

健常成人男性集団で体重が血圧に与える影響

一経年的測定データの多重レベル解析一

コンドウ タカアキ ウエヤマ ジュン キマタ アキコ
近藤 高明*1 上山 純*2 木全 明子*3
ヤマモト カナミ ホリ ヨウコ
山本 佳那実*3 堀 容子*1

目的 職域での健常成人男性集団の4年間の健診データを用いて、肥満度と血圧との関連を明らかにするため多重レベル解析を実施し、職域健診で蓄積された定期健康診断結果を連結した縦断的観察データの有効な利用法を提示することを目的とする。

方法 対象集団は愛知県内の2つの職域で、1997年を観察開始時として2000年までに実施された4回の定期健康診断データを欠損なく入手できた40～59歳の男性である。観察開始時では自記式質問票による健康調査を行い、糖尿病が高血圧治療者を除外した4,588名の健診データを本研究に利用した。多重レベル解析には一般線形混合モデルを適用し、収縮期血圧と拡張期血圧を結果変数、4回の健診受診時のbody mass index (BMI) を説明変数として扱った。母数効果モデルには、共変量として健診受診時年齢、観察開始時での濃い味つけの好み、喫煙習慣、飲酒習慣、余暇身体活動、高血圧家族歴を組み入れた。また変数効果モデルでは、個人レベルでのBMIと血圧との関係を表す回帰直線の切片と傾きには、個人間変動があるとみなした。副分析として観察開始時BMI ($<25\text{kg/m}^2$, 25kg/m^2) 別、喫煙習慣別の多重レベル解析も実施した。

結果 BMIは収縮期血圧、拡張期血圧と有意な正の関連を示した。また変数効果の推定値から、この直線関係での切片と傾きで個人間の変動が有意に大きいことが示された。観察開始時BMI別解析、喫煙習慣別解析でもBMIの血圧に及ぼす効果は同様に有意であり、また切片での個人間変動も有意に大きかった。しかし喫煙歴の無い肥満群では、BMIと拡張期血圧には有意な関連が認められなかった。

結論 職場での定期健康診断データを縦断的観察とみなして多重レベル解析を行うことで、個人間の変動による影響を調整したうえでのBMIと血圧との有意な関連が示された結果は、個人内での追跡観察期間中のBMIの変動幅は小さくとも、その血圧に及ぼす効果は大きいと解釈される。本研究結果は、適正な体重を維持するための職域での保健指導の実践が、血圧管理にも有意義であることを示す根拠となる。

キーワード 縦断的観察、一般線型混合モデル、多重レベル解析、母数効果、変数効果、労働安全衛生規則

はじめに

肥満が高血圧の危険因子であることはこれまでの大規模な疫学調査で明らかにされており¹⁾、

また5年間の介入研究の結果から、減量は高血圧に対する効果的な予防法であることが実証されている²⁾。ところで、わが国では労働安全衛生規則により、年に1度、職域での定期健康診

* 1 名古屋大学大学院医学系研究科准教授 * 2 同助教 * 3 同前期博士課程院生

断の実施が義務づけられており、同一受診者から経年的に体重、血圧、検査項目の測定結果が得られることから、その情報の有効な活用法についての検討が望まれる。個々の受診者の経年的な体重や血圧の変動幅は、個人間のそれらの差異に比較すればはるかに狭いが、軽度の体重の変動であっても血圧への影響の程度が大きいことを明らかにできれば、その職域集団を対象とした保健指導プログラム実践上の根拠となる。

著者らは以前に、多重レベル解析を用いて血圧の経年的変化と加齢との関連性を分析し、加齢の血圧への影響を縦断的観察結果から明らかにするには、一般線型混合モデルが有用な解析モデルであることを報告した³⁾。一般に同一個人の繰り返し観察から得られた医学的測定値データセットでは、対象者一人一人が上位レベルにあり、各個人の反復測定結果が下位レベルとして存在するという階層構造がみられ⁴⁾、それぞれのレベルにランダム性の発生源が存在する。多重レベル解析を用いる利点としては、各階層ごとにランダム性を分離して推定することが可能であり、統計学的検出力が高められることを指摘できる⁵⁾。

