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施している」 |
| D. | Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day)<br>「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施している」 |
| E. | Walking speed as compared to the same age<br>「同じ年齢の人と比べて、歩く速度が速い」 |
| F. | Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year)<br>「この1年以内で体重の増減が±3kg以上あった」 |
| G. | Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week)<br>「就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上ある」 |
| H. | Take a snack after dinner (3 more times / week)<br>「夕食後に間食をとる事が週に3回以上ある」 |
| I. | Skip breakfast (3 more times / week)<br>「朝食を抜くことが週に3回以上ある」 |
| J. | Frequency of Drinking<br>「お酒を飲む頻度が多い」 |
| K. | Rest in sleep<br>「睡眠で休養が十分とれている」 |
| L. | Hope of life guidance<br>「生活習慣の改善について保健指導を受けたい」 |

標準的な健診・保健指導プログラム（確定版）より抜粋[29]

3. 統計解析

各項目の統計学的な有意性を確認するために、2 群間の比較を行った。初めに、等分散性を確認し、有意となった項目には、t 検定で 2 群間の比較を行った。等分散を示さない場合は、ノンパラメトリック検定である $\chi^2$ 検定法を用い、2 群間の比較を行った（質問項目：12 項目）。さらに、生活習慣病に関連する因子をみるために、ロジスティック回帰分析を行った。属性の異常値と質問項目［11 項目（質問 L を除く）］との関連には、BMI、SBP、DBP、FBS、LDL の異常値を従属変数とし、質問項目の yes (+)/no (-)を独立変数とした。また、服薬するリスクと質問項目との関連には、高血圧治療薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬の服用有を従属変数とし、11 項目の yes (+)/no (-)を独立変数とした。なお、服薬するリスクとは、服薬することで有害事象が出現するリスクではなく、ある因子により服薬することになるリスクとした。

解析には JMP 11 (SAS Institute Inc. USA)を用い、有意水準は 5%以下に設定した。

4. 倫理的配慮

本研究は、金沢大学、恵寿健康管理センターの倫理委員会で承認を得て実施した。被験者には検査前に、検査者より目的、手順、安全性、個人情報保護に関する説明が行われ、同意を得た上で個別に検査を行った。この調査は健診実施時に「個人情報の取り扱いについて」の文書を交付し、調査結果は、健康管理の統計的分析に使用すること、また、個人情報は非開示であることに関して全員より了解を得ている。

第 3 節　結果

1.　健診対象者の内訳

本研究の健診対象者は 8688 人であり、男女の内訳は男性 4265 人、女性 4423 人であった。健診対象者は男女とも 50 歳代が最も多く、平均年齢は男性 46.7±13.3 歳、女性 44.8±14.0 歳であった。BMI は男性 23.7±3.6 kg/m$^2$、女性 22.1±3.7 kg/m$^2$、腹囲は男性 85.1±9.4cm、女性 77.7±9.8cm であり、いずれも男性が高かった。平均血圧は女性（SBP: 116.1±14.2 mmHg / DBP: 70.9±10.5 mmHg）より男性（SBP: 123.2±14.6 mmHg / DBP: 77.1±10.8 mmHg）が高かった。

健診対象者より得られた患者背景、男女別の年齢分布、血圧分布を以下に示した（Table 4 、Fig 2, 3）。

Table 4. Patients

| | Male (4265) | Female (4423) | Total (8688) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | 46.7±13.3* | 44.8±14.0 | 45.8±13.7 |
| BMI (kg/m$^2$) | 23.7±3.6* | 22.1±3.7 | 22.9±3.7 |
| AC（cm） | 85.1±9.4* | 77.7±9.8 | 81.5±10.3 |
| SBP (mmHg) | 123.2±14.6* | 116.1±14.2 | 119.6±14.8 |
| DBP (mmHg) | 77.1±10.8* | 70.9±10.5 | 73.9±11.1 |

Male vs Female、$\chi^2$ test, *P<0.001　　Mean±SD

BMI: body mass index、AC: abdominal circumference

SBP: systolic blood pressure、DBP: diastolic blood pressure

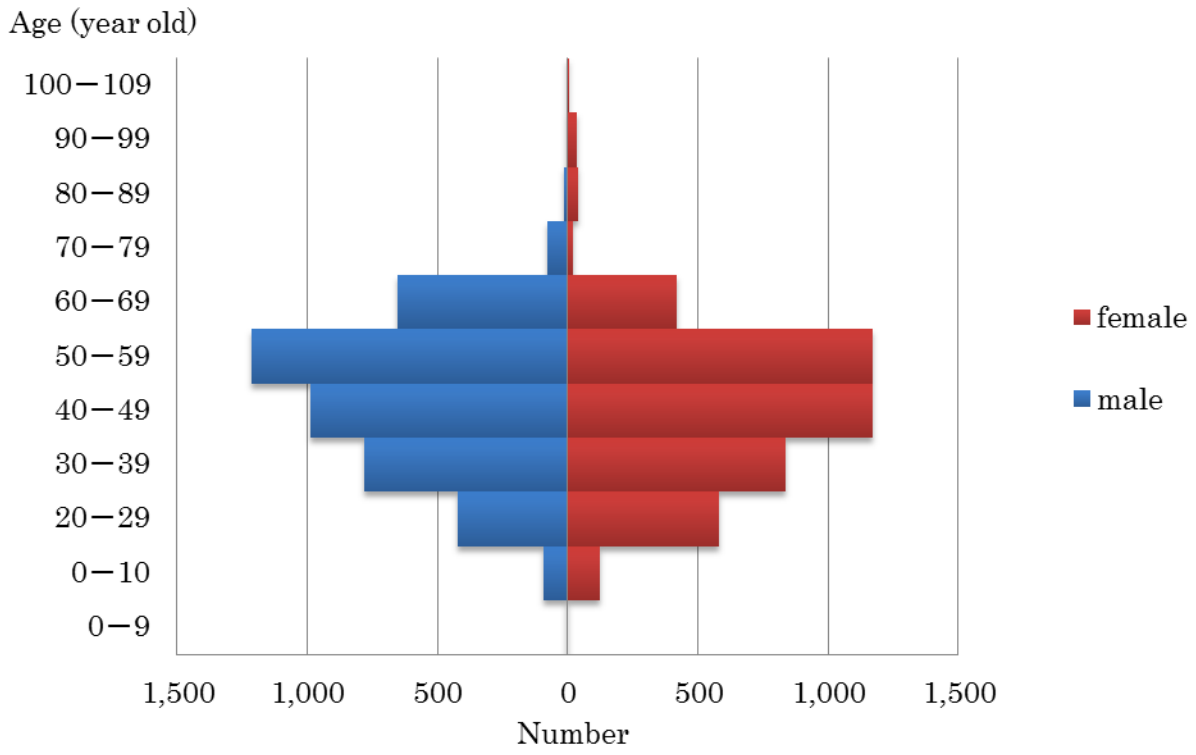



Fig 2. Distribution map of the age

Distribution of the gender of September 2011 to April 2013.

The ratio of gender are equal, it was more in the 50s for both men and women.

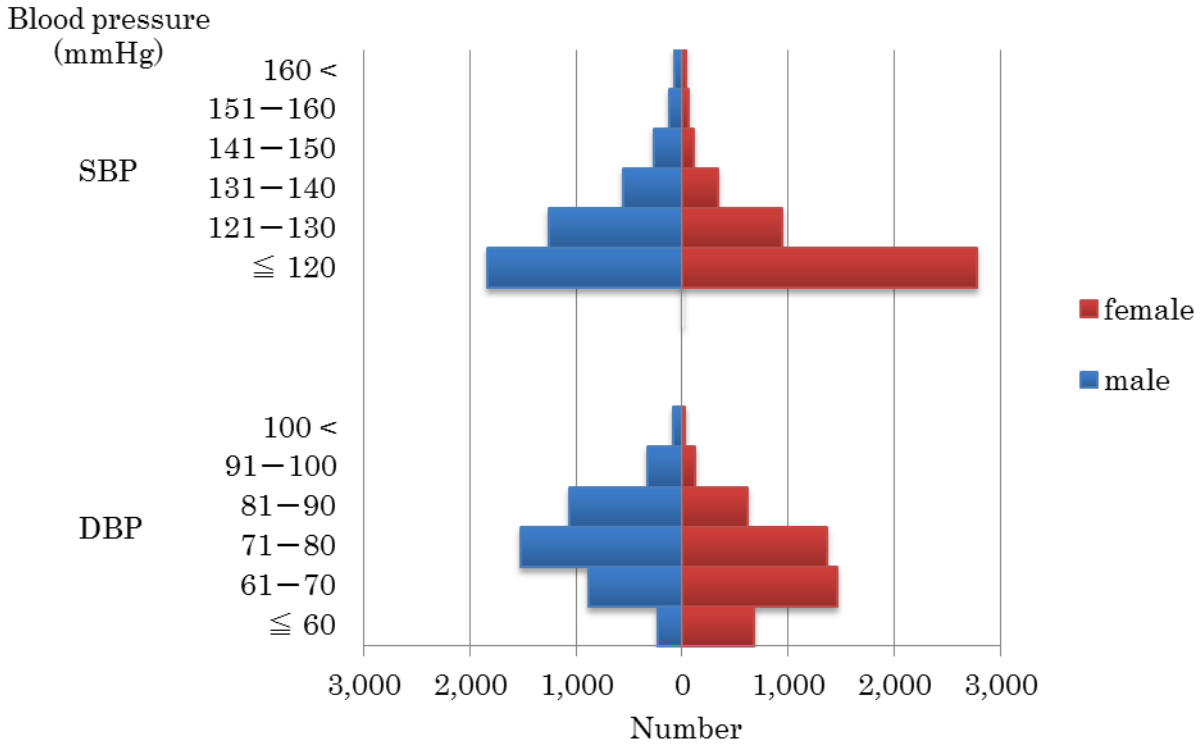



Fig 3. Distribution map of blood pressure

Upper: SBP：systolic blood pressure

Lower: DBP：diastolic blood pressure

健診対象者の各検査項目を平均値±標準偏差で以下の表に示した（Table 5）。

男女別で各検査項目を比較したところ、PLT、T-cho、HDL は女性が男性より有意に高値であり、他の項目では男性が有意に高値であった。HbA1c、LDH、TP では、男女差はみられなかった。

Table 5. Laboratory data in health check-ups

| | Male (4265) | Female (4423) | Total (8688) |
|---|---|---|---|
| | Mean±SD | Mean±SD | Mean±SD |
| RBC($10^4$/μL) | 476.3±41.0** | 429.4±34.6 | 452.9±44.6 |
| WBC($10^2$/μL) | 59.8±17.1** | 53.5±15.5 | 56.7±16.6 |
| Hb(g/dL) | 15.2±1.2** | 12.9±1.4 | 14.1±1.7 |
| Ht(%) | 43.4±3.0** | 38.0±3.2 | 40.7±4.1 |
| PLT($10^4$/μL) | 21.2±4.7 | 23.0±5.7** | 22.1±5.3 |
| T-cho(mg/dL) | 200.4±35.2 | 202.7±35.1* | 201.5±35.2 |
| TG(mg/dL) | 133.5±93.3** | 86.8±49.4 | 110.4±78.4 |
| HDL(mg/dL) | 57.6±13.2 | 66.5±13.6** | 62.0±14.1 |
| LDL(mg/dL) | 133.8±33.9** | 128.8±33.3 | 131.3±33.7 |
| FBS (mg/dL) | 107.4±23.1** | 97.2±17.6 | 102.4±21.2 |
| HbA1c(%) | 5.4±0.8 | 5.3±0.4 | 5.4±0.6 |
| T-BiLi(mg/dL) | 0.8±0.3** | 0.7±0.3 | 0.8±0.3 |
| GOT(IU/L) | 24.4±12.0** | 19.7±7.4 | 22.1±10.3 |
| GPT(IU/L) | 29.5±21.3** | 17.7±11.7 | 23.7±18.2 |
| LDH(IU/L) | 174.2±28.6 | 175.9±34.1 | 174.9±30.7 |
| ALP(IU/L) | 219.7±63.7** | 200.6±67.3 | 210.4±66.2 |
| γ-GTP(IU/L) | 55.2±69.5** | 22.9±24.6 | 39.2±54.8 |
| TP(g/dL) | 7.15±0.4 | 7.1±0.4 | 7.1±0.4 |
| Alb(g/dL) | 4.4±0.3** | 4.3±0.3 | 4.4±0.3 |
| UA(mg/dL) | 6.0±1.3** | 4.3±1.0 | 5.2±1.4 |
| BUN(mg/dL) | 14.5±3.9** | 13.6±4.6 | 14.1±4.2 |
| CRE(mg/dL) | 0.8±0.3** | 0.6±0.2 | 0.7±0.3 |

Male vs Female (asterisk to a large value)

*P < 0.05 , **P< 0.001

2. 健診項目の判定区分

健診結果の正常値、異常値を分類するために、各検査項目を判定区分毎に割合で示した（Table 6、Fig 4）。判定区分は異常なし、軽度異常、要経過観察・生活改善、要治療の4群に分類した。健診の判定基準値を別紙に示した（別紙 1）。なお、基準値については各種診療ガイドラインにより基準が設けられているものを使用した[30]。

検査項目全体では、正常である割合は男性に比べ、女性の方が高かった。一方、女性に比べ、男性で、HbA1c、T-cho、TP、Alb、CRE、PLT、Hb、Ht の正常である割合が高かった。また、異常が多い項目は、BMI、AC、FBS、HbA1c、T-cho、LDL、γ-GPT であった。

要経過観察・生活改善が必要と分類された割合は、20％以上の項目が BMI（Male, Female）、AC（Male）、FBS（Male）、HbA1c（Male, Female）、T-cho（Male, Female）、LDL（Male, Female）であった。男女別では、女性に比べ、男性が高かった項目は、BMI（Male 35.9%）、AC（Male 49.4%）、SBP（Male 10.5%）、DBP（Male 9.1%）、LDL（Male 31.4%）、TG（Male 12.3%）、FBS（Male 21.6%）、GOT（Male 6.4%）、GPT（Male 7.1%）、γ-GTP（Male 5.6%）、UA（Male 9.0%）であった。

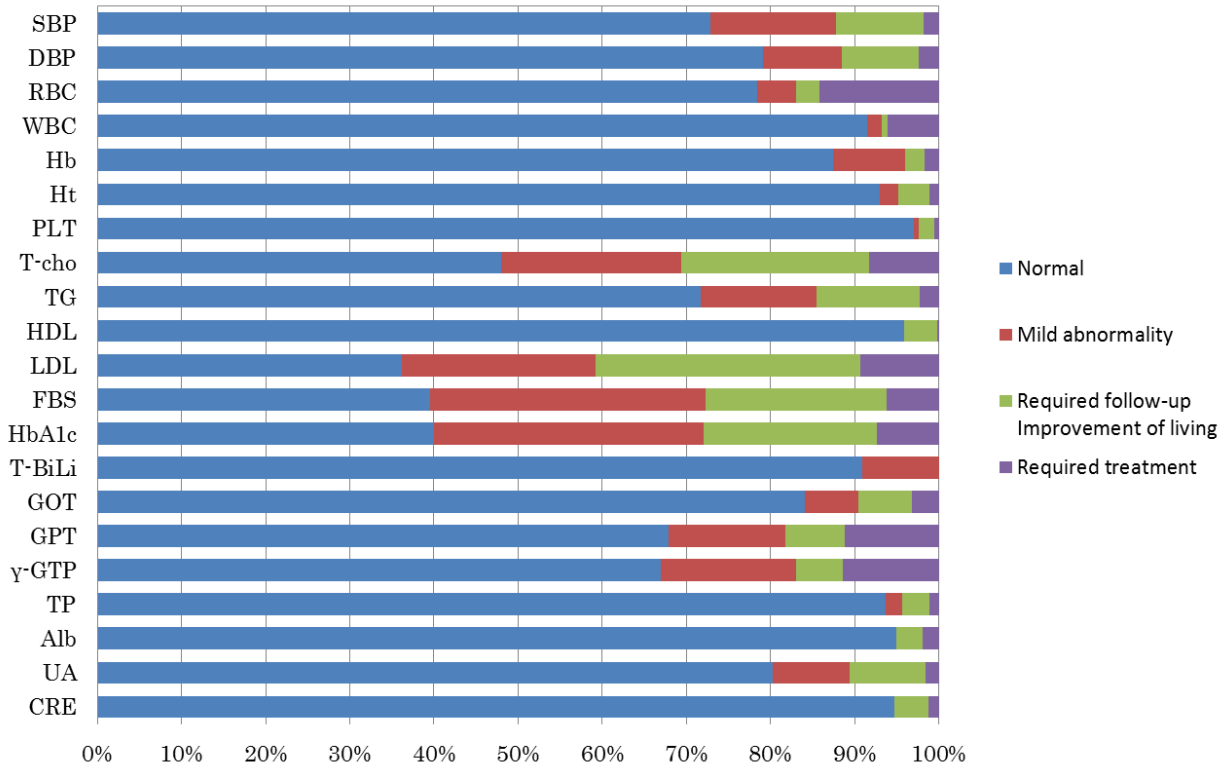
要治療以上の割合は、男性では、γ-GTP（11.3%）が最も高く、次いで、GPT（11.1%）、LDL（9.4%）、T-cho（8.4%）の順で高かった。女性では、T-cho（7.3%）が最も高く、次いで、LDL（7.2%）、GPT（2.3%）、FBS（1.9%）の順で高かった。SBP、DBP は、男女ともに低かった。

