

日本人におけるコーヒー摂取が  
尿失禁及び腎機能へ及ぼす影響

学位申請者：斎藤雅文



# 目 次

序 論	5
第 1 章 習慣的なコーヒー等摂取と尿失禁リスクとの関連の文献レビュー	7
第 2 章 年齢階級別の平均余命の性差からみた尿失禁リスクに関する 関連研究の対象者の設定	19
第 3 章 中年期女性における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクとの関連	33
第 4 章 健常者におけるコーヒー摂取が及ぼす腎機能保護効果	55
結 論	73
倫理基準の開示	75
参考文献等	77
謝 辞	85



## 序 論

2017年の日本人の平均余命は男性 81.09 歳、女性 87.26 歳であり<sup>1</sup>、健康寿命は、男性 72.14 歳、女性 74.79 歳である<sup>2</sup>。これらの平均余命と健康寿命との差は、男性 8.95 年、女性 12.47 年である。この健康状態の優れない期間が長いことは、要介護状態となる本人だけでなく、その介護者となる家族の負担も増加し、生活の質（quality of life : QOL）が低下する懸念がある。従って、女性を中心とした国民の健康寿命の延伸を図ることが、我が国における急務の課題である。これらの現状を踏まえ、政府は、健康増進法を根拠法にした健康日本 21（第二次）や食育基本法を根拠法にした第 3 次食育推進基本計画等により<sup>3,4</sup>、国民の知識獲得から行動変容までの行動目標や環境整備等の数値目標を掲げるなど、健康政策を講じている。

一方、コーヒーは全世界において習慣的に摂取されている飲料の一つである。International Coffee Organization の報告によると、輸入国であるノルウェー、アメリカでは、国民一人あたり 9.00 kg/年、4.71 kg/年、輸出国であるブラジル、インドネシアでは、5.92 kg/年、1.07 kg/年程度をそれぞれ消費している<sup>5</sup>。我が国におけるコーヒー豆の消費量は、国民一人あたり 3.73 kg/年と推定されている。また、記述疫学研究により、コーヒーは、日本人成人におけるカフェインやポリフェノール類の主要な供給源として、それぞれ習慣的な摂取量の約半分をコーヒーから摂取していることが報告されている<sup>6-8</sup>。

このコーヒーの摂取による功罪について、世界中において疫学研究のターゲットとして複数のエビデンスが集積しつつある。その契機となったのは、2002 年、Van Dam らによって、習慣的にコーヒーを摂取する者では糖尿病の発症リスクが低いことを示した報告である<sup>9</sup>。その後、2005 年、同氏らは、メタ解析を用いて、性別や体格、人種に関係すること

なく習慣的なコーヒー摂取が糖尿病の発症予防につながることを報告している<sup>10</sup>。我が国においても、2006年にIsoらが40-65歳の日本人男女を対象にした大規模観察疫学研究により、同様の結果を報告している<sup>11</sup>。糖尿病は、強く腎機能障害と関連することが知られている<sup>12</sup>。Nakajimaらは、習慣的なコーヒー摂取と腎機能指標である推算糸球体濾過量（estimate glomerular filtration rate：eGFR）に着目し、日本の健康診断受診者を対象にした横断調査により、習慣的にコーヒーを摂取する者は、その習慣のない者に比較して、eGFRが高値であることを報告している<sup>13</sup>。また、別の報告では、習慣的にコーヒーを摂取する者は高尿酸血症の発症リスクが低いことが示されている<sup>14,15</sup>。高尿酸血症は、痛風腎等の腎障害の一因となることから、コーヒーが腎臓疾患の予防の一助となる可能性が期待される。

コーヒーに含まれるカフェインは、利尿作用を有する<sup>16-18</sup>。このメカニズムは、末梢血管の拡張によって腎血流量の増加に伴い、糸球体濾過能が亢進し、尿生成量が増加することによる。それに関連して、カフェインが尿失禁を誘発する可能性を示唆する報告もある<sup>19-22</sup>。そのために、尿失禁を含む泌尿器系疾患においては、コーヒーなどのカフェイン入り嗜好飲料の摂取制限を推奨する治療ガイドライン等も存在している<sup>23</sup>。しかしながら、コーヒーと尿失禁との関連については、まだ世界的にも一致したコンセンサスが得られていない。

そこで本研究では、我が国において、将来の健康増進等に資する政策のニーズが高まる集団を予測し、その集団における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁との関連を検討した<sup>24-25</sup>。併せて、日本人の健康な若年男女におけるコーヒー摂取の腎機能への影響を調べた<sup>26</sup>。これらの側面から、我が国における習慣的なコーヒー摂取の健康政策上の利用可能性を評価した。

## 第1章

### 習慣的なコーヒー等摂取と尿失禁リスクとの関連の文献レビュー

コーヒーに含まれるカフェインは、末梢血管の拡張によって腎血流量の増加し、糸球体ろ過能の亢進することにより、利尿作用を有する<sup>16-18</sup>。カフェインが泌尿器系機能に影響することから、習慣的なコーヒー摂取が尿失禁を誘発する可能性を示唆する報告も少なくない<sup>19-22</sup>。

そこで第1章では、習慣的なコーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取を中心に、食品群及び栄養素等摂取量と尿失禁リスクとの関連を評価した原著論文について、文献レビューを行った。