多重レベル解析は社会学や教育学分野で発展してきた手法であり、わが国では社会学や教育学分野での報告例があり⁶⁾⁻⁸⁾、海外の医学文献には多数の応用例がみられるが⁹⁾⁻¹⁷⁾、わが国では報告が少ない^{3),18)}。これまでの研究報告は、複数の居住地域、社会経済的要因、施設などから得られたデータに対してこれらの要因を上位レベルとして多重レベル解析を応用した場合が多いが、上位レベルの下に下位レベルのデータが入れ子構造になっている縦断的観察データもまったく同じように解析することができる^{19),20)}。

著者らは職域の一般健康成人を対象にコホート調査を実施しているが²¹⁾、本研究ではそのデータを用いて個人内体重変動が血圧に与える影響を、一般線型混合モデルを当てはめて明らかにし、多重レベル解析の実践活動への応用上の意義を提示することを目的とする。

研究方法

(1) 調査対象者

愛知県内の自治体と民間企業の2つの職域からの協力で、1997年度を観察開始時として自記式質問票による調査を行い、2000年まで実施された毎年の健診データの提供を受けてきた。今回対象となったのはこれらの職域で実施された健診または人間ドックの受診者であるが、分析対象者としては観察開始時特性として年齢が40～59歳であり、生活習慣に関する自記式質問票への回答に欠損がなく、糖尿病が高血圧の治療を受けていないことを条件とし、研究への協力に同意が得られた場合に限定した。また女性は対象者数が少ないため、本研究では男性のみを対象とした。多重レベル解析では対象者ごとの観察回数に欠損による不ぞろいがあっても解析は可能であるが^{19),22)}、今回は追跡期間中に実施された4回の健診または人間ドックをすべて受診した者に限定したところ、最終的に4,558名、(延べ18,232名)のデータが解析対象となった。

健診での血圧測定は5分間の安静座位の後に行われ、全受診者の約2/3が水銀血圧計による聴診法、それ以外が自動血圧計により右腕で測定された。初回測定で高血圧が疑われた場合は数分間の安静座位後に再度測定を行い、より低値を採用した。肥満度指標として、身長と体重の値からbody mass index(以下、BMI)(kg/m^2)を算出した。

(2) 統計解析

分析では多重レベル解析を行った。このモデルではj番目の対象者のi番目の測定時における血圧(収縮期および拡張期) Y_{ij} について、まず以下のように個人内での母数効果モデルを想定した。

$$Y_{ij} = \alpha_j + \beta_1(BMI_{ij} - \overline{BMI_j}) + \gamma_1 age_{ij} + \gamma_2 Covar_{2j} + \dots + \gamma_k Covar_{kj} + \varepsilon_{ij}$$

このモデルで BMI_{ij} と age_{ij} はj番目の対象者のi番目の測定時におけるBMIと年齢を表

す時間依存変数であり、 $\overline{BMI}_j$ は j 番目の対象者の 4 回の BMI 測定値の平均である。このようにモデルでの BMI を個人ごとの平均値からの偏差とすることで、得られた結果の解釈が容易になるという利点がある²³⁾。また、年齢に関しては40歳を起点とした尺度で計算するため²⁴⁾、 age_{ij} の値には「測定時の実年齢 - 40」を当てはめた。共変量 $Covar_{ij}$ は観察開始時特性を表し、今回の解析では濃い味つけの好み（4段階）、喫煙習慣（無し、前喫煙、現喫煙）、飲酒習慣（アルコール換算量で4段階）、余暇身体活動（3段階）、高血圧家族歴（両親が兄弟姉妹での有無）をカテゴリー変数として加えた。3 値以上の測定値をとるカテゴリー変数については新たに 2 値（0 または 1）をとるダミー変数に置き換えた。それぞれの変数でのカテゴリー区分については、著者らの前報での詳細に従った²⁵⁾²⁶⁾。切片 α_j は j 番目の対象者が 4 回の健診受診時の平均 BMI をとった場合の血圧を表し、 β_j は BMI 変化に伴う血圧の直線の変化を示す回帰係数であり、 ε_{ij} は個人内変動を表す誤差項である。