Table 6. Classification of reference value in each item

| | Normal | | Mild abnormality | | Required follow-up Improvement of living | | Required treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male (%) | Female (%) | Male (%) | Female (%) | Male (%) | Female (%) | Male (%) | Female (%) |
| BMI | 69.3 | 82.5 | 32.1 | 18.2 | 35.9 | 29.9 | - | - |
| AC | 50.6 | 88.7 | 49.4 | 11.3 | 49.4 | 11.3 | - | - |
| SBP | 72.8 | 85.8 | 14.9 | 8.9 | 10.5 | 4.4 | 1.8 | 0.9 |
| DBP | 79.1 | 91.2 | 9.4 | 4.7 | 9.1 | 3.4 | 2.4 | 0.7 |
| RBC | 91.5 | 93.6 | 4.7 | 3.5 | 2.7 | 1.8 | 14.2 | 1.1 |
| WBC | 91.4 | 93.0 | 1.8 | 1.3 | 0.7 | 2.7 | 6.1 | 3.1 |
| Hb | 87.4 | 74.1 | 8.5 | 5.9 | 2.3 | 11.4 | 1.7 | 8.6 |
| Ht | 93.0 | 81.2 | 2.2 | 1.5 | 3.7 | 11.8 | 1.2 | 5.5 |
| PLT | 97.0 | 95.4 | 0.5 | 2.0 | 1.9 | 1.3 | 0.5 | 1.3 |
| T-cho | 48.0 | 47.5 | 21.4 | 21.8 | 22.3 | 23.4 | 8.3 | 7.3 |
| TG | 71.7 | 90.8 | 13.8 | 5.3 | 12.3 | 3.0 | 2.2 | 0.9 |
| HDL | 95.9 | 98.7 | - | - | 3.9 | 1.2 | 0.2 | 0.1 |
| LDL | 33.0 | 41.5 | 23.0 | 23.2 | 31.4 | 25.8 | 9.4 | 7.2 |
| FBS | 39.6 | 73.1 | 32.7 | 17.1 | 21.6 | 7.8 | 6.2 | 1.9 |
| HbA1c | 40.0 | 39.4 | 32.0 | 37.1 | 20.6 | 21.8 | 7.4 | 1.7 |
| T-BiLi | 91.0 | 95.9 | 9.0 | 4.1 | - | - | - | - |
| GOT | 84.1 | 95.0 | 6.4 | 2.0 | 6.4 | 2.2 | 3.2 | 0.7 |
| GPT | 67.9 | 92.0 | 13.8 | 4.2 | 7.1 | 1.5 | 11.1 | 2.3 |
| γ-GTP | 66.9 | 93.3 | 16.1 | 4.2 | 5.6 | 1.0 | 11.3 | 1.5 |
| TP | 93.7 | 91.4 | 2.0 | 1.4 | 3.2 | 6.2 | 1.1 | 1.1 |
| Alb | 94.9 | 85.6 | - | - | 3.2 | 9.1 | 1.9 | 5.3 |
| CRE | 94.7 | 90.3 | - | - | 4.1 | 8.9 | 1.2 | 0.8 |
| UA | 80.2 | 98.4 | 9.1 | 0.5 | 9.0 | 0.5 | 1.6 | 0.1 |

- : No setting

A) Male




B) Female

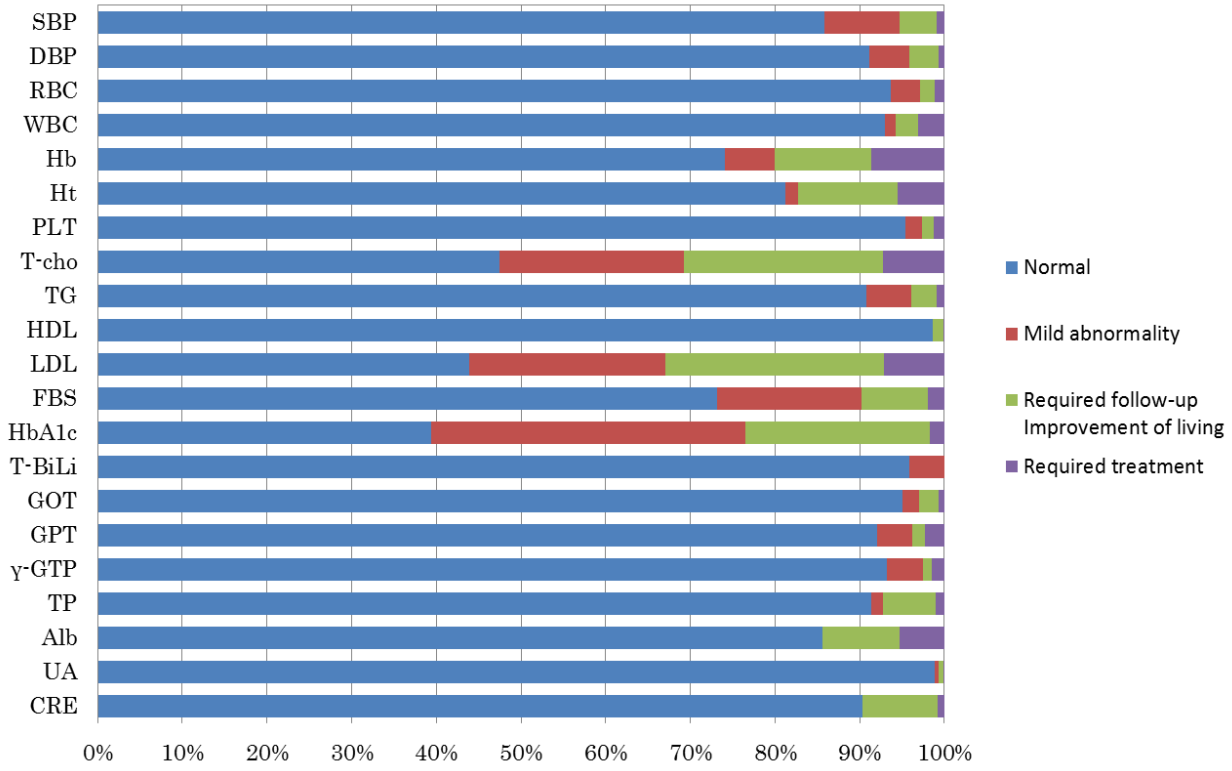



Fig 4. Classification of reference value in each item

3. 属性の異常値と質問項目との関連（$\chi^2$ 検定）

問診より得られた質問項目（12 項目）について属性[年齢（<40, 40-74 歳）、性別（Male, Female）、BMI(<25, ≧25)、体重増加の有無（10kg 以上増加有、無）、喫煙（有無）]との関係をみるために統計学的解析を行った。下記に解析結果を属性別で示した（Table 7, 8, 9, 10, 11）。

1） 年齢（<40, 40-74 歳）

年齢<40 歳では、「現在たばこを習慣的に吸っている」、「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している」、「この 1 年以内で体重の増減が±3kg 以上あった」、「夕食後に間食をとる事が週に 3 回以上ある」、「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」が多かった。

年齢 40-74 歳では、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」、「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」、「同じ年齢の人と比べて、歩く速度が速い」、「お酒を飲む頻度が多い」、「生活習慣の改善について保健指導を受けたい」が多かった。

2） 性別（Male, Female）

男性は、「現在たばこを習慣的に吸っている」、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」、「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」、「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している」、「同じ年齢の人と比べて、歩く速度が速い」、「就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある」、「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」、「お酒を飲む頻度が多い」、「睡眠で休養が十分とれている」が高かった。

女性は、「夕食後に間食をとる事が週に 3 回以上ある」が多かった。

3） BMI(<25, ≧25)

BMI<25 では、「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している」、「同じ年齢の人と比べて、歩く速度が速い」が多かった。

BMI≧25 では、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」、「この 1 年以内で体重の増減が±3kg 以上

あった」、「就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある」、「夕食後に間食をとる事が週に 3 回以上ある」、「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」、「お酒を飲む頻度が多い」が多かった。

4） 体重増加の有無（「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」有無）

体重増加は、「現在たばこを習慣的に吸っている」、「この 1 年以内で体重の増減が±3kg 以上あった」、「就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある」、「夕食後に間食をとる事が週に 3 回以上ある」、「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」、「お酒を飲む頻度が多い」、「生活習慣の改善について保健指導を受けたい」が多かった。

体重が増加していない人は、「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」、「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している」、「睡眠で休養が十分とれている」が多かった。

5） 喫煙（有無）

喫煙習慣のある人は、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」、「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している」、「就寝前の 2 時間以内に夕食をとることが週に 3 回以上ある」、「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」、「お酒を飲む頻度が多い」が多かった。

喫煙習慣のない人は、「夕食後に間食をとる事が週に 3 回以上ある」、「睡眠で休養が十分とれている」、「生活習慣の改善について保健指導を受けたい」が多かった。

Table 7. The characteristics of groups classified by age

| Age | | <40 | | 40-74 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Smoking | + | 368* | 29.73 | 1189 | 24.04 | <0.001 |
| | - | 870 | 70.27 | 3756* | 75.96 | |
| 10kg weight gain (from 20 years) | + | 316 | 25.77 | 1755* | 35.55 | <0.001 |
| | - | 910* | 74.23 | 3182 | 64.45 | |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | + | 161 | 13.18 | 820* | 16.69 | <0.01 |
| | - | 1061* | 86.82 | 4093 | 83.31 | |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | + | 399* | 32.76 | 1271 | 25.94 | <0.001 |
| | - | 819 | 67.24 | 3629* | 74.06 | |
| Walking speed as compared to the same age | + | 405 | 33.36 | 1965* | 40.47 | <0.001 |
| | - | 809* | 66.64 | 2890 | 59.53 | |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | + | 335* | 27.37 | 921 | 18.67 | <0.001 |
| | - | 889 | 72.63 | 4012* | 81.33 | |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | + | 377 | 30.8 | 1480 | 30.14 | NS |
| | - | 847 | 69.2 | 3431 | 69.86 | |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | + | 344* | 28.13 | 1118 | 22.77 | <0.001 |
| | - | 879 | 71.87 | 3793* | 77.23 | |
| Skip breakfast (3 more times / week) | + | 329* | 26.9 | 758 | 15.4 | <0.001 |
| | - | 894 | 73.1 | 4163* | 84.6 | |
| Frequency of Drinking | + | 610 | 50.29 | 2651* | 55.11 | <0.01 |
| | - | 603* | 49.71 | 2159 | 44.89 | |
| Rest in sleep | + | 833 | 69.59 | 2781 | 66.98 | NS |
| | - | 364 | 30.41 | 1371 | 33.02 | |
| Hope of life guidance | + | 490 | 70.99 | 1818* | 35.67 | <0.001 |
| | - | 1199 | 29.01 | 3279 | 64.33 | |

Criteria of questions: yes (+) or no (-) NS = not significant $\chi^2$ test

Age<40 vs Age40-74, (asterisk to a large value)

Table 8. The characteristics of groups classified by gender

| Gender | | Male | | Female | | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Smoking | + | 1228* | 38.97 | 330 | 10.78 | <0.001 |
| | - | 1923 | 61.03 | 2732* | 89.22 | |
| 10kg weight gain (from 20 years) | + | 1353* | 43.01 | 725 | 23.79 | <0.001 |
| | - | 1793 | 56.99 | 2322* | 76.21 | |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | + | 642* | 20.49 | 347 | 11.45 | <0.001 |
| | - | 2492 | 79.51 | 2684* | 88.55 | |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | + | 961* | 30.76 | 722 | 23.88 | <0.001 |
| | - | 2163 | 69.24 | 2302* | 76.12 | |
| Walking speed as compared to the same age | + | 1350* | 43.58 | 1030 | 34.33 | <0.001 |
| | - | 1748 | 56.42 | 1970* | 65.67 | |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | + | 642 | 20.43 | 621 | 20.4 | NS |
| | - | 2500 | 79.57 | 2423 | 79.6 | |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | + | 1176* | 37.57 | 687 | 22.64 | <0.001 |
| | - | 1954 | 62.43 | 2347* | 77.36 | |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | + | 562 | 17.96 | 901* | 29.7 | <0.001 |
| | - | 2567* | 82.04 | 2133 | 70.3 | |
| Skip breakfast (3 more times / week) | + | 667* | 21.29 | 423 | 13.91 | <0.001 |
| | - | 2466 | 78.71 | 2618* | 86.09 | |
| Frequency of Drinking | + | 2223* | 73.03 | 1047 | 34.81 | <0.001 |
| | - | 821 | 26.97 | 1961* | 65.19 | |
| Rest in sleep | + | 1898* | 69.55 | 1721 | 65.51 | <0.01 |
| | - | 831 | 30.45 | 906* | 34.49 | |

Criteria of questions: yes (+) or no (-) NS = not significant $X^2$ test

Male vs Female

Table 9. The characteristics of groups classified by BMI

| | | BMI<25 | | BMI≧25 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Smoking | + | 1126 | 24.53 | 432 | 26.65 | NS |
| | - | 3464 | 75.47 | 1189 | 73.35 | |
| 10kg weight gain (from 20 years) | + | 873 | 19.09 | 1205* | 74.47 | <0.001 |
| | - | 3700* | 80.91 | 413 | 25.53 | |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | + | 748 | 16.43 | 241 | 14.98 | NS |
| | - | 3806 | 83.57 | 1368 | 85.02 | |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | + | 1293* | 28.47 | 388 | 24.19 | <0.01 |
| | - | 3249 | 71.53 | 1216* | 75.81 | |
| Walking speed as compared to the same age | + | 1849* | 41.07 | 530 | 33.25 | <0.001 |
| | - | 2653 | 58.93 | 1064* | 66.75 | |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | + | 741 | 16.22 | 521* | 32.26 | <0.001 |
| | - | 3828* | 83.78 | 1094 | 67.74 | |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | + | 1260 | 27.65 | 603* | 37.57 | <0.001 |
| | - | 3297* | 72.35 | 1002 | 62.43 | |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | + | 1052 | 23.09 | 410* | 25.55 | <0.05 |
| | - | 3504* | 76.91 | 1195 | 74.45 | |
| Skip breakfast (3 more times / week) | + | 771 | 16.9 | 318* | 19.75 | <0.01 |
| | - | 3791* | 83.1 | 1292 | 80.25 | |
| Frequency of Drinking | + | 2360 | 52.69 | 908* | 57.8 | <0.001 |
| | - | 2119* | 47.31 | 663 | 42.2 | |
| Rest in sleep | + | 2651 | 67.73 | 940 | 67.09 | NS |
| | - | 1263 | 32.27 | 461 | 32.91 | |
| Hope of life guidance | + | 1692 | 33.75 | 614 | 35.01 | NS |
| | - | 3322 | 66.25 | 1140 | 64.99 | |