## < 方法 >

### PubMed を用いた文献レビュー

コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁リスクに関する文献検索には、アメリカの代表的な医学及びその関連文献データベースである PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いた。

食品群、エネルギー及び栄養素の検索には、摂取 (intake, consumption, diet), 集団 (men, women, population) を採用した。なお、コーヒー等の検索には、カフェイン (caffeine), コーヒー (coffee), 茶 (tea) のキーワードを採用した。ココア (cocoa), 栄養ドリンク (energy drink), コーラ (cola) については、カフェインの摂取源となるものの、集団におけるカフェイン摂取の寄与率が低いことから、検索式には含めていない。コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取に関するキーワードと尿失禁 (urinary incontinence) を組み合わせて検索し、2016年3月31日までに PubMed 上において報告されている観察研究の原著論文を抽出した。



## < 結 果 >

文献レビューにより抽出されたコーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁の関連についての原著論文は、カフェインに関する論文 5 報（うち、正の関連あり 3 報、関連なし 2 報）、コーヒーに関する論文 2 報（うち、負の関連あり 1 報、関連なし 1 報）、紅茶に関する論文 2 報（うち、正の関連あり 1 報、関連なし 1 報）、緑茶に関する論文 1 報（負の関連あり）であり、計 10 報であった。

研究の対象集団について、国別では、日本 3 報（うち、カフェイン 2 報、緑茶 1 報）、アメリカ 2 報（カフェイン）、スウェーデン 2 報（うち、コーヒー 1 報、紅茶 1 報）、ノルウェー 2 報（うち、コーヒー 1 報、紅茶 1 報）、韓国 1 報（コーヒー）であり、研究報告のある国に偏りがあった。また、性別では女性 8 報、男性 2 報であり、女性を対象としているケースが多かった（表 1 参照）。

一方、その他の食品群、エネルギー及び栄養素の摂取量に係る原著論文数は、果物に関する論文 1 報（関連なし）、肉類及び魚介類に関する論文 1 報（負の関連あり）、アルコールに関する論文 2 報（すべて関連なし）、水分に関する論文 2 報（すべて関連なし）、エネルギーに関する論文 1 報（正の関連あり）、脂質に関する論文 1 報（栄養素等として 4 種類）（うち、正の関連あり 1 種類（saturated fatty acid/polyunsaturated fatty acid : SFA/PUFA）、関連なし 3 種類）、ビタミン A に関する論文 1 報（関連なし）、ルチンに関する論文 1 報（関連なし）であった（表 2 参照）。

表1 PubMed を用いたコーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁リスクとの関連についての文献レビュー

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Davis	アメリカ	9,257 名	40 歳以上	男性	カフェイン	75%マイル未満 75%マイル以上	Reference 1.69 (1.09-2.61)	age, race/ethnicity, education, BMI, vigorous activity, poverty-to-income ratio, chronic disease, health status, depression, alcohol intake, water intake, and total moisture intake, prostate cancer and prostate enlargement in men 40 years old or older.
Gleason	アメリカ	4,309 名	20 歳以上	女性	カフェイン	75%マイル未満 75%マイル以上 (204mg/日以上)	Reference 1.47 (1.07-2.01)	age, race, education, poverty status, Comorbidity and BMI, Depression and Self-rated Health, Alcohol use, Water and total moisture intake from food and fluid, Hysterectomy, hormone replacement therapy, Vaginal deliveries
Baek	韓国	4,028 名	50 歳以上	女性	カフェイン	75mg/日未満 75-150mg/日 150mg/日以上	Reference 2.02 (1.16-3.51) 2.04 (1.03-4.04)	age, parity, current smoking, hypertension and diabetes.
Hirayama	日本	683 名	40-75 歳	男性	カフェイン	0-55.8mg/日 55.9-147.0mg/日 147.0mg/日超	Reference 1.11 (0.52-2.37) 1.36 (0.65-2.88)	age, BMI, smoking status, alcohol drinking, physical activity level, total fluid intake and presence of co-morbidity.
Hirayama	日本	298 名	40-75 歳	女性	カフェイン	0-51.2mg/日 51.3-144.8mg/日 144.8mg/日超	Reference 0.94 (0.48-1.84) 1.12 (0.57-2.22)	age, BMI, smoking status, alcohol drinking, physical activity level, total fluid intake and presence of co-morbidity.

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Hannestad	ノルウェー	27,936名	20歳以上	女性	コーヒー	0杯/日 1-2杯/日 3杯/日以上	Reference 1.0 (0.8- 1.1) 1.0 (0.9- 1.1)	age, BMI, smoking, tea, alcohol.
Tettamanti	スウェーデン	14,031名	19-47歳	女性	コーヒー	0杯/日 1-2杯/日 3杯/日以上	Reference 0.87 (0.7-1.06) 0.79 (0.64-0.98)	age, parity, BMI, smoking and educational level.
Hannestad	ノルウェー	27,936名	20歳以上	女性	紅茶	0杯/日 1-2杯/日 3杯/日以上	Reference 1.2 (1.1- 1.2) 1.3 (1.2- 1.5)	age, BMI, smoking, coffee, alcohol.
Tettamanti	スウェーデン	14,031名	19-47歳	女性	紅茶	0杯/日 1-2杯/日 3杯/日以上	Reference 0.92 (0.79-1.07) 0.77 (0.58-1.02)	age, parity, BMI, smoking and educational level.
Hirayama	日本	300名	40-75歳	女性	緑茶	なし 1杯/日以下 2-3杯/日 4杯/日以上	Reference 0.70 (0.29-1.72) 0.37 (0.15-0.93) 0.34 (0.13-0.88)	age, BMI, smoking status, alcohol drinking, physical activity, total fluid intake and presence of co-morbidity.