さらに上記モデルで、血圧の BMI に対する直線の切片と傾きの両者が個人間で変動する変量効果モデルを想定し、 j 番目の対象者の切片と傾きについてそれぞれ、

$$\alpha_j = \alpha + u_j$$

$$\beta_j = \beta + \omega_j$$

とした。ここでの u_j と ω_j は、それぞれが切片と傾きの集団全体の平均からの変動を示す誤差項である。

統計解析には名古屋大学情報連携基盤センターにて、SAS ver 9.1 の proc mixed を用いた²⁷⁾。多重レベル解析では 2 レベルから成る階層を仮定した通常の一般線型混合モデルを当てはめ、混合モデルでの分散共分散行列としては、無構造を指定した²²⁾²⁴⁾。統計学的有意水準には、5 % 未満を設定した。副分析として、観察開始時 BMI に基づいた非肥満群（ $< 25 \text{ kg/m}^2$ ）と肥満群（ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）別の解析、喫煙習慣別の解析、さらに両者を組み合わせた 6 群別の解析も実施した。

結 果

表1 分析対象者のベースライン基本特性（ $n=4,558$ ）

	平均（最小，最大）
年齢	48.5 (40, 59)
BMI (kg/m^2)	22.9 (14.2, 33.9)
収縮期血圧 (mmHg)	128.1 (77, 198)
拡張期血圧 (mmHg)	78.9 (46, 128)
	実数（％）
年齢	
50歳	1 837 (40.3)
BMI	
25 kg/m^2	954 (20.9)
血圧	
収縮期血圧 130mmHg または	2 220 (48.7)
拡張期血圧 85mmHg	
喫煙習慣	
喫煙歴無し	1 751 (38.4)
前喫煙	382 (8.4)
現喫煙	2 425 (53.2)
飲酒習慣（アルコール換算量）	
無し	1 217 (26.7)
軽度（23 g / 日未満）	1 081 (23.7)
中等度（23 ~ 46 g / 日）	1 059 (23.2)
高度（46 g / 日以上）	1 201 (26.4)
余暇身体活動	
非活動的	3 362 (73.7)
やや活動的	933 (20.5)
活動的	263 (5.8)
高血圧家族歴	
有り	1 274 (28.0)

表 1 は、観察開始時での対象者（4,558名）の基本特性である。年齢が50歳代の者は約 4 割、BMI 25 kg/m^2 の肥満者は約 2 割を占めていた。高血圧で治療中の者は除外されているが血圧の最大値と最小値の幅は広く、メタボリック症候群診断基準²⁸⁾での血圧高値の基準（収縮期血圧 130mmHg または拡張期血圧 85mmHg）には半数近くの対象者が該当した。過半数の対象者は観察開始時で喫煙習慣をもっており、飲酒習慣は 4 群にほぼ均等に分布していた。また 4 分の 1 以上の対象者には、両親が兄弟姉妹のうちのだれかに高血圧患者がいた。余暇身体活動で「活動的」区分に該当する者は少数であった。

表 2 は予測変数である BMI と年齢の血圧への母数効果を示すが、いずれも収縮期血圧、拡張期血圧と有意な正の関連を示した。表 2 には変量効果の推定値も示されており、個人が健診受診時 4 回の平均 BMI をとった場合の収縮期血圧と拡張期血圧はいずれも個人間変動が有意