Criteria of questions: yes (+) or no (-) NS = not significant $\chi^2$ test

BMI<25 vs BMI≧25, (asterisk to a large value)

Table 10. The characteristics of groups classified by weight gain

| | | 10kg weight gain (from 20 years) | | | | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | | - | | |
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Smoking | + | 569* | 27.38 | 987 | 23.99 | <0.01 |
| | - | 1509 | 72.62 | 3128* | 76.01 | |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | + | 304 | 14.73 | 685* | 16.71 | <0.05 |
| | - | 1760* | 85.27 | 3415 | 83.29 | |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | + | 515 | 25 | 1167* | 28.56 | <0.01 |
| | - | 1545* | 75 | 2919 | 71.44 | |
| Walking speed as compared to the same age | + | 792 | 38.77 | 1588 | 39.17 | NS |
| | - | 1251 | 61.23 | 2466 | 60.83 | |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | + | 653* | 31.5 | 609 | 14.81 | <0.001 |
| | - | 1420 | 68.5 | 3502* | 85.19 | |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | + | 807* | 39.12 | 1056 | 25.76 | <0.001 |
| | - | 1256 | 60.88 | 3043* | 74.24 | |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | + | 539* | 26.13 | 924 | 22.54 | <0.01 |
| | - | 1524 | 73.87 | 3175* | 77.46 | |
| Skip breakfast (3 more times / week) | + | 414* | 20.05 | 676 | 16.46 | <0.001 |
| | - | 1651 | 79.95 | 3431* | 83.54 | |
| Frequency of Drinking | + | 1211* | 59.86 | 2047 | 51.05 | <0.001 |
| | - | 812 | 40.14 | 1963* | 48.95 | |
| Rest in sleep | + | 1012 | 64.79 | 2068* | 68.03 | <0.05 |
| | - | 550* | 35.21 | 972 | 31.97 | |
| Hope of life guidance | + | 752* | 36.88 | 1357 | 33.6 | <0.05 |
| | - | 1287 | 63.12 | 2682 | 66.4 | |

Criteria of questions: yes (+) or no (-) NS = not significant $\chi^2$ test

10kg weight gain (+) vs 10kg weight gain (-), (asterisk to a large value)

Table 11. The characteristics of groups classified by smoking

| | | Smoking | | | | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | | - | | |
| | | N | (%) | N | (%) | |
| 10kg weight gain (from 20 years) | + | 569* | 36.59 | 1502 | 32.6 | <0.01 |
| | - | 986 | 63.41 | 3106* | 67.4 | |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | + | 241 | 15.61 | 740 | 16.12 | NS |
| | - | 1303 | 84.39 | 3851 | 83.88 | |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | + | 453* | 29.4 | 1217 | 26.59 | <0.05 |
| | - | 1088 | 70.6 | 3360* | 73.41 | |
| Walking speed as compared to the same age | + | 587 | 38.32 | 1783 | 39.3 | NS |
| | - | 945 | 61.68 | 2754 | 60.7 | |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | + | 333 | 21.47 | 923 | 20.04 | NS |
| | - | 1218 | 78.53 | 3683 | 79.96 | |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | + | 610* | 39.46 | 1247 | 27.17 | <0.001 |
| | - | 936 | 60.54 | 3342* | 72.83 | |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | + | 305 | 19.74 | 1157* | 25.21 | <0.001 |
| | - | 1240* | 80.26 | 3432 | 74.79 | |
| Skip breakfast (3 more times / week) | + | 501* | 32.41 | 586 | 12.74 | <0.001 |
| | - | 1045 | 67.59 | 4012* | 87.26 | |
| Frequency of Drinking | + | 1029* | 68.37 | 2232 | 49.4 | <0.001 |
| | - | 476 | 31.63 | 2286* | 50.6 | |
| Rest in sleep | + | 721 | 64.03 | 2356* | 67.8 | <0.05 |
| | - | 405* | 35.97 | 1119 | 32.2 | |
| Hope of life guidance | + | 430 | 28.1 | 1683* | 36.97 | <0.001 |
| | - | 1100 | 71.9 | 2869 | 63.03 | |

Criteria of questions: yes (+) or no (-) NS = not significant $\chi^2$ test

Smoking (+) vs Smoking (-), (asterisk to a large value)

4. 属性の異常値と質問項目との関連（ロジスティック回帰分析）

各属性、検査項目の異常と質問項目との関連性をみるため、ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を算出した。なお、検査項目の基準は、BMI（≧25）、SBP（≧140）、DBP（≧90）、FBS（≧110）、LDL（≧140）とし、いずれも異常値とした。解析結果を下記に示した（Table 12, Fig 5）。

次に、服薬のリスクと質問項目との関連性をみるため、ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を算出した。なお、各基準の設定は、高血圧治療薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬の服用有とした。解析結果を下記に示した（Table 13, Fig 6）。

1） BMI と質問項目との関連

BMI が異常となるリスクをオッズ比として示した。

「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」は、BMI が異常となるリスクを 10.65 倍にした。

「この 1 年以内で体重の増減が±3kg 以上あった」は、BMI が異常となるリスクを 1.80 倍にした。

「同じ年齢の人と比べて、歩く速度が速い」は、BMI が異常となるリスクを 0.66 倍にした。

2） SBP と質問項目との関連

SBP が異常となるリスクをオッズ比として示した。

「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」は、SBP が異常となるリスクを 1.69 倍にした。

「夕食後に間食をとる事が週に 3 回以上ある」は、SBP が異常となるリスクを 0.76 倍にした。

「お酒を飲む頻度が多い」は、SBP が異常となるリスクを 1.42 倍にした。

「睡眠で休養が十分とれている」は、SBP が異常となるリスクを 1.32 倍にした。

3） DBP と質問項目との関連

DBP が異常となるリスクをオッズ比として示した。

「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」は、DBP が異常となるリスクを 2.34 倍にした。

「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」は、DBP が異常となるリスクを 1.56 倍にした。

「お酒を飲む頻度が多い」は、DBP が異常となるリスクを 1.60 倍にした。

4） FBS と質問項目との関連

FBS が異常となるリスクをオッズ比として示した。

「現在たばこを習慣的に吸っている」は、FBS が異常となるリスクを 0.59 倍にした。

「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」は、FBS が異常となるリスクを 1.71 倍にした。

「日常生活において、歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している」は、FBS が異常となるリスクを 0.50 倍にした。

「お酒を飲む頻度が多い」は、FBS が異常となるリスクを 1.44 倍にした。

5） LDL と質問項目との関連

LDL が異常となるリスクをオッズ比として示した。

「同じ年齢の人と比べて、歩く速度が速い」は、LDL が異常となるリスクを 1.25 倍にした。

6） 高血圧治療薬の服用と質問項目との関連

高血圧治療薬を服用するリスクをオッズ比として示した。

「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」は、高血圧治療薬を服用するリスクを 2.19 倍にした。

「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」は、高血圧治療薬を服用するリスクを 1.46 倍にした。

「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」は、高血圧治療薬を服用するリスクを 0.46 倍にした。

「お酒を飲む頻度が多い」は、高血圧治療薬を服用するリスクを 1.39 倍にした。

7） 糖尿病治療薬の服用と質問項目との関連

糖尿病治療薬を服用するリスクをオッズ比として示した。

「現在たばこを習慣的に吸っている」は、糖尿病治療薬を服用するリスクを 1.97 倍にした。

「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」は、糖尿病治療薬を服用するリスクを 2.10 倍にした。

「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」は、糖尿病治療薬を服用するリスクを 1.89 倍にした。

「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」は、糖尿病治療薬を服用するリスクを 0.22 倍にした。

8） 脂質異常症治療薬の服用と質問項目との関連

脂質異常症治療薬を服用するリスクをオッズ比として示した。

「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」は、脂質異常症治療薬を服用するリスクを 2.30 倍にした。

「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施している」は、脂質異常症治療薬を服用するリスクを 1.62 倍にした。

「朝食を抜くことが週に 3 回以上ある」は、脂質異常症治療薬を服用するリスクを 0.51 倍にした。

Table 12. Related abnormal value of the attribute and the questions

| | BMI (n=8355) | | SBP (n=8356) | | DBP (n=8356) | | FBS (n=6914) | | LDL (n=6844) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| Smoking | 1.032 | 0.855-1.244 | 0.795 | 0.614-1.020 | 0.859 | 0.666-1.098 | 0.588* | 0.351-0.942 | 0.888 | 0.753-1.045 |
| 10kg weight gain (from 20 years) | 10.649** | 9.071-12.532 | 1.694** | 1.368-2.096 | 2.339** | 1.887-2.902 | 1.142 | 0.784-1.647 | 1.088 | 0.941-1.257 |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | 1.154 | 0.912-1.457 | 0.928 | 0.683-1.246 | 0.848 | 0.612-1.158 | 1.707* | 1.039-2.742 | 0.983 | 0.806-1.199 |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | 0.903 | 0.741-1.099 | 1.231 | 0.96-1.570 | 1.074 | 0.827-1.384 | 0.508** | 0.304-0.819 | 0.874 | 0.739-1.032 |
| Walking speed as compared to the same age | 0.658** | 0.554-0.780 | 0.863 | 0.692-1.074 | 0.897 | 0.716-1.120 | 1.114 | 0.770-1.605 | 1.249** | 1.084-1.440 |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | 1.803** | 1.496-2.172 | 0.846 | 0.641-1.103 | 0.979 | 0.751-1.264 | 0.876 | 0.533-1.384 | 0.895 | 0.752-1.064 |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | 1.185 | 0.996-1.408 | 1.039 | 0.824-1.304 | 0.901 | 0.712-1.135 | 0.874 | 0.577-1.299 | 1.053 | 0.904-1.226 |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | 0.981 | 0.811-1.185 | 0.76* | 0.580-0.986 | 0.876 | 0.672-1.131 | 0.913 | 0.588-1.380 | 1.043 | 0.888-1.223 |
| Skip breakfast (3 more times / week) | 1.048 | 0.844-1.299 | 1.128 | 0.847-1.486 | 1.562** | 1.1952.025 | 0.567 | 0.291-1.011 | 0.877 | 0.723-1.061 |
| Frequency of Drinking | 1.096 | 0.929-1.292 | 1.425** | 1.147-1.775 | 1.604** | 1.2842.011 | 1.439* | 1.000-2.083 | 1.002 | 0.872-1.151 |
| Rest in sleep | 1.140 | 0.962-1.352 | 1.318* | 1.050-1.666 | 1.064 | 0.851-1.337 | 1.094 | 0.748-1.627 | 0.970 | 0.840-1.120 |

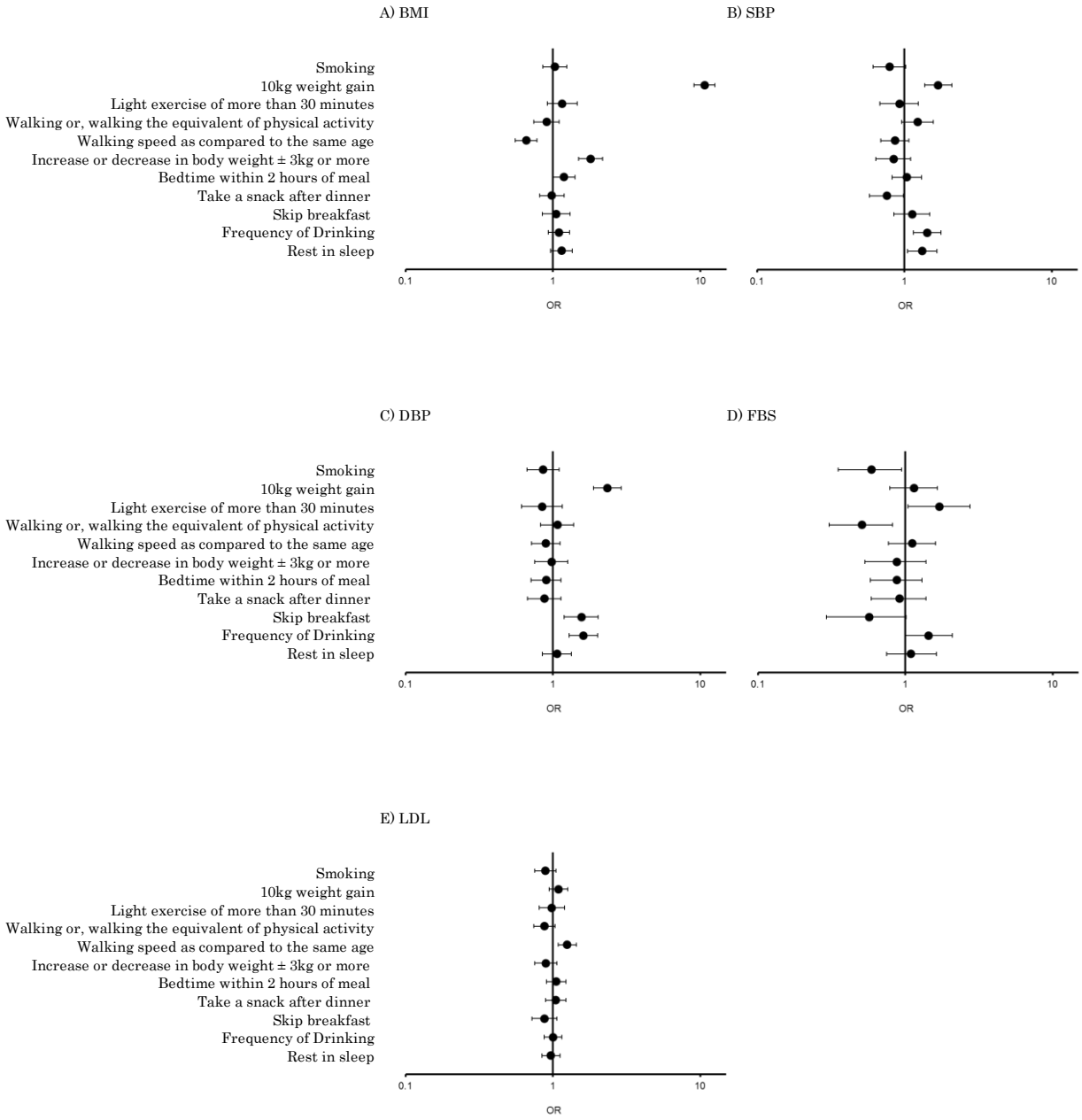
Criteria of questions = Yes **P<0.01, *P<0.05

Criteria of examination = BMI≧25, SBP≧140, DBP≧90, FBS≧110, LDH≧140

OR: odds ratio, CI: confidence interval, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

FBS: fasting blood sugar, LDL: low-density lipoprotein

Fig 5. Related abnormal value of the attribute and the questions




Criteria of examination：BMI≧25, SBP≧140, DBP≧90, FBS≧110, LDH≧140

OR: odds ratio, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, FBS: fasting blood sugar, LDL: low-density lipoprotein