表2 PubMedを用いた食品群、エネルギー及び栄養素の摂取量と尿失禁リスクとの関連についての文献レビュー

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Townsend	アメリカ	65,168名	37-79歳	女性	柑橘系果物	Quintile 1 Quintile 2 Quintile 3 Quintile 4 Quintile 5	Reference 0.99 (0.90-1.08) 0.91 (0.79-1.05) 1.00 (0.91-1.11) 0.91 (0.81-1.02)	age, total energy intake, BMI, parity, cigarette smoking, race, physical activity, total caffeine intake, and diabetes.
Ge	中国	3,058名	20-96歳	女性	たんぱく質 (肉類, 魚介類)	毎日 3回/週以上 3回/週未満	Reference 1.24 (0.97-1.60) 1.27 (1.00-1.62)	age, labor pattern, education, overweight, income, smoke often, physical exercise frequency, frequency of dietary fiber intake, age of menarche, menstrual status, no married, pregnancy history, abortion times, parity, age of first delivery, kegel exercises after delivery, chronic pelvic pain, respiratory disease, digestive disease, renal disease, cardiovascular disease, nervous system disease, osteoarticular disease, hyperlipemia, diabetes, history of pelvic surgery, gynecological disease, constipation, fecal incontinence.
Hannestad	ノルウェー	27,936名	20歳以上	女性	アルコール	0-2杯/2週 3杯/2週	Reference 1.1 (0.9-1.2)	age, BMI and smoking., tea, coffee, alcohol.
Lee	日本	300名	40-75歳	女性	アルコール	0g/日 0.1-32g/日 32g/日超	Reference 1.07 (0.56-2.04) 0.79 (0.18-3.40)	age, BMI, smoking status, education, comorbidity and energy intake.

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Townsend	アメリカ	65,167 名	37-79 歳	女性	水分	1.1 L/日	Reference 1.03 (0.98-1.08) 1.03 (0.98-1.08) 1.06 (1.00-1.11) 1.04 (0.98-1.09)	age, cohort, BMI parity, cigarette smoking, race, physical activity, caffeine intake.
						1.6 L/日		
						2.0 L/日		
						2.4 L/日		
						2.9 L/日		
Ge	中国	3,058 名	20-96 歳	女性	水分	900 ml/日未満	1.53 (1.02-2.31) 1.33 (0.86-2.04) Reference	age, labor pattern, education, overweight, income, smoke often, physical exercise frequency, frequency of dietary fiber intake, age of menarche, menstrual status, no married, pregnancy history, abortion times, parity, age of first delivery, kegel exercises after delivery, chronic pelvic pain, respiratory disease, digestive disease, renal disease, cardiovascular disease, nervous system disease, osteoarticular disease, hyperlipemia, diabetes, history of pelvic surgery, gynecological disease, constipation, fecal incontinence.
						1000-1999ml/日		
						2000ml/日以上		

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	エネルギー	840 kcal/日 1,171 kcal/日 1,494 kcal/日 1,860 kcal/日 2,453 kcal/日	Reference 1.28 (0.67-2.44) 1.40 (0.65-3.03) 1.30 (0.65-2.63) 2.86 (1.56-5.23)	age, race/ethnicity, waist circumference, ever giving birth vaginally, menopausal/hormone-use status, use of antispasmodic or anticholinergic medication, total energy intake, and history of cardiac disease, diabetes, asthma, urinary tract infection, or arthritis/rheumatism. Models for saturated fat, monounsaturated fat, and polyunsaturated fat additionally adjusted for the other types of fat, and models for SFA:PUFA ratio additionally adjusted for monounsaturated fat.

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	飽和脂肪酸 (SFA)	16.5 g/日	Reference 0.60 (0.29-1.22) 0.96 (0.37-2.49) 0.90 (0.37-2.20) 1.63 (0.65-4.09)	age, race/ethnicity, waist circumference, ever giving birth vaginally, menopausal/hormone-use status, use of antispasmodic or anticholinergic medication, total energy intake, and history of cardiac disease, diabetes, asthma, urinary tract infection, or arthritis/rheumatism. Models for saturated fat, monounsaturated fat, and polyunsaturated fat additionally adjusted for the other types of fat, and models for SFA:PUFA ratio additionally adjusted for monounsaturated fat.
						21.2 g/日		
						24.6 g/日		
						27.8 g/日		
						33.0 g/日		
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	一価不飽和脂肪酸 (MUFA)	20.3 g/日	Reference 0.73 (0.33-1.62) 0.70 (0.27-1.77) 0.63 (0.23-1.72) 0.61 (0.20-1.82)	age, race/ethnicity, waist circumference, ever giving birth vaginally, menopausal/hormone-use status, use of antispasmodic or anticholinergic medication, total energy intake, and history of cardiac disease, diabetes, asthma, urinary tract infection, or arthritis/rheumatism. Models for saturated fat, monounsaturated fat, and polyunsaturated fat additionally adjusted for the other types of fat, and models for SFA:PUFA ratio additionally adjusted for monounsaturated fat.
						25.6 g/日		
						29.6 g/日		
						33.5 g/日		
						39.8 g/日		