表2 肥満度の血圧への影響を示す多重レベル解析結果

従属変数	収縮期血圧		拡張期血圧	
	パラメータ 推定値 ¹⁾	P値	パラメータ 推定値 ¹⁾	P値
母数効果				
BMI ²⁾ (kg/m ²)	2.1	<0.01	1.5	<0.01
年齢	0.20	<0.01	0.23	<0.01
変量効果				
切片	162.9	<0.01	71.5	<0.01
傾き	8.1	<0.01	3.8	<0.01
共分散	-4.5	0.027	-1.3	0.17

注 1) 年齢(連続量), 濃い味付けの好み, 喫煙習慣, 飲酒習慣, 余暇身体活動の程度, および高血圧家族歴の有無を共変量とした。

2) 対象者ごとに4年間の測定平均値からの偏差として算出した。

に大きく, また BMI 増加(低下)に伴う血圧上昇(低下)の割合である回帰直線の傾きにも有意な個人間変動がみられた。

表3は非肥満群と肥満群別に同様の多重レベル解析を行った結果であるが, BMIは収縮期血圧, 拡張期血圧のいずれも有意な正の関連を示しており, また変量効果の推定値から, 切片と傾きの個人間変動は有意に大きいことが明らかである。観察開始時喫煙習慣別の解析結果(表4)でも, BMIの血圧に及ぼす効果は有意に大きく, また切片で示される個人間変動も, 喫煙習慣の区分に関わらず有意に大きいことが示された。

表5は非肥満群と肥満群のそれぞれで喫煙習慣別に多重レベル解析を行った結果のうち, BMIの血圧に及ぼす母数効果のみを示したものである。非肥満群では, どの母数効果も有意であるが, 肥満群の前喫煙者では収縮期血圧, 拡張期血圧ともBMIとの間の有意な関連は示されず, さらに喫煙歴の無い肥満群でもBMIと拡張期血圧との関連が有意ではなかった。

考 察

追跡調査の過程での反復測定により得られる血圧や検査項目の値は, 個人内変動に比べて個人間変動の幅が非常に大きい。多重レベル解析は反復測定データの階層構造から生じる様々な変動の影響を調整してパラメータを推定するに

表3 肥満度の血圧への影響を示す多重レベル解析結果
(ベースライン BMI 別)

従属変数	収縮期血圧		拡張期血圧	
	パラメータ 推定値 ¹⁾	P値	パラメータ 推定値 ¹⁾	P値
BMI < 25kg/m ²				
母数効果				
BMI ²⁾ (kg/m ²)	2.3	<0.01	1.7	<0.01
年齢	0.19	<0.01	0.25	<0.01
変量効果				
切片	158.3	<0.01	67.5	<0.01
傾き	8.4	<0.01	3.3	<0.01
共分散	-2.8	0.23	-0.40	0.70
BMI ≥ 25kg/m ²				
母数効果				
BMI ²⁾ (kg/m ²)	1.6	<0.01	1.0	<0.01
年齢	0.27	<0.01	0.16	<0.01
変量効果				
切片	142.6	<0.01	68.4	<0.01
傾き	8.0	<0.01	4.8	<0.01
共分散	-5.9	0.13	-1.7	0.37

注 1) 表2と同じ。

2) 表2と同じ。

表4 肥満度の血圧への影響を示す多重レベル解析結果
(ベースライン喫煙習慣別)

従属変数	収縮期血圧		拡張期血圧	
	パラメータ 推定値 ¹⁾	P値	パラメータ 推定値 ¹⁾	P値
喫煙歴なし				
母数効果				
BMI ²⁾ (kg/m ²)	1.8	<0.01	1.3	<0.01
年齢	0.27	<0.01	0.27	<0.01
変量効果				
切片	157.4	<0.01	70.2	<0.01
傾き	8.4	<0.01	4.2	<0.01
共分散	0.82	0.80	-0.59	0.69
前喫煙				
母数効果				
BMI ²⁾ (kg/m ²)	1.7	<0.01	1.2	<0.01
年齢	0.42	<0.01	0.37	<0.01
変量効果				
切片	132.1	<0.01	60.3	<0.01
傾き	8.0	0.094	2.4	0.25
共分散	-8.3	0.21	1.4	0.66
現喫煙				
母数効果				
BMI ²⁾ (kg/m ²)	2.5	<0.01	1.9	<0.01
年齢	0.12	0.016	0.079	0.090
変量効果				
切片	170.9	<0.01	73.8	<0.01
傾き	7.5	<0.01	3.6	<0.01
共分散	-7.5	<0.01	-2.2	0.098