⊢⊣ : 95%CI（confidence interval）

Table 13. Association between medication risks and questions

| | Taking medicines for hypertension (n=6198) | | Taking medicines for diabetes mellitus (n=6198) | | Taking medicines for hyperlipidemia (n=6197) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| Smoking | 0.813 | 0.655-1.004 | 1.965** | 1.439-2.666 | 0.827 | 0.643-1.057 |
| 10kg weight gain (from 20 years) | 2.189** | 1.834-2.613 | 2.099** | 1.568-2.810 | 2.301** | 1.881-2.816 |
| Light exercise of more than 30 minutes (more than two days a week, more than 1 year) | 1.456** | 1.148-1.840 | 1.891** | 1.295-2.726 | 1.621** | 1.239-2.108 |
| Walking or, walking the equivalent of physical activity (at least 1 hour /day) | 0.972 | 0.786-1.198 | 0.845 | 0.589-1.196 | 0.977 | 0.767-1.239 |
| Walking speed as compared to the same age | 0.840 | 0.699-1.009 | 0.787 | 0.576-1.069 | 0.855 | 0.692-1.054 |
| Increase or decrease in body weight ± 3kg or more (within 1 year) | 0.927 | 0.742-1.151 | 1.140 | 0.799-1.599 | 0.956 | 0.743-1.219 |
| Bedtime within 2 hours of meal (3 times / week) | 1.104 | 0.911-1.335 | 1.003 | 0.727-1.370 | 1.028 | 0.822-1.279 |
| Take a snack after dinner (3 more times / week) | 0.806* | 0.648-0.998 | 0.865 | 0.597-1.227 | 0.814 | 0.635-1.034 |
| Skip breakfast (3 more times / week) | 0.457** | 0.339-0.608 | 0.222** | 0.112-0.395 | 0.513** | 0.364-0.707 |
| Frequency of Drinking | 1.391** | 1.162-1.668 | 1.180 | 0.873-1.602 | 0.824 | 0.673-1.009 |
| Rest in sleep | 1.148 | 0.952-1.387 | 1.069 | 0.788-1.466 | 1.044 | 0.846-1.292 |

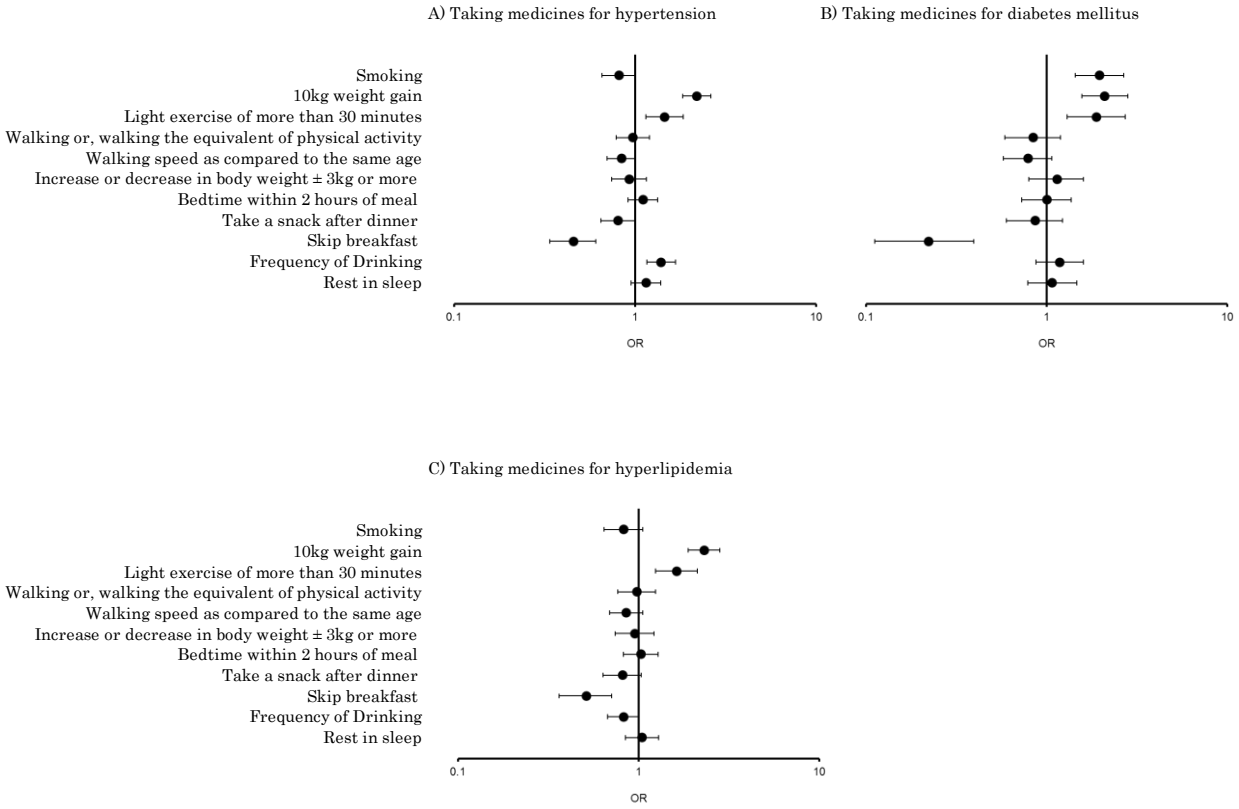
Criteria of questions = Yes

Criteria of taking medicine =Yes

OR: odds ratio, CI: confidence interval

**P<0.01, *P<0.05

Fig 6. Association between medication risks and questions




OR: odds ratio

⊢⊣ : 95%CI（confidence interval）

## 第 4 節　考察

石川県七尾市における健診対象者の属性、検査項目の動向を調査するとともに、生活習慣病に与えるリスク因子を、質問票から得た属性、生活習慣、体重変化などで検討した研究である。

本検討より、健診対象者の検査項目の動向は、報告と同等であり、生活習慣病に与えるリスク因子は、何れにおいても体重増加が高く関連していることが示唆された。さらに、高血圧治療薬を服用するリスク因子には、飲酒が関与し、糖尿病治療薬を服用するリスク因子には喫煙が関与していることが示唆された。

人間ドックの現況（2013年）によると[31]、我が国における人間ドックの総受診者は男性184万人、女性122万人であり、2012年とほぼ同等の受診者数であることが報告されている。受診者の年齢別推移は、40歳代が最も多く、次いで50歳代が多く、近年、60歳代が増加傾向にある。検査項目別では、要治療以上が高血圧で最も多く、次いで、高コレステロール、糖尿病、肝機能異常、高中性脂肪、高尿酸の順であることが報告されている[31]。生活習慣病関連項目の異常頻度では、肝機能異常（32.9%）が最も多く、次いで、高コレステロール（32.6%）、肥満（29.7%）、耐糖能異常（23.8%）、高血圧（23.1%）、高中性脂肪（14.5%）の順であることが報告されている[31]。さらに、国民健康・栄養調査（平成24年）によると[32]、石川県のBMI（男性：23.7 kg/m$^2$、女性：22.1 kg/m$^2$）は、全国平均（男性：23.6 kg/m$^2$、女性：22.5 kg/m$^2$）と同等であった。

本検討では、受診者数の男女比は同等であったが、年齢分布は全国平均と相違なかった。検査項目別の異常頻度は、脂質関連項目が最も多く、高血圧は少なかったが、他は報告同様の傾向がみられた。また、生活習慣病関連項目の異常頻度は、報告同様の傾向がみられた。

以上より、健診対象者は、治療が必要な高血圧は少なく、生活習慣病関連項目から、肥満の割合が高く、脂質異常症に関与している可能性が考えられた。さらに、肝機能、耐糖能に異常があり、肥満の傾向があることから、MetSの兆候がみられていた。

そこで、健診項目の調査より、MetSと強い関係があることが示されたため、属性（年齢、性別、BMI、体重増加の有無、喫煙の有無）と質問項目との関連について統計学的解析を行い検討した。

40 歳以下の若年者ほど健康度は低く、40 歳以上では、食生活、運動習慣へ配慮しているものと考えられ

る。男女別では、男性に、喫煙習慣や、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」、食生活の乱れ、飲酒習慣が多く、女性は男性に比べ、運動習慣が少ないが健康度は高いことが示された。肥満者（BMI≧25）、喫煙者では、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」、「1 年以内で体重の増減が±3kg 以上」、食生活の乱れ、飲酒習慣が多いことが示された。また、保健指導の希望者は、40 歳以上に多く、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」のある、喫煙習慣のない人に多いことから、生活習慣病に対する意識の高さが伺える。さらに、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」のある人は運動に対する意識が低く、睡眠の質も低下しているため、保健指導の希望も多いものと考えられる。

以上より、体重増加、食生活、飲酒習慣、喫煙習慣は、生活習慣病との関連があることが示唆された。特に肥満者では、これらのリスク因子と生活習慣病の関連が高いことが示唆された。

次に、これらのリスク因子について、肥満(BMI≧25）、高血圧(SBP≧140、DBP≧90）、高血糖(FBS≧110）、脂質異常(LDL≧140）に対する関連の強さを調べるために、ロジスティック回帰分析を行い検討した。同様に、高血圧治療薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬を服用するリスクについて影響を検討した。

運動を行うことは、肥満になるリスクが減少し、運動が与える体重変化への影響は大きいと考えられる。BMIを肥満の有無で分け体重増加との関連性を検討した結果、有意な差があり、関連の強さからみても体重増加は肥満の高リスク因子となることが示唆された。体重増加は、高血圧のリスク因子となり、三疾患すべてで服薬するリスクに対して影響が高かった。また、体重増加の肥満に対するリスクは、「1年以内で体重の増減が±3kg以上」より、「20歳の時から体重が10kg以上増加」の方が高リスクであることが示された。

本検討では、体重の基準を「20歳の時から体重が10kg以上増加」、「1年以内で体重の増減が±3kg以上」としている。短期的な体重変化は、1年間で3kg以上の増減で質問しているため、増加か減少かがわからないので、問診後の確認を行うなど検討すべき課題がある。いずれにせよ、肥満は、体重変化への影響が高く、生活習慣病のリスク因子となることが示唆された。この結果は、MizoshitaらのMetSと生活習慣病および体重変化の関連を検討した報告でも関連性を示唆している[33]。

体重の問診は過小評価も予測され[34]、誤差がでる可能性もあるが、思い出し法による自己申告値と実測値には高い相関があることも報告されている[35]。MetSのリスクと若年時からの体重増加の関連は多く報

告されており、たとえば若年時に肥満でなかった者の体重増加はMetSのリスクになる可能性が示されている[36]。「20歳の時から体重が10kg以上増加」は，MetS発症に限らず，心血管疾患や高血圧の発症と関連するという報告がある[37]。Tiroshらは、青年期から成人期のBMIの推移を観察することは重要であるとし、BMI増加により糖尿病、冠動脈疾患発症のリスクが高まることを報告している[38]。Kanetoらも、20歳以降に体重が増えると、糖尿病発症リスクが高まることを報告している[39]。これらの報告より、本研究でも、「20歳の時から体重が10kg以上増加」が肥満に対し最も高いオッズ比を示した。MetS予防または改善の対策として、「20歳の時から体重が10kg以上増加」を回避するため、若年時からの体重管理が必要になるものと考える。また、若年時から運動、食事など生活習慣に関する保健指導を行い、積極的に介入することは、医療費削減にもつながるものと考えられる。

喫煙は、血糖値へ影響を与えることは明らかとなっている。本検討より、喫煙は、FBS 上昇のリスクを下げた一方で、糖尿病治療薬を服用するリスクを上げた。喫煙と健康被害については多くの研究が行われている。食道がん、胃がん、肺がん等の発がんリスクは高く[40][41][42]、血圧上昇、糖尿病発症、脂質代謝異常に対するリスクも高いことが報告されている。しかし、本検討では、喫煙は FBS 上昇のリスク因子とはならず、逆に FBS を低下させる結果となった。喫煙が与える血糖値への影響、糖尿病発症リスクについては多数の研究報告がある。Facchini らは、喫煙者では、対照者に比べ、ブドウ糖負荷試験での血糖値に差がないにもかかわらず、血清インスリン値が高値であったことを報告している[43]。また、Block らは、インスリンクランプ法を用いてインスリン感受性を検討したところ、体脂肪は感受性の低下に影響を与えるが、喫煙や飲酒などは影響を与えなかったとしている[44]。さらに、Tjalve らは、高濃度のニコチンは、グルコースによるインスリン分泌を抑制し、低濃度のニコチンはインスリン分泌を促進すると述べている。ニコチンは低濃度では副交感神経節を刺激し、高濃度では抑制するといわれている。副交感神経の刺激はインスリン分泌を促進するので、ニコチンは副交感神経を介してインスリン分泌に影響を与えることが推測される[45]。

これらの報告から、喫煙により、インスリン分泌が促進された結果、血糖値が下がるものと考えられる。本検討では、喫煙量の検討は行っていないが、ニコチンは濃度依存的にインスリン分泌へ影響を与えることもわかっている[45]。

一方、喫煙による糖尿病発症リスクは、Oba らの報告から、非喫煙者に比べ、喫煙者では 2 型糖尿病発症のリスクが高いことがメタアナリシスにより明らかとなっている[46]。本研究でも喫煙により糖尿病治療薬を服用するリスクが高かったことから報告と一致しており、禁煙指導が重要になると考えられる。

飲酒は、アルコール摂取量が適量（日本酒：1合以下）であれば、疾患に与える影響は低く、むしろ、健康度は高くなるが、過量になれば悪影響を及ぼすだけでなく、死亡率も上昇することが報告されている[47]。アルコール摂取量については、MetSにも影響を与えることがわかっている。アルコール摂取量が過量になれば、SBP、DBPともに上昇することが報告されており[26]、2型糖尿病の発症、中性脂肪上昇など脂質代謝にも悪影響を与え、MetSを増加させることが報告されている[48]。

本検討では、飲酒量の検討は行っていないが、飲酒は高血圧のリスク因子となり、FBS上昇のリスク因子であった。以上より、飲酒により健康度を保たれることもあるため、禁酒を推奨するのではなく、飲酒量についての保健指導が必要と考えられる。

歩行運動はLDLを減少させることが報告されているが、本結果では、歩行運動はLDL上昇のリスク因子となる結果が示された。朝食を抜いたり、夕食後の間食を摂ることでの服薬するリスクは三疾患すべてで低下した。

本研究は健診対象者の健診結果、標準的な質問票を用いて、 MetSと生活習慣および体重、喫煙などの関連を検討した。その結果、生活習慣病との関連が高いリスク因子は、「20歳の時から体重が10kg以上増加」であり、MetSと関連性が高いことが明らかとなり、喫煙、飲酒もリスク因子となった。今後、保健指導に活用するためにもさらなる検討が必要と考える。

## 第 3 章　心拍変動スペクトラム解析を用いた頭痛鑑別診断法に関する検討

### 第 1 節　諸言

市中病院の一般外来を受診する主訴として慢性頭痛は 9.6%と比較的多いことがわかっている。片頭痛は重症化すると日常生活に支障を及ぼすが、片頭痛患者の約 70%は医療機関を受診したことがないことが報告されている[4]。さらに、約 50%は市販薬のみを服用し、安易に対応する患者も多く、無治療な場合も少なくない[6]。近年では、インターネットの普及により法的規制はあるものの、簡便に医薬品の購入が行えるようになったことも背景にあるかもしれない。第 1 類医薬品に分類されるロキソニン S®等の非ステロイド性抗炎症薬は、スイッチ OTC（over the counter）医薬品であり、頭痛緩和に汎用されている。現在では薬事法の改正により、第 1 類医薬品のネット購入に際しては、年齢、他の医薬品の使用状況等について、薬剤師が確認するとともに、薬剤師より購入者に対し書面による情報提供を行い、適正使用を確認することが義務づけられている。

片頭痛で一度も診療を受けたことがない患者、正確な診断を受けていない患者、市販薬のみで治療している患者の大多数で日常生活支障度は高度である。頭痛診療においては、問診を行いながら自覚症状について確認すると、得られる情報は多いが、頭痛の鑑別診断が困難となることも少なくない。特に、一般内科医は、診断に戸惑うことも多く、さらに、このような問診を行った場合、患者の曖昧な表現が診断に影響を及ぼしたり、問診の取り方、質問者により診断にバラツキが出るため、ICHD-Ⅱに従い、構造的な質問でない必要があるが、すべての医師が可能であるわけではない。これらの問題点解決には客観的な頭痛鑑別法が望まれるがこれまでに有用なものはなかった。そこで、健診の研究項目の一つとして頭痛鑑別診断法の検討を試みた。

近年では、末梢血液循環動態や自律神経機能を反映する指標として HRV のスペクトル解析が多数報告されている。さらに、Negami らの先行研究より、自律神経機能の異常を起こす疾患において HRV を測定することで鑑別診断できることが報告されている[18]。