著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	多価不飽和脂肪酸 (PUFA)	7.7 g/日	Reference 0.58 (0.30-1.10) 0.68 (0.35-1.34) 0.66 (0.34-1.34) 0.57 (0.27-1.17)	age, race/ethnicity, waist circumference, ever giving birth vaginally, menopausal/hormone-use status, use of antispasmodic or anticholinergic medication, total energy intake, and history of cardiac disease, diabetes, asthma, urinary tract infection, or arthritis/rheumatism. Models for saturated fat, monounsaturated fat, and polyunsaturated fat additionally adjusted for the other types of fat, and models for SFA:PUFA ratio additionally adjusted for monounsaturated fat.
						10.6 g/日		
						12.8 g/日		
						15.3 g/日		
						19.8 g/日		
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	SFA/PUFA 比	0.5-1.4	Reference 1.84 (0.89-3.80) 2.13 (0.97-4.68) 1.93 (0.99-3.76) 2.48 (1.22-5.06)	age, race/ethnicity, waist circumference, ever giving birth vaginally, menopausal/hormone-use status, use of antispasmodic or anticholinergic medication, total energy intake, and history of cardiac disease, diabetes, asthma, urinary tract infection, or arthritis/rheumatism. Models for saturated fat, monounsaturated fat, and polyunsaturated fat additionally adjusted for the other types of fat, and models for SFA:PUFA ratio additionally adjusted for monounsaturated fat.
						1.4-1.7		
						1.7-2.0		
						2.0-2.6		
						2.6-7.5		



著者	国	対象人数	年齢	性別	因子	摂取量	結果	交絡因子
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	ビタミン A	3,615 IU/日 5,583 IU/日 8,098 IU/日 12,917 IU/日	Reference 0.92 (0.51-1.68) 1.01 (0.59-1.75) 0.91 (0.48-1.72)	age, race/ethnicity; waist circumference; total energy intake; use of antispasmodic or anticholinergic medication; and history of arthritis/rheumatism, asthma, or cardiac disease, menopausal status, ever giving birth vaginally, history of UTI, and dietary intake ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids.
Maserejian	アメリカ	2,060 名	30-79 歳	女性	ルチン	492 ug/日 1,095 ug/日 2,189 ug/日 5,525 ug/日	Reference 0.57 (0.30-1.09) 1.00 (0.50-2.00) 0.95 (0.48-1.87)	age, race/ethnicity; waist circumference; total energy intake; use of antispasmodic or anticholinergic medication; and history of arthritis/rheumatism, asthma, or cardiac disease, menopausal status, ever giving birth vaginally, history of UTI, and dietary intake ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids.

## < 考 察 >

第 1 章では、コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁との関連について文献レビューを行い、10 報の原著論文が抽出された。コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取については、正の関連を報告する論文 4 報、負の関連を報告する論文 2 報、関連がないことを報告する論文 4 報であり、一致したコンセンサスが得られていない。なお、コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁との関連についての原著論文数が少なく、研究間での方法のばらつきや対象地域の偏りがあった。また、我が国においては、Hirayama らが、日本人を対象にした研究を実施しているものの、対象集団が 1,000 名未満の小さいサンプルサイズによる検討であるため、外的妥当性の観点から課題が残る。このことから、現時点において、結果を統合し解釈することは困難であるため、メタ解析を実施しなかった。

このような現状であるにも関わらず、尿失禁を含む泌尿器系疾患においては、コーヒーなどのカフェイン入り飲料の摂取制限を推奨する治療ガイドラインも存在している<sup>23</sup>。

従って、コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁との関連について、一致したコンセンサスが得られていないこと、現在までに報告されている、日本人を対象集団とした原著論文は数報しか存在しないことから、我が国において、コーヒー摂取と尿失禁との関連を評価した質の高いエビデンスが必要であると考えられる。

## 第2章

### 年齢階級別の平均余命の性差からみた尿失禁リスクに関する

#### 関連研究の対象者の設定

第1章では、コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁との関連について、一致したコンセンサスが得られていないため、この分野において、質の高いエビデンスが必要であると考えられた。一方、現在までに報告されている原著論文は数報しか存在せず、我が国において、どのような対象集団に焦点を当て、今後の検討を進めるべきかの判断材料がない。

そこで第2章では、ベイズ型 age-period-cohort (APC) 分析を用いて、年齢効果、時代効果及びコホート効果のそれぞれ独立した効果が将来も変化することなく継続すると仮定した社会における年齢階級別の予測死亡率を計算した上で、平均余命の予測値を算出することで<sup>24</sup>、将来の日本人における健康政策等のニーズを検討した。その結果に基づき、コーヒー摂取と尿失禁との関連を評価するための対象集団を決定することとした。