注 1) 表2と同じ。

2) 表2と同じ。

は, 優れた解析手法である²⁰⁾。本研究で, この個人間変動の影響を調整せずに従来の一般線形モデルでBMIと血圧との関連を分析した場合には検出力低下を招き, 本来示されるべき関連を適正に推定できなくなっていた可能性がある。

成人期の長期間での体重変動が健康状態に及ぼす影響については、著者らが今回の対象集団の一部である約2,000名を対象にして行った研究の中で、20歳から中年にかけての体重歴からRMSE（平均二乗偏差誤差）を算出し、その値が大きいほど高インシュリン血症のリスクが高まることを明らかにした²⁹⁾。この結果は、RMSEを指標とした成人期体重の不安定性が有害であることを示しているが、軽度の体重減少が血圧や脂質代謝改善に有益な効果をもたらすという報告は多数存在する³⁰⁾。この点に関連して著者らは、1年ごとの4回の反復測定によって得られた血圧が、同じ期間内の小幅な体重変動といかに対応するかに注目して本研究を実施した。

解析の結果は、1年ごとの個人での体重の変動は狭い範囲にとどまるものの、血圧に与える効果は大きいことを示しており、適正な体重管理を行えば1年単位でも血圧の改善が期待できる反面、不適正な体重管理はすみやかな血圧上昇をもたらすと解釈しうる。さらに副分析で示されたように、この効果は観察開始時での肥満度や喫煙習慣の区分に関わりなく認められることから、BMIの血圧への影響は肥満度区分や喫煙習慣とは独立したものであると考えられる。

収縮期血圧と拡張期血圧では、関連要因に対する反応の違いが示唆されている。たとえば血圧のトラッキング現象（血圧高値が長期間持続する現象）は、拡張期血圧よりも収縮期血圧で強いと報告されており³¹⁾³²⁾、また高齢者では加齢に伴って収縮期血圧は上昇するものの拡張期血圧は低下するために脈圧が増加することが知られている³¹⁾³³⁾。本研究で、観察開始時肥満度と喫煙習慣を組み合わせた6区分ごとの副分析では、有意な関連を示さない群がみられた。それらの理由として、少人数による統計学的検出力の低下や、今回は検討されていない要因の拡張期血圧への関与が推察されるが、これに關しての機序の説明は、今後の研究課題として残される。

本研究は、過去に蓄積された職域での定期健康診断データを個人単位の縦断的観察として扱

表5 肥満度の血圧への影響を示す多重レベル解析結果¹⁾

	収縮期血圧		拡張期血圧	
	パラメータ推定値 ²⁾	P値	パラメータ推定値 ²⁾	P値
BMI < 25kg/m ²				
喫煙歴無し (n = 1,377)	2.0	<0.01	1.6	<0.01
前喫煙 (n = 296)	1.5	0.011	1.3	<0.01
現喫煙 (n = 1,931)	2.6	<0.01	1.8	<0.01
BMI ≥ 25kg/m ²				
喫煙歴無し (n = 374)	1.1	0.013	0.62	0.074
前喫煙 (n = 86)	2.0	0.061	1.1	0.15
現喫煙 (n = 494)	1.9	<0.01	1.3	<0.01