本研究では、これまでの報告から片頭痛の病態が自律神経系に影響を与えているという仮説のもと、頭痛患者と正常人の sympathovagal balance を APG による HRV により解析した。また、ESS、AIS などの

睡眠評価尺度や GHQ-28 である精神健康調査は信頼性、妥当性が証明され汎用されている。本研究では、日中の眠気、睡眠の質、および心理状態を客観的に評価するため、アンケート形式の問診を行い解析した。

## 第 2 節　頭痛鑑別に用いた HRV の先行研究

Negami らは、認知症の中からレビー小体型認知症とアルツハイマー病を非侵襲的に鑑別することができる簡易な方法を開発した[18]。 レビー小体型認知症は幻覚や運動障害を伴う認知症で、日本ではアルツハイマー病に次いで患者数が多い。 彼らは、レビー小体型認知症の患者は自律神経機能に障害をきたしやすいことに着目した。そこで、電極を使って神経の働きを測る交感神経皮膚反応、心臓の脈拍を解析する脈波スペクトル解析という 2 つの測定法を使って、自律神経の機能を調べる手法を開発した。 いずれも手指にセンサーをつけて測定するものであり、従来法（MIBG 心筋シンンチグラフィー）ではアイソトープと特殊な装置で 3 時間以上の時間が必要であったが、簡便な測定で数十分の検査時間で済むようになった。また、MIBG 心筋シンンチグラフィーと同程度の 80％以上の感度で鑑別でき、有用性も高いことを報告している。このような先行研究のもと、頭痛患者での HRV を解析することが診断に有用か否か検証を行った。

第 3 節　方法

1.　調査期間と対象

2011年9月から2013年4月までに恵寿健康管理センターの健診を受診した10～100歳代の健診対象者8815人のうち、1泊ドック、脳ドックを受けた524人を対象とした。頭痛の有無をスクリーニングし、頭痛問診と測定の同意が得られた138人（頭痛患者83人、正常人55人）を研究対象とした。そのうち、頭痛有と答えた頭痛患者83人について、ICHD-Ⅱ診断基準をもとに作成した問診票を利用し（別紙　2）、片頭痛、TTHなど頭痛の細分類を行った。さらに、片頭痛の重症度を評価するために、MIDAS（migraine disability assessment）日本語版の質問票を用いた[49]。その後、抽出された片頭痛19人、TTH 26人、正常人24人にAPGを用いたHRVのスペクトル解析の対象とした[50]。また、質問票による心理、睡眠状況調査も同様の対象者とした。

2.　APG を用いた HRV の解析

APG 測定には、Artett®（U-Medica, Osaka, Japan）を使用し、測定は頭痛発作間欠期に行った。APG の記録は温度が一定に保たれた静かな診察室で行った。被験者は座位を保ち、腕が心臓の高さになるようにして、手指を脈波センサー本体に差し込み、安静座位 5 分後、座位で 2 分間測定した後、同様に立位で 2 分間測定した。APG 測定の手順書を別紙に示した（別紙　3）。なお、測定に関しては我々の過去の報告と同様に計測を行った[18]。本研究では、周波数解析法として最大エントロピー法（MEM）を用い、低周波成分 LF(low frequency)を 0.04～0.15Hz、高周波成分 HF（high frequency）を 0.15～0.40Hz に設定した。それぞれの周波数域におけるパワースペクトル密度を算出し、これらの比である LF/HF を求め、それを交感神経機能を反映する指標とするとともに、HF 成分は副交感神経活動を反映する指標とした。また、CVa-a（%）は副交感神経活動の指標とした。

3.　使用機器（APG 測定システム：Artett®）

血液の循環状態を評価する手段としては、末梢循環の状態を観察することが最も重要である。末梢血管の膨張・収縮を皮膚表面から波形として電気的・機械的にとらえたものを容積脈波と呼ぶ。一般に末梢血管

は交感神経性血管収縮繊維の神経支配を受けており、交感神経の緊張興奮は毛細管径を細め、結果的には毛細管の血流が減少することになる。この原理に基づき、指先の血管の血流量を評価することで交感神経の興奮状態の指標を得ることができる。さらに、この容積脈波を 2 回微分することで、加速度脈波が得られる。これは末梢血管への血流の変化を捉えたもので血管抵抗や血流に対しての血管の反応性をみることができるようになる。APG の波形を以下の図に示した（Fig 7）。

Fig 7. The waveform of the acceleration pulse wave

Upper: pulse wave (original waveform)

Middle: first differential waveform

Lower: secondary differential waveform (acceleration pulse waveform)

㈱ユメディカ資料より改変

APG 測定システムであるアルテットは、このような時代のニーズに応えるために開発された脈波測定・解析システムである。指先で非侵襲的に測定できる高性能の反射型センサーは USB でパソコンに接続でき、携帯性にも優れた高精度な次世代脈波計である。APG は、血管老化度（動脈硬化度）の指標、高血圧患者の治療効果判定・糖尿病などの動脈硬化関連疾患の患者の経過管理および生活管理などに有用であることがわかっている。

4. HRV 測定における除外基準

調査対象より抽出した頭痛患者と正常人の APG 測定を行った。被験者を抽出する際、HRV に影響を与える可能性のある疾患及び薬剤を除外した。疾患では、バセドウ病、喘息、糖尿病（HbA1c 6.5 以上を対象）等を除外した。薬剤では、糖尿病治療薬、カルシウム拮抗薬（Cilnidipine）、テオフィリン系薬剤、ステロイド剤、α、β 系刺激薬、α、β 系遮断薬を服用中の患者は対象から除外した。さらに、喫煙は交感神経系に影響を与えるため、測定の対象より除外した。

1）Cilnidipine について

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（dihydropyridine calcium channel blockers：DHP CCBs）に分類され、L 型 Ca チャネルを阻害することで降圧効果を示す薬剤である。その中でも、Cilnidipine は N 型 Ca チャネルという交感神経終末に存在するチャネルを阻害することが知られており、他の DHP CCBs とは特徴が異なる。従って、交感神経系を活性化することなく使用できる薬剤となる[51]。

2）喫煙について

喫煙および、たばこ煙中の主成分であるニコチンの循環器機能に及ぼす作用に関しては、すでに数多くの総説がある。ニコチンは主に中枢神経および末梢に存在するニコチン性アセチルコリン受容体(nicotinic acetylcholine receptor：nAChR) に作用することで薬理作用を示し、自律神経系に影響を与えるが、ドーパミン作動性神経も深く関与していることがわかっている。ニコチンにより、振戦、呼吸促進、嘔吐、交感・副交感神経の刺激症状等を起こす[52]。

5. 質問票による心理、睡眠状況調査（アンケート調査）

被験者の心理状況、睡眠状況を把握するため、質問票による調査を実施した。身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向を評価するために WHO 世界保健機関版に準拠して作成された GHQ-28 を用いた。さらに、睡眠状況をエプワース眠気尺度（epworth sleepiness scale：ESS）、アテネ不眠尺度（athens insomnia scale：AIS）を用いて調査した。

1) 日本版精神健康調査票 GHQ-28

英国の Maudsley 精神医学研究所の D. P. Goldberg 博士によって開発された質問紙法による検査法である[53]。主として神経症者の症状把握、評価および発見にきわめて有効なスクリーニングテストである。GHQ-28 は全般的な精神健康状況をみることができること、短時間での回答が可能であること、心理状況に関する先行研究では多く使われていることから、日本版 GHQ-28 を選択した。GHQ-28 は身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向の 4 つの下位尺度から構成されている。

2) エプワース眠気尺度（ESS）

ESS は、1991 年に John MW によって作成され、8 項目からなる尺度で、主観的な日中の過度の眠気を測定することができる[54]。ESS は、英国の胸部疾患学会のガイドラインにおいて眠気の評価に使用することが推奨されており、世界各国で使われている。また、ESS は睡眠障害の患者だけではなく、健康人のセルフチェックにも使用されている。特に、医療機関では睡眠時無呼吸症候群の判定などに用いられている。

ESS 日本語版（JESS）は、現代の日常生活でよく行う活動において、日中の眠気を測定する尺度で、1 つの概念で構成されている。それぞれの項目に対する回答は 4 段階の選択肢から成り、各項目の回答に対して 0 から 3 の点数が与えられる。一次元性が確認されており、8 項目の合計得点で評価され、得点が高いほど眠気が強いと評価される。

ESS は、全項目の合計点を算出し、日中の眠気を評価する（別紙　4）。

合計得点が 5 点以下：日中の眠気は少ない

合計得点が 5～10 点：日中に軽い眠気がある

合計得点が 11 点以上：日中に強い眠気がある

（合計得点が 11 点以上の場合は、睡眠時無呼吸症候群を疑う。）

3) アテネ不眠尺度(AIS)

アテネ不眠尺度とは、世界保健機関（WHO）が中心になって設立した「睡眠と健康に関する世界プロジェクト」が作成した世界共通の不眠症判定法である[55]。8 つの質問に対する回答を最大 24 点で数値化し、客観的に不眠度を測定できる（別紙　5）。

合計得点が 4 点未満の場合：睡眠障害の心配はない

合計得点が 4～5 点の場合：不眠症の疑いが少しある

合計得点が 6 点以上の場合：不眠症の疑いがある

6. 統計解析

各項目の統計学的な有意性を確認するために、3 群間の HRV の比較を行った。初めに、等分散性を確認し、等分散の場合は分散分析（analysis of variance: ANOVA）を用い、有意となった項目に Tukey HSD 分析で多重比較を行った。一方、等分散でない場合は、Kruskal-Wallis 分析を行った。なお、有意水準は 5%以下に設定した。

指標の cut-off 値は、片頭痛患者と緊張型頭痛患者の値から ROC カーブを用いて、算出した。

統計解析には SPSS ver 19 (IBM Inc., USA)を用いた。

7. 倫理的配慮

前述した健診データの解析と同様とする。

第 4 節　結果

本研究の健診対象者は 8815 人より抽出し、同意の得られた 138 人であった。頭痛患者 83 人のうち、除外項目を除いた片頭痛患者は 23 人、TTH 患者は 27 人、その他の頭痛（分類不能）は 31 人であり、除外基準の治療を受けていた患者が 2 人であった。また、比較対照とする正常人は 34 人であった。これらより、喫煙者等を除いた結果、片頭痛患者は 19 人（男性 0 人、女性 19 人）、TTH 患者は 26 人（男性 7 人、女性 19 人）、正常人は 24 人（男性 11 人、女性 13 人）であり、研究の対象とした。患者の抽出過程を、フローチャートに示す（Fig 8）。

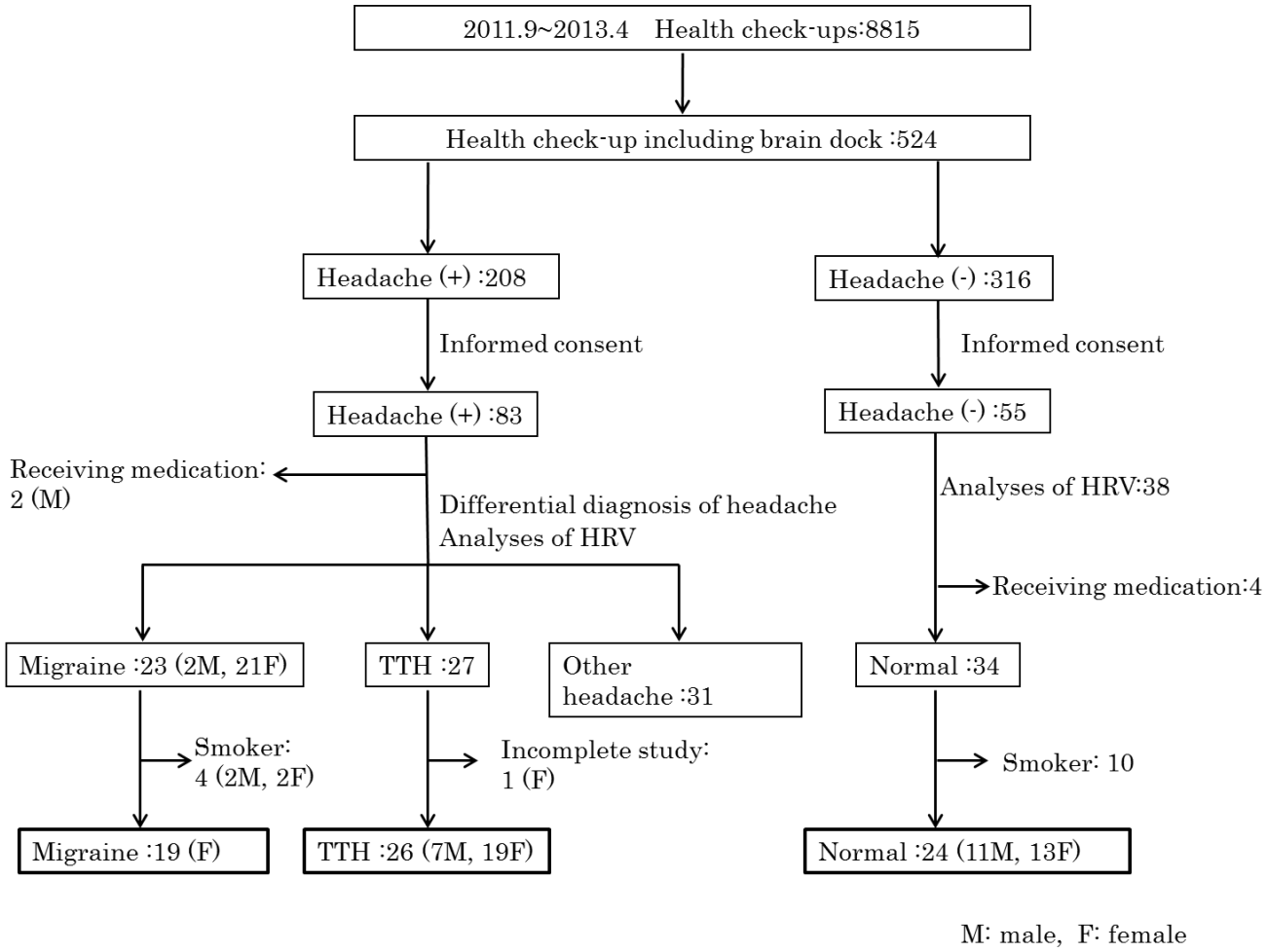



Fig 8. Headache flowchart

From September, 2011 to April, 2013, 8,815 patients received annual health check-ups at the Keiju Medical Center.　From 8,815 patients, 524 patients received the one night health check-up including the brain dock.　There were 208 patients with experiences at least one headache episode, and 316 patients without headache.　From 208 patients with headache, 83

patients agreed to participate in this study and informed consents were obtained, who were classified using a questionnaire based on the international classification of headache disorders 2ndEdition (ICHD II). From 316 patients without headache, 55 patients agreed to participate in this study, and informed consents were obtained. From 55 patients, 38 patients received the analyses of heart rate variability (HRV). We excluded patients who had specified diseases or a smoking habit. Finally, the number of patients with migraine was 19, that of tension-type headache (TTH) was 26 and the normal controls numbered 24.