我が国において、毎年、国立社会保障・人口問題研究所から平均余命の予測値が報告されている<sup>30</sup>。この報告書では、コホート要因法を採用しているが、本章では、年齢効果、時代効果及びコホート効果を詳細に検討可能であるベイズ型 APC 分析を用いた。

なお、尿失禁は、QOL との関連が報告されているため、健康寿命を観察指標として用いることが望ましい。我が国における健康寿命の定義は「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」であるが、観察指標としてのイベントの評価が困難であること、健康寿命と平均余命が関連することから、本章では、平均余命の予測値を以て、健康政策等のニーズを評価することとした。

## < 方 法 >

### 死亡数と人口についての資料

人口動態統計を用いて<sup>27</sup>、我が国の1958年から2012年までの全死因及び主要死因別の性別年齢階級別死亡数を得た。また、国勢調査報告及び10月1日現在推計人口を用いて<sup>28,29</sup>、同年の性別年齢階級別人口を得た。国立社会保障・人口問題研究所が報告している性別年齢階級別将来推計人口を用いて<sup>30</sup>、2013年から2047年までの我が国の性別年齢階級別将来推計人口を得た。なお、本研究では、上記の既存資料を活用しつつ、検討を実施するため、1958年から2012年までの死亡数等の確報値を用いて、2013年から2047年までの平均余命を予測した。

## ベイズ型 APC 分析による平均余命の予測

ベイズ型 APC 分析を用いて、死亡率の推移に対する年齢効果、時代効果及びコホート効果のそれぞれ独立した効果を推計し、予測死亡率を算出した。平均余命の予測については、1958 年から 2012 年までの年齢効果、時代効果及びコホート効果をそれぞれ算出し、予測しようとしている 2013 年から 2047 年までの期間において、その効果に変化することなく継続すると仮定した社会における年齢階級別の予測死亡率を計算した上で、平均余命の予測値を算出した。ベイズフレームワークは、各効果を考慮した平均余命を予測し、特に、コホート効果を考慮することが可能な手法である<sup>31,32</sup>。ベイズモデルでは、事前分布として二項分布を仮定した（下記式（1））。

$$C_{ij} \sim \text{Binomial}(n_{ij}, \pi_{ij}) \quad (1)$$

$C_{ij}$  : 第  $j$  時点の第  $i$  年齢階級の死亡数

$\text{Binomial}(n_{ij}, \pi_{ij})$  : パラメータ  $n_{ij}$  と  $\pi_{ij}$  の二項分布

$n_{ij}$  : 第  $j$  時点の第  $i$  年齢階級の人口サイズ

$\pi_{ij}$  : 未知の死亡確率

次に、死亡確率のロジットについては、総平均効果、年齢効果、時代効果及びコホート効果の線形和とした（下記式（2））。

$$\eta_{ij} = \log \left[ \frac{\pi_{ij}}{1 - \pi_{ij}} \right] = \mu + A_i + P_j + C_k,$$

$$\begin{aligned} i &= 1, \dots, I; \\ j &= 1, \dots, J; \\ k &= 5 \cdot (I - i) + j \end{aligned} \quad (2)$$

- $\eta_{ij}$  : 死亡確率のロジット  
 $\mu$  : 総平均効果  
 $A_i$  : 第  $i$  年齢階級の年齢効果のパラメータ  
 $P_j$  : 第  $j$  時点の時代効果のパラメータ  
 $C_k$  : 第  $k$  コホートのコホート効果のパラメータ

年齢効果  $A$ 、時代効果  $P$  及びコホート効果  $C$  の各パラメータの推定値は、事前分布を尤度で更新するシミュレーションを通して、パラメータの推定値を収束し平滑化させた。なお、平滑化にはランダムウォークモデルを使用した（下式（3））。

$$A_i \sim \text{Normal} \left( A_{i-1}, \frac{1}{\kappa} \right), i = 2, \dots, I$$

$A_i$  及び  $\kappa \sim \text{Gamma}(a, b)$  に対する平たん事前分布 (3)

$\kappa$  は *Gibbs* サンプリングによるハイパーパラメータであり、年齢効果  $A$  の平滑化を決定している精度パラメータを示す。同様に時代効果  $P$ 、コホート効果  $C$  の精度パラメータとしてそれぞれ  $\lambda$ ,  $\nu$  を使用した (下式 (4), (5))。パラメータ  $A$ ,  $P$  及び  $C$  の事後分布の中央値と 95%信頼区間 (Confidence interval : CI) は、状態空間モデルのマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションによって算出した。

$$P_j \sim \text{Normal} \left( P_{j-1}, \frac{1}{\lambda} \right), j = 2, \dots, I$$

$P_j$  及び  $\lambda \sim \text{Gamma}(a, b)$  に対する平たん事前分布 (4)

$$C_k \sim \text{Normal} \left( C_{k-1}, \frac{1}{\nu} \right), k = 2, \dots, I$$

$C_k$  及び  $\nu \sim \text{Gamma}(a, b)$  に対する平たん事前分布 (5)