注 1) ベースライン BMI と喫煙習慣の組合せにより区分された群ごとで BMI の母数効果を示す。

2) 年齢（連続量）、濃い味付けの好み、飲酒習慣、余暇身体活動の程度、および高血圧家族歴の有無を共変量とした。

い分析することで、適正な体重管理が血圧管理に有効であるという結果が導かれた。この研究結果は対象となった職域集団での保健指導や健康教育で、体重管理の重要性を示す根拠として利用できることから、学術的な意義のみでなく実践的意義も有すると考えられる。また同じ手法を用いて、血圧以外の測定項目への個人内体重変動の効果を解析することも可能であり、現在、著者らは体重変動が血清脂質に与える影響に関して分析を進めている。

本研究の限界として、生活習慣に関する特性として観察開始時での情報のみを用いていることが指摘できる。これらの特性も体重や年齢と同様、追跡期間中に変化しうるため、時間依存変数として取り扱うことが望ましいが、詳細な問診調査は1997年にのみ実施されており、その後の観察期間中には情報が入手できなかった。さらに観察開始時で糖尿病か高血圧病治療者は除外されているが、健診の結果、高リスクと判定された場合は保健指導による生活習慣の改善や医療機関受診による治療開始などの介入が開始されている場合もあると考えられる。しかし追跡期間中には介入に関する情報を入手していないため、それらの影響に関する詳細な検討を行うことはできない。著者らが2002年に行った再調査によれば³⁴⁾、本研究対象集団では毎年1～2%が高血圧の治療を新規に開始していると推測され、特に観察開始時での血圧高値群ではその割合が高いと考えられることから、今後は介入による影響の検討も必要であろう。

謝辞

本研究は文部科学省研究費助成金（萌芽研究：課題番号16659158）を得て実施された。また本研究は生活習慣病の発症予防に関する職域コホート追跡研究（研究代表者豊嶋英明）の一環として行われ、データベース構築にあたっては、名古屋大学大学院医学系研究科の玉腰浩二准教授と八谷寛准教授にご協力をいただいた。

文 献

- 1) Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. JAMA 1978 ; 240(15) : 1607-10 .
- 2) Stamler R, Stamler J, Gosch FC, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. JAMA 1989 ; 262(13) : 1801-7 .
- 3) 近藤高明, 渡邊ゆかり, 上山純, 他 . 健康成人集団での加齢と経年的血圧変動との関連性 - 一般線型混合モデルの適用 - . 日本循環器病予防学会誌 2006 ; 41(2) : 55-61 .
- 4) 徳永章二 . 統計解析, 特に回帰解析をめぐる3つの話題 平均への回帰, Multilevel models, ポアソン回帰 . 日本救急医学会雑誌 2001 ; 12(7) : 333-42 .
- 5) Leyland AH, Goldstein H. Multilevel modelling of health statistics. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2001.
- 6) Yamagishi M. Multilevel analysis of student evaluation data: an examination of the grade-evaluation relationship. OIU J Int Studies 1990 ; 2 : 135-56 .
- 7) 小林寿一 . 地域社会と少年非行の関連: 非行原因に関する総合的研究調査から . 青少年問題 1999 ; 46(12) : 46-51 .
- 8) 小林寿一, 鈴木護 . 地域安全活動に対する住民参加を促進する要因の多重レベル解析 . 科学警察研究所報告防犯少年編 1998 ; 39(1) : 21-31 .
- 9) Sundquist J, Malmstrom M, Johansson SE. Cardiovascular risk factors and the neighbourhood environment: a multilevel analysis. Int J Epidemiol 1999 ; 28(5) : 841-5 .
- 10) Glautier S, Bankart J, Williams A. Flavour conditioning and alcohol: a multilevel model of individual differences. Biol Psychol 2000 ; 52(1) : 17-36 .
- 11) Lochner K, Pamuk E, Makuc D, et al. State-level income inequality and individual mortality risk: a prospective, multilevel study. Am J Public Health 2001 ; 91(3) : 385-91 .
- 12) Jones SH. Circadian rhythms, multilevel models of emotion and bipolar disorder-an initial step towards integration? Clin Psychol Rev 2001 ; 21(8) : 1193-209 .
- 13) Diez Roux AV, Chambless L, Merkin SS, et al. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. Circulation 2002 ; 106(6) : 703-10 .
- 14) McManus IC, Winder B, Paice E. How consultants, hospitals, trusts and deaneries affect pre-registration house officer posts: a multilevel model. Med Educ 2002 ; 36(1) : 35-44 .
- 15) Austin PC, Tu JV, Alter DA. Comparing hierarchical modeling with traditional logistic regression analysis among patients hospitalized with acute myocardial infarction: should we be analyzing cardiovascular outcomes data differently? Am Heart J 2003 ; 145(1) : 27-35 .
- 16) Haynes R, Reading R, Gale S. Household and neighbourhood risks for injury to 5-14 year old children. Soc Sci Med 2003 ; 57(4) : 625-36 .
- 17) McHoney M, Corizia L, Eaton S, et al. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. J Pediatr Surg 2003 ; 38(1) : 105-10 .
- 18) Kondo T, Ueyama J, Fukaya U, et al. Serial variations in serum hepatic profiles among occupational pesticide sprayers: multilevel analyses of 14-year health check-up data. Bull Aichi Bunkyo Women's Coll 2007 ; 28 : 1-7 .
- 19) 西信雄 . 多重レベル分析の理論と実際 . 日本循環器病予防学会誌 2001 ; 36(2) : 129-34 .
- 20) Diez-Roux AV. Multilevel analysis in public