片頭痛、TTH いずれの群においても女性が多く、平均年齢は片頭痛（48.1±8.11 歳）、TTH（49.9±8.54 歳）で、両頭痛群に差はみられなかった。また、片頭痛は女性のみであり、前兆を伴う頭痛患者は 3 人存在した。データには示さない項目があるが、BMI、飲酒の有無、随時血糖値、HbA1c 値については両頭痛群での差はみられなかった（Table 14）。なお、両頭痛群は疾患に対する定期的な薬物治療を受けていないものとした。片頭痛の MIDAS スコアの平均は 4.32±5.52 であった。

Table14. Patients

| | Migraine (n=19) | TTH (n=26) | Normal (n=24) |
|---|---|---|---|
| Gender（male/female） | 0/19 | 7/19 | 11/13 |
| Age (years) | 48.1±8.11 | 49.9±8.54 | 49.1±10.1 |
| BMI (kg/㎡) | 22.5±3.10 | 23.9±3.63 | 23.3±2.44 |
| MIDAS score | 4.32 ± 5.52 | | |

(mean±SD)

TTH: tension-type headache

BMI: body mass index

片頭痛、TTH、正常人の 3 群について、APG を記録し、HRV スペクトル解析を行った結果を示した（Table 15）。

Table 15. Measurements of subjects

| | Migraine (n=19) | TTH (n=26) | Normal (n=24) |
|---|---|---|---|
| Parameter | mean ± SD | mean ± SD | mean ± SD |
| Heart rate in sitting position (bpm) | 74.5 ± 14.0 | 68.4 ± 7.25 | 69.5 ± 8.54 |
| Heart rate in standing position (bpm) | 81.2 ± 9.78 | 74.3 ± 8.66 | 76.0 ± 10.3 |
| Heart rate of standing/sitting ratio | 1.10 ± 0.11 | 1.09 ± 0.09 | 1.09 ± 0.09 |
| Cva-a in sitting position (%) | 5.60 ± 5.41 | 3.85 ±1.14 | 3.72 ± 1.47 |
| Cva-a in standing position (%) | 3.68 ± 1.45 | 3.81 ± 1.14 | 3.70 ± 1.52 |
| Cva-a of standing/sitting ratio | 0.83 ± 0.31 | 1.01 ± 0.26 | 1.03 ± 0.35 |
| LF power in sitting position (%) | 30.1 ± 15.1 | 30.7 ± 16.5 | 41.4 ±16.7 |
| LF power in standing position (%) | 25.9 ± 14.1 | 27. 6± 14.3 | 36.8 ± 15.7 |
| LF power of standing/sitting ratio | 0.93 ± 0.18 | 1.19 ± 0.15 | 1.15 ± 0.16 |
| HF power in sitting position (%) | 33.2 ± 50.5 | 40.8 ± 51.1 | 27.3 ± 16.0 |
| HF power in standing position (%) | 28.5 ±18.2 | 23.4 ± 26.1 | 18.1 ± 14.0 |
| HF power of standing/sitting ratio | 1.33 ± 0.93 | 0.76 ± 0.67 | 0.80 ± 0.69 |
| LF/HF power ratio in sitting position (%) | 1.92 ± 1.29 | 2.20 ± 2.30 | 2.19 ± 1.66 |
| LF/HF power ratio in standing position (%) | 2.3 1± 4.09 | 2.88 ± 2.63 | 3.48 ± 3.15 |
| LF/HF power ratio of standing/sitting | 0.94 ± 0.86 | 2.20 ± 2.08 | 2.28 ± 1.93 |

Compared to normal, * $p < 0.05$, Kruskal-Wallis test

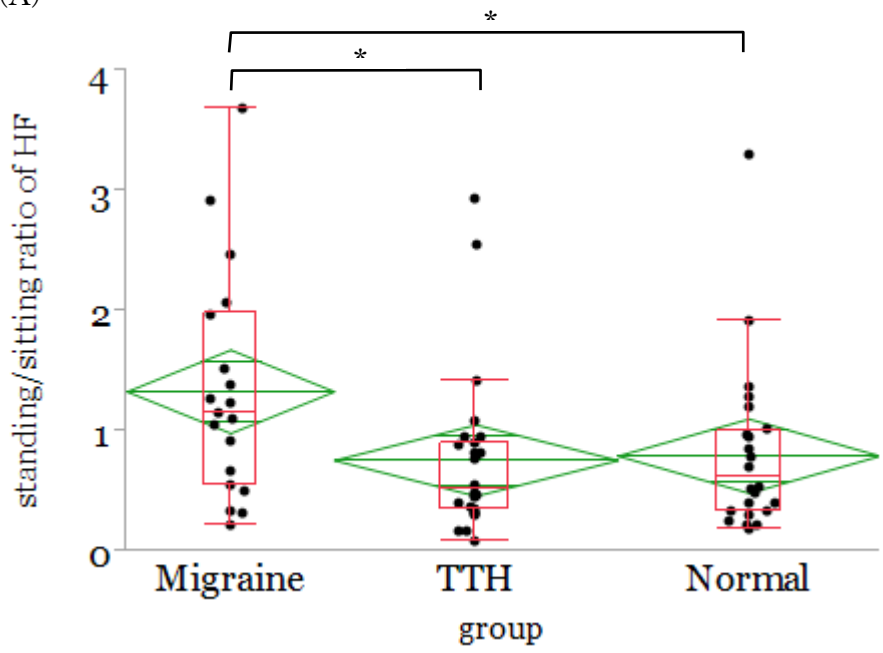
Cva-a: A–A intervals, LF: low frequency , HF: high frequency

その結果、片頭痛の立位での LF は、正常人に比べ低かった（$p < 0.05$）。片頭痛の HF 立/座比は正常人より高かった[片頭痛（1.33±0.93）、正常人（0.80±0.69）、$p < 0.05$]。さらに、片頭痛の HF 立/座比は

TTH（HF 0.76±0.67）と比べても有意に高く（p＜0.05）（Fig 9-A）、cut-off 値 1.058 により両者を感度 63%、特異度 85%で分離することが可能であった。

起立負荷を行い、加速度脈波成分の LF/HF 比の立/座比を算出したところ、片頭痛では正常人に比べ、LF/HF 比の立/座比が低かった（片頭痛: 0.94±0.86、正常人: 2.28±1.93、p＜0.05）。また、片頭痛群の LF/HF 比の立/座比は TTH（LF/HF 2.20±2.08）と比べて低く（p＜0.05）（Fig 9-B）、cut-off 値 0.682 により両者を感度 63%、特異度 81%で分離することが可能であった。

(A)




(B)

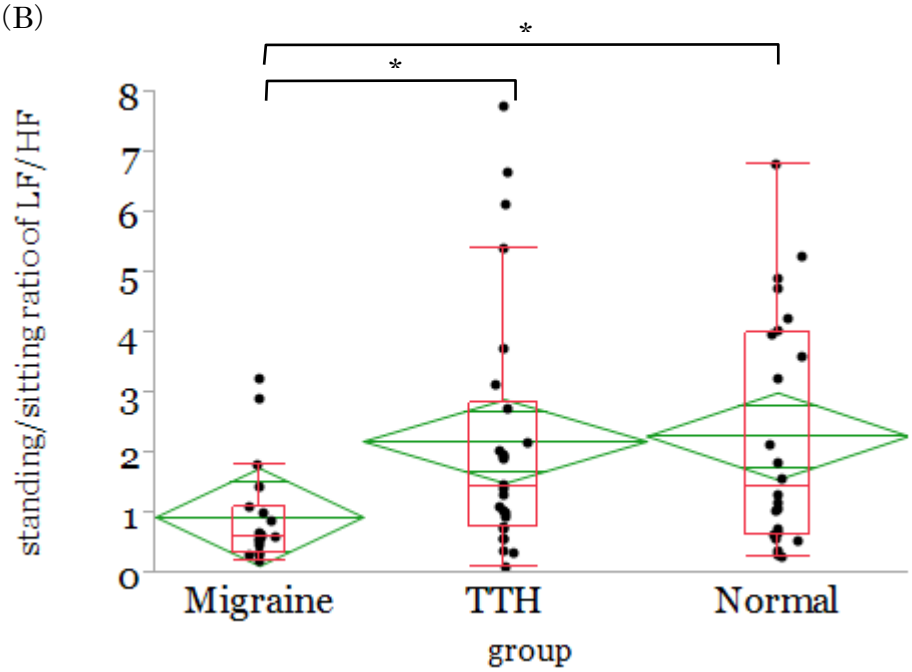



Fig 9. Measurements of subjects in HRV

It showed the HF power ratio of standing/sitting and the LF/HF power ratio of standing/sitting in normal, migraine and TTH.The HF power ratio of standing/sitting in the migraine group was higher than those in the TTH and normal groups ($p<0.05$) (A) .The LF/HF power ratio of standing/sitting in the migraine group was lower than those in the TTH and normal groups

(p<0.05)(B).

副交感神経活動の指標とされる CVa-a は、座位、立位単独、起立負荷を行った場合も正常群と頭痛群とで差はみられなかった。

起立負荷による LF/HF 比と患者臨床データとの関係について調査を行った結果、片頭痛における前兆有が 3 人のため、統計学的解析が困難であった。また、両頭痛群において加齢、性差に LF/HF 比との相関関係はみられなかった。

質問票による精神健康調査、睡眠調査の結果は、グループ間での統計学的な有意差は認められなかった(Table 16)。また、MIDAS スコアと HF 比及び、LF/HF 比との間に相関は認められなかった。

Table 16. Measurements of subjects

| | Migraine (n=19) | TTH (n=26) | Normal (n=24) | P value |
|---|---|---|---|---|
| Parameter | mean±SD | mean±SD | mean±SD | |
| GHQ A | 2.22±2.28 | 2.65±1.69 | 1.67±1.81 | NS |
| GHQ B | 2.33±1.80 | 2.20±1.82 | 1.89±1.84 | NS |
| GHQ C | 1.33±1.41 | 0.45±0.83 | 0.72±2.11 | NS |
| GHQ D | 0.44±0.53 | 0.30±1.13 | 0.22±0.73 | NS |
| GHQ Total | 6.33±4.24 | 5.33±4.27 | 4.50±5.51 | NS |
| AIS | 2.96±2.01 | 4.90±3.87 | 3.30±2.85 | NS |
| ESS | 8.64±3.04 | 9.29±3.13 | 6.88±4.20 | NS |

Compared to normal, NS: not significant

GHQ: general health questionnaire, AIS: athens insomnia scale,

ESS: epworth sleepiness scale

第 5 節　考察

自律神経機能に焦点を当てた頭痛の病態メカニズムに関する研究である[15][56]。

本研究の対象者では、頭痛有病率は 68.6%であり、このうち片頭痛は 19.0%、TTH は 25.6%であった。年齢層は、両頭痛群共に 30～60 歳代の受診者のうち、40 歳代の女性が多かった。対象とした頭痛患者の年齢、頭痛有病率は報告されている疫学調査と相違なかった。

頭痛の病態生理に関する多くの研究の中には、自律神経機能の解析も報告がなされている。これまでの自律神経機能評価は、血圧、脈拍を測定し、起立性低血圧の有無、圧受容器反射能をみるHead-up tilt test、又は、息むことにより、胸腔内圧を高め、血圧を低下させた際の、圧受容器反応、自律神経機能を心拍数及び血圧の記録によって調べるValsalva testなどを行っていた。しかし、近年では自律神経機能評価の方法の一つとして、HRVのスペクトル解析が心理学、医学等の分野で使用されるようになってきた[20][57][58][59]。HRVの成分のうち高周波(HF)成分は副交感神経活動を、低周波(LF)成分は交換神経活動と副交感神経活動両者を反映するとされている[60]。通常、自律神経活動は体位による影響を受け，臥位、座位での副交感神経優位の状態から、立位では交感神経優位の状態に変化することが知られている。LF/HF比は様々な研究でsympathovagal balanceの指標とされている[18][20][60]。

我々は、頭痛患者と正常人において HRV スペクトル解析に差異があるか検討した。片頭痛、TTH、正常人における座位の LF、HF、LF/HF 比に差はみられなかった。片頭痛患者では、正常人に比較して立位の LF が低かった（$p < 0.05$）。しかし、正常人に比べ、HF、LF/HF 比の立位に差はみられなかった。これらの知見は、片頭痛患者に neck suction 法を用いて圧受容器反射による影響を血圧変化、RR 間隔から解析した報告と一致している[61]。

次に、我々は起立負荷を与えることで、交感神経活動が高まることに着目し[59]、頭痛患者の自律神経バランスの反応をみることを検討した。通常、生体の循環調節機構には、圧受容器反射が関与していることが知られている[59][61]。圧受容器は、頚動脈洞と大動脈弓に存在し、血圧の変動を感知している。人が座位から立位になると，体位変換による重力の影響によって血液が胸腔内から下肢や腹部内臓へ移動する。その結果、心臓への循環血液量が約 30%減少し、心拍出量が減少するため血圧は低下する。この循環動

態の変化を圧受容器が感知し、求心性に舌咽神経、迷走神経を介して延髄の迷走神経背側核、弧束核に伝える。さらにこれらの神経核から疑核をへて迷走神経を刺激して心拍数上昇、心拍出量増大をおこし、血圧低下を修正する。血圧反射の感受性は、血圧の変動に対する心拍数の変化などで知ることができる。本結果から、推測できる圧受容器反射の経路図を示した（Fig 10）。

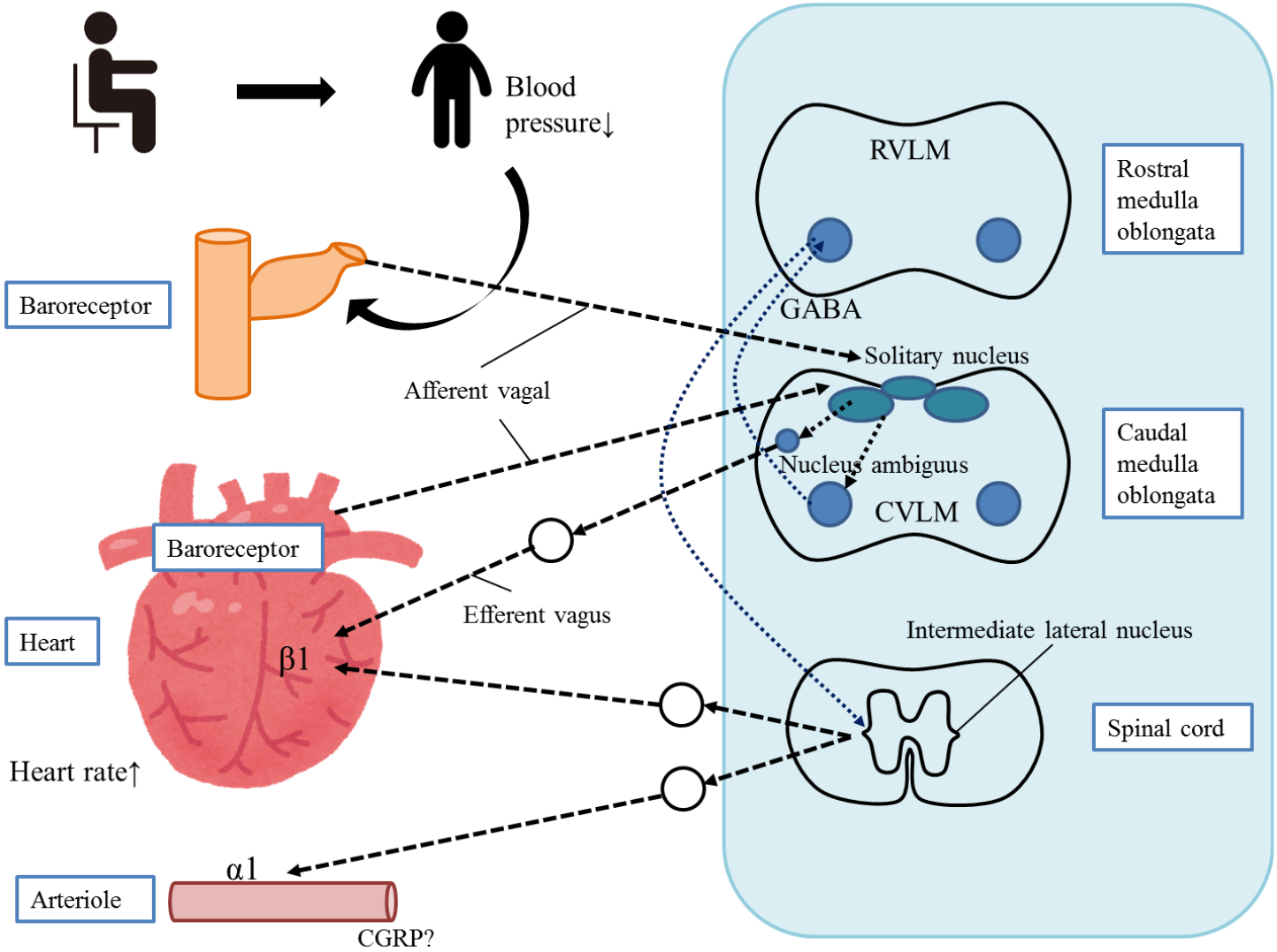



Fig 10. Mechanism of baroreceptor reflex
RVLM: rostral ventrolateral medulla, GABA: gamma-amino butyric acid
CVLM: caudal ventrolateral medulla, CGRP: calcitonin gene-related peptide