## 死亡数の将来予測

1958年から2012年までの確報値を用いた、2013-2017年及び2023-2027年、2033-2037年、2043-2047年のそれぞれの期間における性別年齢階級別（4歳以下から85歳以上）の死亡数の将来予測については、1958年から2012年までの年齢階級別死亡率の年次推移に対する年齢効果、時代効果及びコホート効果が現在の特徴から将来にわたり変化しないと仮定して、ベイズ型APCモデルを適用して実施した。統計解析には、Bayesian Age-Period-Cohort Modeling and Prediction（version 1.3.0.1）を使用した。

## 平均余命の将来予測

平均余命の将来予測は、2013-2017年及び2023-2027年、2033-2037年、2043-2047年のそれぞれの期間における5歳年齢階級別予測死亡数及び将来推計人口を用いて、Changらの方法<sup>33,34</sup>により簡略生命表を作成した（表3及び表4参照）。なお、簡略生命表の作成に必要な各年齢階級の係数については、一般的に参照値としてよく用いられている1980年の日本における完全生命表より算出した値を使用した<sup>35</sup>。なお、推定値は、中央値（95%CI）で示した。



## < 結 果 >

分析疫学研究として、我が国の 2008-2012 年の平均余命を用いて、2013-2017 年及び 2023-2027 年、2033-2037 年、2043-2047 年のそれぞれの期間における平均余命を予測した。4 歳以下における平均余命について、2008-2012 年では男性 79.86 年、女性 87.11 年（男女差 7.25 年）であったが、2013-2017 年では男性 79.18 年、女性 87.01 年（男女差 7.83 年）、2023-2027 年では男性 79.77 年、女性 86.82 年（男女差 7.05 年）、2033-2037 年では男性 80.58 歳、女性 87.04 歳（男女差 6.46 歳）、2043-2047 年では男性 81.58 年、女性 87.81 年（男女差 6.23 年）であった。2008-2012 年から 2043-2047 年までの期間に、平均余命は、一端短縮するものの男性 1.72 年、女性 0.70 年とそれぞれ延伸することが予測された。（表 3 及び表 4、表 5 参照）

また、全時点及び全年齢階級においても、女性の平均余命の予測値は、男性に比較して長いことが推察された。さらに、4 歳以下の年齢階級以外における予測値の性差について、2008-2012 年の確報値と 2043-2047 年の予測値を比較すると、4 歳以上から 60-64 歳までの年齢階級では、男女差が最大で 0.94 歳（4 歳以下）短縮するものの、65-69 歳から 85 歳以上の年齢階級では、その差が最大で 0.62 歳（85 歳以上）増大することが予測された。（表 5 参照）

表3 日本人男性における2008年から2047年までの平均余命の将来予測

年齢階級	2008-2012年	2013-2017年	2023-2027年	2033-2037年	2043-2047年
4歳以下	79.86	79.18 (76.26-82.37)	79.77 (75.58-83.99)	80.58 (75.25-85.91)	81.50 (75.62-87.58)
5-9歳	75.14	74.49 (71.65-77.60)	75.07 (71.01-79.19)	75.89 (70.77-81.10)	76.81 (71.13-82.75)
10-14歳	70.18	69.52 (66.70-72.63)	70.11 (66.06-74.21)	70.93 (65.83-76.13)	71.85 (66.19-77.78)
15-19歳	65.22	64.55 (61.73-67.65)	65.14 (61.10-69.23)	65.95 (60.87-71.14)	66.88 (61.24-72.79)
20-24歳	60.32	59.63 (56.83-62.71)	60.20 (56.19-64.28)	61.01 (55.97-66.18)	61.94 (56.35-67.83)
25-29歳	55.49	54.74 (51.97-57.80)	55.28 (51.31-59.33)	56.09 (51.09-61.23)	57.02 (51.47-62.88)
30-34歳	50.66	49.86 (47.12-52.90)	50.37 (46.43-54.40)	51.16 (46.19-56.28)	52.09 (46.58-57.92)
35-39歳	45.84	45.01 (42.30-48.02)	45.48 (41.57-49.47)	46.24 (41.31-51.33)	47.16 (41.70-52.96)
40-44歳	41.06	40.20 (37.54-43.17)	40.63 (36.78-44.58)	41.35 (36.49-46.41)	42.25 (36.85-48.02)
45-49歳	36.36	35.48 (32.88-38.41)	35.86 (32.10-39.76)	36.52 (31.75-41.54)	37.38 (32.06-43.11)
50-54歳	31.76	30.89 (28.36-33.73)	31.22 (27.60-35.03)	31.81 (27.16-36.74)	32.59 (27.39-38.25)
55-59歳	27.33	26.46 (24.03-29.21)	26.76 (23.29-30.44)	27.25 (22.81-32.07)	27.93 (22.90-33.48)
60-64歳	23.12	22.24 (19.96-24.87)	22.49 (19.24-26.02)	22.92 (18.75-27.57)	23.47 (18.68-28.86)
65-69歳	19.12	18.28 (16.14-20.75)	18.49 (15.49-21.84)	18.84 (14.96-23.27)	19.24 (14.84-24.46)
70-74歳	15.36	14.55 (12.61-16.84)	14.80 (12.10-17.91)	15.08 (11.50-19.23)	15.38 (11.35-20.38)
75-79歳	11.91	11.21 (9.45-13.30)	11.56 (9.17-14.43)	11.76 (8.49-15.67)	11.98 (8.50-16.56)
80-84歳	8.97	8.52 (7.00-10.44)	8.79 (6.65-11.40)	9.11 (6.20-12.81)	9.17 (6.17-13.47)
85歳以上	6.72	6.73 (5.31-8.57)	6.82 (4.73-9.10)	7.25 (4.67-10.93)	7.18 (4.45-11.38)