- health research. Annu Rev Public Health 2002 ; 21 : 171-92 .
- 21) 事業所健診成績の有効利用による脳・心血管事故の第一次予防 - データベース作成とコホート内症例対照研究 - 平成9年度～12年度科学研究費補助金報告書(基盤研究B(2))研究成果報告書(研究代表者 豊嶋英明), 2001 .
- 22) Verbeke G, Molenberghs G. Linear mixed models for longitudinal data. Tokyo: Springer 2001 . 29 .
- 23) Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. Int J Obes 2006 ; 30(2) : 251-60 .
- 24) Singer JD. Using SAS PROC MIXED to fit multilevel models, hierarchical models, and individual growth models. J Educ Behav Stat 1998 ; 24(4) : 323-55 .
- 25) Hori Y, Toyoshima H, Kondo T, et al. Gender and age differences in lifestyle factors related to hypertension in middle-aged civil service employees. J Epidemiol 2003 ; 13(1) : 38-47 .
- 26) Mabuchi T, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Association between serum leptin concentration and white blood cell count in middle-aged Japanese men and women. Diabetes Metab Res Rev 2005 ; 21(5) : 441-7 .
- 27) Littell RC, Milliken GA, Stroup GA, et al. SAS system for mixed models. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1996 .
- 28) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 . メタボリックシンドロームの定義と診断基準(解説) . 日本内科学会雑誌 2005 ; 94(4) : 794-809 .
- 29) Yatsuya H, Tamakoshi K, Yoshida T, et al. Association between weight fluctuation and fasting insulin concentration in Japanese men. Int J Obes Relat Metab Disord 2003 ; 27(4) : 478-83 .
- 30) Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes 1992 ; 16(6) : 397-415 .
- 31) Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BE, et al. The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of a rise in blood pressure. BMJ 1990 ; 300(6730) : 967-72 .
- 32) Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997 ; 96(1) : 308-15 .
- 33) Starr JM, Inch S, Cross S, et al. Blood pressure and ageing: longitudinal cohort study. BMJ 1998 ; 317(7157) : 513-4 .
- 34) 生活習慣病の発症予防に関する職域コホート追跡研究 平成13～16年度日本学術振興会(科学研究費補助金基盤研究(B)(2))研究成果報告書(研究代表者豊嶋英明), 2005 .