本検討でも、Sanya らの報告同様[61]、正常人、頭痛患者ともに起立負荷による脈拍数増加がみられ、血圧変動は未確認であるが、圧受容器反射が生じていることを確認した。

一方、Nilsen らは、片頭痛患者では、圧受容器反射の感受性が増加していることを報告している[62]。我々は、片頭痛の発作間欠期において起立負荷を行い、加速度脈波成分の LF/HF 比の立/座比を算出して、正常人ではこの比が上昇するが（2.28 ± 1.93, mean ± SD）、片頭痛患者では逆に低下することを示した（0.94 ± 0.86, mean ± SD）（$p<0.05$）。TTH 群においては、正常人と同様に上昇することがわかった（2.20 ± 2.08, mean ± SD）。これは、片頭痛患者では起立負荷に対する交感神経機能の反応性低下が考えられる。この結果は、Gotoh らの交感神経機能に関する報告と一致するものであった[14]。彼らは、片頭痛の間欠期に head-up tilt test、valsalva test を行い、血圧低下の変動から交感神経機能の低下を示唆する報告を行っている。本研究も発作間欠期に検査を行っており、片頭痛の発作間欠期における自律神経機能異常を示すことができた。これまでの報告の中には、片頭痛では交感神経機能が低下するとされるものもあるが、本研究では立位負荷による交感神経機能の低下を示すことが出来た。また、LF/HF 比の立/座比として cut-off 値 0.682 により TTH 群と感度 63%、特異度 81%で区別できることが示唆された。

一方、副交感神経機能を反映する HF の立/座比を算出したところ、片頭痛では正常人に比べ有意に高い結果となった（$p<0.05$）。すなわち、片頭痛患者では立位負荷により、副交感神経機能も亢進することを意味する。これまでに片頭痛の副交感神経機能異常を指摘する報告もあり[9][12]、我々の研究でも、起立負荷を行うことにより、片頭痛患者で副交感神経活動が正常よりも上昇することを確認した。片頭痛群の HF 比の立/座比は、cut-off 値を 1.058 に設定することにより TTH 群と感度 63%、特異度 85%で区別できることが示唆された。

HRV のスペクトル解析を行う際、自律神経系に影響を与える様々な外的要因を排除する必要がある。Zhang らは、HRV 分析で性別、加齢の相関関係を調査し、性別より年齢が HRV に影響を与える因子であると示唆している。つまり、年齢が高いほど、HRV の低下を認めることを報告している[63]。我々が検討した片頭痛患者では、対象が女性のみであったため、性別の因子については確認できなかった。また、加齢による影響は、両頭痛群共にみられなかった。さらに、自律神経系に影響を与える可能性のあるストレス、不安、

睡眠障害、疲労などの要因も本検査を行う際注意すべきである[19][64][65]。我々は、測定の際にこれらの点を考慮して、一定の条件のもと、HRV スペクトル解析を行った。被験者が女性の場合、性周期やホルモン変化も自律神経系に影響を与えることが知られているが[66]、本研究ではこの点に関する検討は出来ていない。また、HRV スペクトル解析による交感神経機能の指標 LF/HF や副交感神経機能の指標 HF は自律神経機能を相対的に評価しているもので、自律神経機能活動を交感、副交感にわけて絶対的に評価することは出来ない点にも注意すべきである。Palma らは、LF/HF において圧受容器の感受性や迷走神経が関連する可能性を示唆する報告をしている[59]。

片頭痛患者は、日常生活や社会的活動に障害をきたしやすいことはよく知られている[67][68]。本研究では GHQ-28 により精神健康調査を行い、ESS, AIS により睡眠の評価を行った。しかし、GHQ-28、ESS、AIS のスコアに有意差は認められなかった。TTH 患者は睡眠障害を伴うことが知られている[69][70]。さらに、HRV の index と GHQ28 または、ESS のスコアとの間に相関関係はみられなかった。この原因として被験者が少なかったことも考えられ、患者数を増やして解析することが必要と思われる。

以上より、片頭痛の発作間欠期に起立負荷を与えた加速度脈波の HRV スペクトル解析を行うことで、片頭痛患者では正常人や TTH 患者と比べ、起立負荷に対する相対的な交感神経活動の低下と副交感神経活動の亢進があることが示された。さらに、このような sympathovagal balance を評価することが片頭痛と TTH の客観的な鑑別診断法となることが示唆された。この現象の病態生理学的意義付けは、さらに検討を要するが、片頭痛の病態の本質に迫る可能性もある。本方法は非侵襲的で、短時間のうちに安全に行え、感度・特異度からも有用性は高いことが示唆された。本検査法を利用することで、ICHD-Ⅱによる問診では鑑別が困難な慢性頭痛に対して客観的な評価ができるため、より正確な診断が可能になることが期待される。

## 第 4 章　総括

本研究は、石川県七尾市における健診対象者の検査結果、問診結果を用いて検討を行った。

特定健診への保健指導として、生活習慣病に対するリスク因子をオッズ比として検討した報告はない。リスク因子として関連性の高い項目を数値として明確にするために統計学的手法により検討した。

健診や脳ドックを受診する方は、頭痛が多いことが知られている。慢性頭痛の診断は ICHD-Ⅱを利用して行うが、専門外の医師は診断に苦慮することも少なくない。そのため、より正確な診断を行うための頭痛鑑別法が必要となる。自律神経機能に異常を伴う疾患は、HRV を測定することで鑑別診断ができることが報告されている。片頭痛が自律神経機能に異常を与えるという仮説のもと、健診対象者に頭痛問診を行い、APG による HRV により鑑別診断が可能か否かを検討した。

1. 石川県七尾市の健診結果を全国平均と比較した。男女比は同等であったが、受診者数、年齢は全国平均と相違なかった。検査項目別では、高コレステロール、糖尿病、肝機能異常、高中性脂肪、高尿酸血症が多く、全国平均と相違なかったが、高血圧は少なかった。生活習慣病関連項目の異常頻度は、肝機能異常が最も多く、次いで、高コレステロール、肥満、耐糖能異常、高血圧、高中性脂肪の順で多く、生活習慣病と関連が強い傾向がみられた。

2. 項目ごとの関連を検討した結果、体重、食生活、飲酒習慣、喫煙習慣は、生活習慣病との関連があることが示唆された。特に肥満者では、これらのリスク因子と生活習慣病の関連が高いことが示唆された。

3. オッズ比により関連の強さを検討した結果、「20 歳の時から体重が 10kg 以上増加」が、BMI が異常となるリスクを 10.6 倍に上昇させ、MetS と関連性が最も高いことが明らかとなった。

   喫煙は FBS 上昇のリスクを 0.6 倍に下げたが、糖尿病治療薬の服用リスクを 2 倍に上げた。また、飲酒も血圧上昇のリスクを約 1.5 倍上げることが示された。

4. 健診対象者の頭痛有病率は68.6%であり、このうち片頭痛は19.0%、TTHは25.6%であった。年齢層は40歳代が最も多く、報告されている疫学調査と相違なかった。

5. 頭痛患者と正常人においてHRVのスペクトル解析を行った。その結果、片頭痛、TTH、正常人における座位のLF、HF、LF/HF比に差はみられなかった。また、立位では、HF、LF/HF比に差はみられなかったが、LFは、正常人に比べ片頭痛では低かった。

6. 頭痛患者と正常人に対し、起立負荷を加えることで、脈拍数増加がみられ、圧受容器反射が生じていることを確認した。片頭痛患者では発作間欠期に起立負荷を加えたAPGによるHRVを解析することで正常人やTTHと比べ、交感神経機能の反応性（LF/HF）の低下および、副交感神経活動（HF）の亢進があることがわかった。本検査法は、感度・特異度も高いことから、片頭痛の客観的な鑑別診断に有用であることが示唆された。

7. 片頭痛患者は、日常生活や社会活動に障害をきたしていることが報告されているが、本検討では、GHQ-28、ESS、AISによる調査より、スコアに有意な差は認められなかった。

＜別紙 1＞

Criterion value of health check-ups

| | Normal | Mild abnormality | Required follow-up<br>Improvement of living | Required treatment |
|---|---|---|---|---|
| BMI(kg/m$^2$) | 18.5-24.9 | 25.0- | 25.0- (-18.4) | - |
| AC(cm) | M -84.9/F -89.9 | M 85-/F 90- | M 85-/F 90- | - |
| SBP (mmHg) | -129 | 130-139 | 140-159 | 160- |
| DBP (mmHg) | -84 | 85-89 | 90-99 | 100- |
| TG(mg/dL) | 30-149 | 150-199 | 200-399 | 400- (-29) |
| FBS (mg/dL) | -99 | 100-109 | 110-139 | 140- |
| HbA1C(%) | -5.1 | 5.2-5.4 | 5.5-6.4 | 6.5- |
| T-cho(mg/dL) | 140-199 | 200-219 | 220-259 | 260- (-139) |
| HDL(mg/dL) | 40-119 | - | 30-39 | 120- (-29) |
| LDL(mg/dL) | 60-119 | 120-139 | 140-179 | 180- (-59) |
| TP(g/dL) | 6.5-8.0 | 8.1-9.0 | 6.0-6.4 | 9.1- (-5.9) |
| GPT(IU/L) | 0-30 | 31-40 | 41-50 | 51- |
| GOT(IU/L) | 0-30 | 31-35 | 36-50 | 51- |
| γ-GTP(IU/L) | 0-50 | 51-80 | 81-100 | 101- |
| Alb(g/dL) | -4 | - | 3.6-3.9 | -3.5 |
| CRE(mg/dL) | M -1.0/F -0.7 | - | M 1.1-1.2/F 0.8-0.9 | M 1.3-/F 1.0- |
| UA(mg/dL) | -7 | 7.1-7.5 | 7.6-8.9 | 9.0- |
| WBC($10^2$/μL) | 32-85 | 86-89 | 26-31 | 90- (-25) |
| PLT($10^4$/μL) | 13.0-34.9 | 35.0-39.9 | 10.0-12.9 | 40.0- (-9.9) |
| RBC($10^4$/μL) | M 400-539/F 360-489 | M 540-579/F 490-519 | M 360-399/F 330-359 | 520- (-329) |
| Hb(g/dL) | M 13.1-16.6/F12.1-14.6 | M 16.7-17.9/F14.7-15.9 | M 12.0-13.0/F11.0-12.0 | M 18.0- (-11.9)/F16.0- (-10.9) |
| Ht(%) | M 38.5-48.9/F 35.5-43.9 | M 49.0-52.8/F 44.0-46.9 | M 35.4-38.4/F 32.4-35.4 | M 52.9- (-35.3)/F 47.0- (-32.3) |
| T-BiLi(mg/dL) | 0.2-1.2 | 1.3- | - | - |

＜別紙 2-1＞

頭痛問診票（複数回答可）　　氏名＿＿＿＿＿＿＿＿

☆ 過去に同じような頭痛は何回経験していますか？
(1) 初めて　(2) 2回目　(3) 3～4回目　(4) 5～9回　(5) 10～19回　(6) 20回以上

☆ 頭痛は何歳頃より始まりましたか？　　＿＿＿歳

☆ 頭痛はどれくらいの頻度で起きますか？
(1)1時間に(　　)回　(2)1日に(　　)回　(3)月に(　　)回
(4)年に(　　)回　(5) 数年に1回　(6) 数年に1度、数回まとまって起きる
(7) 年に数回まとまって起きる時期があるが、途中1月以上頭痛がない時期もある。
(8) 3ヶ月に2回は月経開始日前後2日から起き始め、数日続く。

☆ 月に15回以上ある場合、このような状態がどれくらい続いていますか？
(1) 1～2ヶ月　(2) 3ヶ月～1年　(3) 1年以上

☆ 1回の頭痛はどのくらい続きますか？
・(　　)秒　・(　　)分　・(　　)時間　・(　　)日

☆ 頭痛が起きる時間帯はいつですか？
(1) 早朝　(2) 午前中　(3) 午後　(4) 夕方　(5) 夜間　(6) 一日中　(7) 決まっていない

☆どの場所が痛いですか？　　痛い場所を〇で囲んでください

☆ 頭痛は左右どちらに起きますか？
(1) 右側　(2) 左側　(3) 片側だが右の時も左の時もある　(4) 片側が多いが両側の時もある
(5) 両側の時が多い

☆ 頭痛はどのようなものですか？
(1) 脈をうつ痛み　(2) 締め付ける痛み　(3) 重たい痛み/鈍い痛み　(4) 刺すような痛み
(5) 電気が走るような痛み　(6) その他

☆ 頭痛の強さはどの程度ですか？
(1) 我慢すれば普通に仕事/家事が出来る　(2) 仕事/家事は出来るが能率は落ちる
(3) 痛くて仕事/家事が出来ない

☆ 動作や行動で頭痛が誘発されますか？
(1) ない　(2) ある → どんな時に:

☆ 頭痛と動作との関連はありますか？
(1) ない　(2) ある　→・日常動作（歩行/昇段等）で頭痛の程度は変わらない
・日常動作で頭痛が増悪する。あるいは、頭痛のため日常動作を避ける

☆ 頭痛発作中に他の症状はありますか？
(1)ない　(2) ある　→　・吐気　・嘔吐　・その他（　　）

☆ 発作中に頭痛を悪くするものはありますか？
(1) ない　(2) ある　→　・明るい光　・うるさい音　・その他（　　）

＜別紙 2-2＞

☆ 頭痛の前になにか前兆がありますか？
(1) ない (2) ある → 具体的に:

☆ 前兆はどのくらい続きますか？
(1) 5分以内 (2) 5分から1時間 (3) 1時間以上

☆ 頭痛が出るのは、前兆がなくなってからどのくらい経ってからですか？
(1) 前兆の最中 (2) 1時間以内 (3) 1時間以上 (4) 頭痛は起きない

☆ 血のつながった家族に頭痛持ちの方はいますか？あてはまる方に〇を付けて下さい
(1) いない (2)いる → 両親 子供 祖父 祖母 孫 兄 弟 姉 妹

☆ 7日以内に受けた、頭や首の外傷がありますか？
(1) ない (2) ある → 具体的に;

☆ 最近、医学的処置などをうけましたか？
(1) 受けていない (2) 受けた → ・髄液の検査 ・透析 ・麻酔 ・その他(　　)

☆ 頭痛が起きる2週間以内に内服した薬はありますか？
(1) ない (2) ある→薬剤名;

☆ アルコールは飲みますか？
(1) 飲まない (2)飲む → 量は　　/　　日

☆ アルコールを飲まれる方は、アルコールで頭痛が悪くなりますか？
(1) 頭痛は変わらない (2) 飲むと増悪する (3) やめると頭痛が増悪する

☆ ご自身の頭痛を悪くする食べものや化学物質に心当たりがありますか？
(1) ない (2)ある→ ・中華料理 ・ホットドック ・味の素 ・乳製品
・ナッツ類 ・その他(　　)

☆ 月に15日以上服用している(服用していた)頭痛薬はありますか？
(1) ない (2) ある→　　を　　ヶ月

☆ その他の薬で常用している(していた)ものがあれば教えて下さい。(お薬手帳でも可)
(1) ない (2) 常用している→　　(3) 常用していた→

☆ 毎日のむものはありますか？
(1) ない (2) 飲んでいる →(種類)・コーヒー ・コーラ ・緑茶
(関連) ・飲まないと頭痛が起きる ・飲まなくても頭痛は起きない