2013 年から 2047 年までの平均余命の予測値は、中央値（95%CI）で示した。

2008 年から 2012 年までの平均余命の予測値は、死亡率から推定した。2013 年から 2047 年までの平均余命の予測値は、年齢コホートモデルによる死亡率の推定値から算出した。

表4 日本人女性における2008年から2047年までの平均余命の将来予測

年齢階級	2008-2012年	2013-2017年	2023-2027年	2033-2037年	2043-2047年
4歳以下	87.11	87.01 (82.59-91.55)	86.82 (81.34-93.67)	87.04 (80.45-96.93)	87.81 (79.91-98.52)
5-9歳	82.38	82.32 (78.04-86.76)	82.14 (76.83-88.87)	82.37 (75.99-92.10)	83.14 (75.51-93.68)
10-14歳	77.41	77.35 (73.09-81.79)	77.18 (71.88-83.89)	77.40 (71.04-87.12)	78.17 (70.57-88.70)
15-19歳	72.44	72.38 (68.12-76.8)	72.20 (66.91-78.90)	72.43 (66.08-82.13)	73.19 (65.62-83.71)
20-24歳	67.50	67.42 (63.18-71.84)	67.24 (61.98-73.93)	67.46 (61.15-77.15)	68.23 (60.69-78.73)
25-29歳	62.59	62.49 (58.28-66.89)	62.29 (57.06-68.97)	62.52 (56.24-72.18)	63.29 (55.78-73.75)
30-34歳	57.69	57.57 (53.39-61.95)	57.36 (52.15-64.01)	57.57 (51.33-67.22)	58.35 (50.88-68.79)
35-39歳	52.81	52.67 (48.52-57.03)	52.45 (47.28-59.07)	52.64 (46.44-62.26)	53.41 (46.00-63.83)
40-44歳	47.95	47.80 (43.68-52.12)	47.57 (42.46-54.16)	47.74 (41.60-57.32)	48.49 (41.14-58.87)
45-49歳	43.14	42.98 (38.91-47.26)	42.74 (37.70-49.28)	42.89 (36.82-52.42)	43.62 (36.34-53.95)
50-54歳	38.41	38.22 (34.21-42.45)	37.97 (33.05-44.46)	38.11 (32.15-47.57)	38.79 (31.63-49.06)
55-59歳	33.76	33.56 (29.63-37.72)	33.30 (28.49-39.70)	33.43 (27.61-42.77)	34.05 (27.06-44.25)
60-64歳	29.20	28.99 (25.17-33.05)	28.72 (24.05-35.01)	28.84 (23.21-38.05)	29.42 (22.65-39.49)
65-69歳	24.73	24.57 (20.89-28.52)	24.28 (19.81-30.44)	24.36 (18.94-33.43)	24.93 (18.43-34.83)
70-74歳	20.40	20.32 (16.81-24.16)	20.08 (15.87-26.06)	20.06 (14.98-28.96)	20.65 (14.51-30.33)
75-79歳	16.29	16.42 (13.06-20.16)	16.19 (12.34-22.01)	16.14 (11.36-24.79)	16.66 (10.97-26.12)
80-84歳	12.58	13.06 (9.96-16.69)	12.82 (9.28-18.45)	12.76 (8.38-21.24)	13.22 (7.93-22.38)
85歳以上	9.50	10.59 (7.54-14.17)	10.29 (7.03-15.81)	10.35 (6.30-18.48)	10.58 (5.65-19.52)

2013 年から 2047 年までの平均余命の予測値は、中央値（95%CI）で示した。

2008 年から 2012 年までの平均余命の予測値は、死亡率から推定した。2013 年から 2047 年までの平均余命の予測値は、年齢コホートモデルによる死亡率の推定値から算出した。

表5 日本人における2008-2012年の平均余命を用いた2013年から2047年までの平均余命の予測値の性差

年齢階級	2008-2012年	2013-2017年	2023-2027年	2033-2037年	2043-2047年
4歳以下	7.24	7.83	7.05	6.46	6.30
5-9歳	7.24	7.83	7.07	6.48	6.32
10-14歳	7.24	7.83	7.07	6.47	6.32
15-19歳	7.23	7.82	7.06	6.47	6.32
20-24歳	7.18	7.79	7.04	6.45	6.29
25-29歳	7.10	7.74	7.01	6.43	6.27
30-34歳	7.03	7.71	6.99	6.42	6.26
35-39歳	6.96	7.67	6.97	6.41	6.25
40-44歳	6.89	7.60	6.94	6.39	6.25
45-49歳	6.79	7.50	6.88	6.36	6.24
50-54歳	6.64	7.33	6.76	6.30	6.20
55-59歳	6.42	7.10	6.54	6.18	6.12
60-64歳	6.08	6.75	6.23	5.92	5.96
65-69歳	5.61	6.29	5.80	5.52	5.69
70-74歳	5.03	5.78	5.28	4.98	5.28
75-79歳	4.39	5.21	4.63	4.38	4.68
80-84歳	3.61	4.54	4.03	3.65	4.05
85歳以上	2.78	3.86	3.47	3.09	3.40