☆ 頭痛が起こる前に思い当たる行動がありますか？
(1) ない (2) ある → ・潜水 ・登山 ・暖房の効いた部屋にいた ・その他(　　)

☆ 他に気になる症状はありますか？
(1) ない (2) ある → ・なかなか眠りにつけない ・夜中に何度も目が覚める ・いびき
・歯ぎしり ・仰向けで寝ても横向きかうつ伏せになる ・胸痛
・ 夜に足がむずむずしてじっとしていられない ・最近体重が減ってきた
・食欲がない ・食事をとっていない ・その他(　　)

☆ 妊娠している可能性がありますか？
(1) ない (2) 妊娠している (3) 妊娠の可能性がある

☆ これまでにかかった病気や現在治療中の病気はありますか？
(1) 糖尿病 (2) 高血圧 (3) 心臓病 (4) 副鼻腔炎 (5) 中耳炎 (6)その他(　　)

＜別紙 3＞

加速度脈波測定の手順書

1. 5 分間の安静座位後、測定を開始する。

2. 静かな環境で患者は座位を保ち、前腕が心臓の高さになるようにして、手指をアルテットのセンサー本体に差し込み、指の腹が検知部前面を覆うように軽くのせる。

3. 血管年齢算出、自律神経機能評価のための測定時間は、座位で 2 分間測定した後、同様に立位で 2 分間測定する。また、被験者の測定中の会話、体動は極力避ける。

4. 室温は 25℃前後がよく、暑すぎたり、寒すぎたりしないようにする。

5. 空調の風が被験者に直接あたるような測定場所は避ける。

6. 指先が極端に冷たい場合は、しばらく待って暖かくなってから測定する。

ユメディカホームページより改変

＜別紙　4＞

エプワース眠気尺度（epworth sleepiness scale；ESS ）

お名前:　　ご年齢:（　　）歳　　ご記入日　　年　　月　　日

あなたの最近の生活の中で、次のような状況になると、眠くてうとうとしたり、眠ってしまうことがありますか？下の数字でお答えください。（○で囲む）
質問のような状況になったことがなくても、その状況になればどうなるかを想像してください。

0＝眠ってしまうことはない。
1＝時に眠ってしまう。
2＝しばしば眠ってしまう。
3＝だいたいいつも眠ってしまう。

1. 座（すわ）って読書中　（0　1　2　3）
2. テレビを見ているとき　（0　1　2　3）
3. 人の大勢いる場所（会議や劇場など）で座っているとき　（0　1　2　3）
4. 他の人の運転する車に、休憩なしで1時間以上乗っているとき　（0　1　2　3）
5. 午後に、横になって休憩をとっているとき　（0　1　2　3）
6. 座って人と話しているとき　（0　1　2　3）
7. 飲酒をせずに昼食後、静かに座っているとき　（0　1　2　3）
8. 自分で車を運転中に、渋滞や信号で数分間、止まっているとき　（0　1　2　3）

合計点:　点（□　0～10　□　11～15　□　16～24）

＜別紙 5＞

アテネ不眠尺度

過去 1 カ月間に、少なくとも週 3 回以上経験したものにチェックしてください。

A 最近の寝つきは？(布団に入ってから眠るまで要する時間)

0 寝つきはよい　1 少し時間がかかった
2 かなり時間がかかった　3 非常に時間がかかったか、全く眠れなかった

B 最近夜間、睡眠途中に目が覚めることは？

0 問題になるほどではなかった　1 少し困ることがあった
2 かなり困っている　3 深刻な状態か、全く眠れなかった

C 希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れなかったか？

0 そのようなことはなかった　1 少し早かった
2 かなり早かった　3 非常に早かったか、全く眠れなかった

D 総睡眠時間は？

0 十分である　1 少し足りない
2 かなり足りない　3 全く足りないか、全く眠れなかった

E 全体的な睡眠の質は？

0 満足している　1 少し不満
2 かなり不満　3 非常に不満か、全く眠れなかった

F 日中の気分は？

0 いつも通り　1 少しめいった
2 かなりめいった　3 非常にめいった

G 日中の活動について(身体的及び精神的)

0 いつも通り　1 少し低下
2 かなり低下　3 非常に低下

H 日中の眠気について

0 全くない　1 少しある
2 かなりある　3 激しい

謝辞

本研究および本稿の作成にあたり、終始、御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました金沢大学保健管理センター、吉川　弘明教授に甚大なる謝意を表しますとともに、厚く御礼申し上げます。

本論文の副査として御審査賜りました金沢大学　医薬保健研究域薬学系　臨床薬物情報学研究室、松下　良教授、金沢大学　医薬保健研究域薬学系　臨床薬物情報学研究室、石崎　純子准教授、金沢大学　医薬保健研究域医学系　運動生体管理学、藤原　勝夫教授、金沢大学　学際科学実験センター・アイソトープ総合研究施設、柴　和弘教授に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、多くの御助言と御鞭撻を賜りました金沢西病院、丸田　高広先生、東海大学医学部付属八王子病院、根上　昌子先生に深く感謝いたします。

また、御懇篤な御助言を頂きました金沢大学保健管理センター、足立　由美先生、関西学院大学、高田　茂樹先生に感謝の意を表します。

最後に、研究を行うにあたり有益な御助言を頂きました金沢大学医学部付属病院神経内科の山田　正仁教授を始めとする皆様に心より感謝申し上げます。

参考論文

本研究の内容は、以下の学術雑誌に公表中である。

Title: Spectral Analyses of Heart Rate Variability by Acceleration Plethysmography for Diagnostic Support of Migraine: Clinical Research

Journal: J Neurol Disord 2015, 3: 229

Author: Shigeki Edahiro, Takahiro Maruta, Masako Negami, Yumi Adachi and Hiroaki Yoshikawa

引用文献


1. Health at a Glance 2013– OECD Indicators. Available at: http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance.htm

2. 厚生労働省. 労働安全衛生法の一部を改正する法律(平成 26 年法律第 82 号). Available at: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_roudou/roudoukijun/anzen/an-eihou/

3. International Classification of Headache Disorders 2nd Edition(ICHD-Ⅱ). (2004) Available at: https://www.jhsnet.org/gakkaishi/jhs_gakkaishi_31-1_ICHD2.pdf#search='ICHD2+guideline'

4. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* (1997) **17**:15–22.

5. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* (1984) **16**:157–68.

6. 坂井文彦. 頭痛の診療システム(頭痛専門医制度、頭痛専門外来、医療連携). 治療 (2011) **93**:1609–1613.

7. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, Dickey P, Harbaugh R, Hopkins LN. Misdiagnosis of Symptomatic Cerebral Aneurysm: Prevalence and Correlation With Outcome at Four Institutions. *Stroke* (1996) **27**:1558–1563. doi:10.1161/01.STR.27.9.1558

8. Edvinsson L, Goadsby PJ. Extracerebral manifestations in migraine. A peptidergic involvement? *J Intern Med* (1990) **228**:299–304.

9. Silberstein S. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* (2004) **24**:2–7.

10. Pietrobon D MM. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* (2013) **75**:365–91.

11. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas D a, Moskowitz M a. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* (2002) **8**:136–142.

12. Levy D, Strassman AM BR. A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain. *… Head Face Pain* (2009) **49**:953–957.

13. Thijs R, Kruit M, Buchem M Van. Syncope in migraine The population-based CAMERA study. *Neurology* (2006) **66**:1034–7.

14. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol* (1984) **41**:951–5.

15. Peroutka S. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* (2004) **44**:53–64.

16. Gass JJ, Glaros AG. Autonomic dysregulation in headache patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback* (2013) **38**:257–63. doi:10.1007/s10484-013-9231-8

17. Yerdelen D, Acil T. Autonomic function in tension-type headache. *Acta Neurol …* (2007) **107**:108–111.

18. Negami M, Maruta T, Takeda C. Sympathetic skin response and heart rate variability as diagnostic tools for the differential diagnosis of Lewy body dementia and Alzheimer's disease: a diagnostic test. *BMJ Open* (2013) **3**: doi:10.1136/bmjopen-2012-001796

19. Shinba T, Kariya N, Matsui Y. Decrease in heart rate variability response to task is related to anxiety and depressiveness in normal subjects. *Psychiatry …* (2008) **62**:603–609. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01855.x

20. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* (2012) **53**:272–282.

21. Harte CB, Liverant GI, Sloan DM, Kamholz BW, Rosebrock LE, Fava M, Kaplan GB. Association between smoking and heart rate variability among individuals with depression. *Ann Behav Med* (2013) **46**:73–80. doi:10.1007/s12160-013-9476-8

22. Puca F, Genco S, Prudenzano MP, Savarese M, Bussone G, Amico D, Cerbo R, Gala C, Coppola MT, Gallai V, et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy. *Cephalalgia* (1999) **19**:159–164. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019003159.x

23. 厚生労働省. 特定健康診査・特定保健指導に関するデータ. Available at: http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosho/iryouseido01/info02a-2.html

24. Ashizawa E, Katano S, Harada A et al. Exploring the link between standard lifestyle questionnaires administered during specific medical check-ups and incidence of metabolic syndrome in Chiba Prefecture. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* (2014) **61**:176–85.

25. Doba N, Sato J, Kai N et al. Sub-analysis of Health Research Volunteer Study with special reference to gender differences in morphology, function, and psychosocial evaluations among the healthy elderly. *Heal Eval Promot* (2013) **40**:390–398.

26. Michael H. Criqui, Robert D. Langer et al. Dietary alcohol, calcium, and potassium. Independent and combined effects on blood pressure. *Circulation* (1989) **Sep;80**:609–14.

27. Suzuki A, Fukkoshi Y AR. Eating Behaviors of Non-obese Individuals with Long-term Weight Gain: A Self-administered Questionnaires Survey at Specific Health Checkups. *Jpn J Nutr Diet* (2013) **71**:282–289.

28. Noda M. Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr* (2008) **17**:223–228.

29. 厚生労働省健康局.標準的な健診・保健指導に関するプログラム（確定版）. (2007) Available at: www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/seikatsu/pdf/02.pdf

30. 人間ドック健診成績判定及び事後指導に関するガイドライン作成委員会報告. 人間ドック (2008) **22**:865–877.

31. 日本人間ドック学会公益社団法人. 2013 年「人間ドックの現況」. Available at: http://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2014/09/e15c7a0a97982c27d3743f7d2caa017c.pdf

32. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査（平成 24 年）. Available at: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html

33. Mizoshita M, Akamatsu R, Yamamoto K et al. Relationship of Metabolic Syndrome with Lifestyle and Weight Change in Japanese Adults. *Jpn J Nutr Diet* (2012) **70**:165–172.

34. Sasaki S, Kim M. Validation of self-administered dietary assessment questionnaires developed for Japanese subjects: systematic review. *J Community Nutr* (2003) **5**:83–92.

35. Wada K, Tamakoshi K TT. Validity of self-reported height and weight in a Japanese workplace population. *Int J Obes* (2005) **29**:1093–9.

36. Zhang H, Tamakoshi K, Yatsuya H, Murata C, Wada K, Otsuka R, Nagasawa N, Ishikawa M, Sugiura K, Matsushita K, et al. Long-term body weight fluctuation is associated with metabolic syndrome independent of current body mass index among Japanese men. *Circ J* (2005) **69**:13–18.

37. Chei CL, Iso H YK. Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *Int J Obes* (2008) **32**:144–51.

38. Tirosh A, Shai I, Afek A. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* (2011) **364**:1315–25.

39. Kaneto C, Toyokawa S MY. Long-term weight change in adulthood and incident diabetes mellitus: MY Health Up Study. *Diabetes Res Clin Pr* (2013) **Nov; 102**:138–46.

40. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer* (2002) **99**:245–51. doi:10.1002/ijc.10308

41. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer* (2002) **101**:560–6. doi:10.1002/ijc.10649

42. Ishikawa A, Kuriyama S TY. Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. *J Epidemiol* (2006) **16**:185–92.

43. Facchini FS, Hollenbeck CB JJ. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* (1992) **339**:1128–30.

44. Blonk MC, Jacobs MA FC. Determinants of insulin sensitivity and consequences for lipoproteins and blood pressure in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* (1994) **43**:501–8.

45. Tjälve H PD. Effect of nicotine and nicotine metabolites on insulin secretion from rabbit pancreas pieces. *Endocrinology* (1973) **92**:1343–8.

46. Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, Poudel-Tandukar K, Matsushita Y, Inoue M, Mizoue T, et al. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One* (2012) **7**:e17061. doi:10.1371/journal.pone.0017061

47. Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S, Baba S, Study J. Alcohol Consumption and All-Cause and Cancer Mortality among Middle- aged Japanese Men : Seven-year Follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Am J Epidemiol* (1999) **150**:1201–7.

48. Yoon Y, Oh S, Baik H. Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J …* (2004) **80**:217–224.

49. Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB et al. Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* (2003) **43**:343–52.

50. Takada M, Ebara T SY. The Acceleration Plethysmography System as a New Physiological Technology for Evaluating Autonomic Modulations. *Heal Eval Promot* (2008) **35**:373–77.

51. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Nawada R, Obayashi K, Togi K, Miho N. Effects of Amlodipine and Cilnidipine on Cardiac Sympathetic Nervous System and Neurohormonal Status in Essential Hypertension. *Hypertension* (1999) **33**:1447–1452. doi:10.1161/01.HYP.33.6.1447

52. Ingenito J. A pharmacological perspective on smoking and cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* (1980) **1**:448–452.

53. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* (1979) **9**:139–45.

54. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* (1991) **14**:540–5.

55. Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, Inoue Y. Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatry Clin Neurosci* (2013) **67**:420–425.

56. Shechter A, Stewart W, Silberstein S, Lipton R. Migraine and autonomic nervous system function A population-based, case-control study. *Neurology* (2002) **58**:422–427. doi:10.1212/WNL.58.3.422

57. Malik M., Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* (1996) **17**:354–381. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868

58. Cohen H, Benjamin J. Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci* (2006) **128**:1–8. doi:10.1016/j.autneu.2005.06.007

59. Palma J-A, Benarroch EE. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology* (2014) **83**:261–71. doi:10.1212/WNL.0000000000000605

60. Chen S, Yang A, Fuh J, Wang S. Autonomic dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *J Headache Pain* (2013) **14**:94.

61. Sanya E, Brown C. Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. *Acta Neurol …* (2005) **111**:102–107. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00358.x

62. Nilsen K, Tronvik E. Increased baroreflex sensitivity and heart rate variability in migraine patients. *Acta Neurol …* (2009) **120**:418–23. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01173.x

63. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther* (2007) **30**:374–9. doi:10.1016/j.jmpt.2007.04.001

64. Filaire E, Portier H, Massart A. Effect of lecturing to 200 students on heart rate variability and alpha-amylase activity. *Eur J …* (2010) **108**:1035–1043. doi:10.1007/s00421-009-1310-4

65. Tanaka M, Mizuno K. Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue. *Behav Brain …* (2011) **7**:46. doi:10.1186/1744-9081-7-46

66. Baker FC, Colrain IM, Trinder J. Reduced parasympathetic activity during sleep in the symptomatic phase of severe premenstrual syndrome. *J Psychosom Res* (2008) **65**:13–22.

67. Solomon GD, Skobieranda FG G LA. Quality of life and well - being of headache patients: measurement by the Medical Outcomes Study Instrument. *Headache J …* (1993) **33**:351–8.

68. Durham CF, Alden KR, Dalton JA et a. Quality of life and productivity in nurses reporting migraine. *Headache* (1998) **38**:427–435.

69. Odegard S, Engstrom M, Sand T. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J headache …* (2010) **11**:197–206. doi:10.1007/s10194-010-0201-8

70. Engstrom M, Hagen K, Bjork M, Sand T. Answer to comment on “sleep quality, arousal and pain thresholds in migraineurs: a blinded controlled polysomnographic study”. *J Headache Pain* (2013) **14**:56. doi:10.1186/1129-2377-14-56