平均余命の予測値の性差は、表3及び表4の中央値を用いて下記の式にて算出した。

平均余命の予測値の性差 = 女性の平均余命の予測値 - 男性の平均余命の予測値

## < 考 察 >

第 2 章では、我が国における平均余命の将来予測を行った。2008-2012 年の確報値と 2043-2047 年の予測値を比較すると、男性では 0.02-1.67 歳程度（最小値 70-74 歳，最大値 5-9 歳及び 10-14 歳），女性では 0.20-1.08 歳程度（最小値 65-69 歳，最大値 85 歳以上）の増加が見込まれ，男女ともに平均余命が延伸することが推察された<sup>24</sup>。社会医学的な観点から，寿命は，医学の発展，医療サービスの向上，食生活の改善，生活環境と労働環境の改善，及び教育水準の向上等の社会的要因により延伸することが報告されている<sup>36-38</sup>。これらの結果を踏まえ，男女に限らず健康政策等の充実を図り，国民の健康寿命延伸に資する取組を普及・啓発することは重要である。

一方，この将来予測において，全時点及び全年齢階級においても，男性に比較して，女性の平均余命が長いことが予測された。また，65-69 歳から 85 歳以上の年齢階級においては，男性に比較して，女性の平均余命の延伸が想定されたため，性差のさらなる広がりが懸念された。また，平均余命の延伸に伴い，健康寿命が推移することが想定される。従って，日本人女性に対して健康寿命を延伸させる取組を積極的に行っていくことが重要であると考えられる。

一方，我が国において，毎年，国立社会保障・人口問題研究所から日本の将来推計人口が報告されている<sup>30</sup>。この報告書における平均余命の算出には，コホート要因法を用いており，本章で用いたベイズ型 APC 分析とは異なる。この方法は，年齢階級別人口に生ずる変化を死亡，出生，及び人口移動の要因に分けて計算する方法である。

この日本の将来推計人口では，我が国における平均余命は短縮することなく，男女ともに一貫して延伸する推定値を示している<sup>30</sup>。なお，平均余命の性差については，我々の結果と同様に，今後，さらなる広がりを予測している。しかしながら，いずれの年齢階級に

においても、その性差は、6年未満に留まるとしており、我々の予測した結果よりも性差は短いとしている。

また、平成22年及び平成28年国民生活基礎調査において、40歳以降の年齢階級から尿失禁の有訴者の割合が高いことが観察されていることが報告されている。以上の結果を踏まえると、我が国におけるコーヒー摂取と尿失禁の評価に当たっては、中年期女性を対象集団に設定し、健康に対するその影響を評価していくこととした。



## 第3章

### 中年期女性における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクとの関連

第1章では、文献レビューにより、コーヒー、カフェイン及びカフェイン入り飲料の摂取と尿失禁との関連について評価した原著論文を整理し、我が国におけるコーヒー摂取と尿失禁との関連を評価した質の高いエビデンスが必要であることが推察された。

また、第2章では、我が国における平均余命の将来予測から、女性における健康増進やQOLの維持・向上に資する政策等のニーズが拡大することが予測された。

我々の暮らしにおいて、QOLの低下を招く恐れのある要因として活動制限や参加制約が挙げられる<sup>39</sup>。この活動制限は、低栄養のリスクとなる可能性が報告されている<sup>40</sup>。過去の研究において、尿失禁は、活動制限や参加制約を招くことにより、有訴者及び、その家族のQOLを低下させることが報告されている<sup>41,42</sup>。また、尿失禁の有訴者は、女性に多く、中年期以降に増加することが報告されている<sup>43</sup>。

そこで第3章では、女性3世代研究データベースを用いて、中年期女性における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクとの関連を検討した<sup>25</sup>。

## < 方 法 >

### 女性 3 世代研究の概要<sup>44</sup>

女性 3 世代研究の参加者は、85 施設の管理栄養士・栄養士養成施設に在籍する学生及びその母親、祖母である。調査期間は、2011 年 4 月及び 5 月に北日本及び西日本の管理栄養士・栄養士養成施設、2012 年 4 月及び 5 月に東日本の管理栄養士・栄養士養成施設に質問紙法による横断調査を実施した。共同研究者である管理栄養士・栄養士養成施設の教員が 2011 年または 2012 年 4 月に総計 7,016 名の学生に対して、研究目的やその概要について説明し、自記式食事調査票と自記式生活習慣質問票を配布した。その際、共同研究者から学生に対して、学生の母親及び祖母へ 2 つの質問を直接手渡し、口頭にて研究目的やその概要を説明し、協力が得られる場合、母親及び祖母から回答済みの質問票を回収するように依頼し、参加者を募った。最終的には、4,933 名の学生世代、4,044 名の母親世代及び 2,332 名の祖母世代からの回答が得られ、このうち母親世代のデータベースを検討に用いた。

## 解析対象者の除外基準

本研究では、母親世代から、レスポンス率の低い施設からの参加者 (n = 2)、2011 年度の参加者であって、東日本に住居していた者 (n = 63)、40 歳未満の者 (n = 53) または 60 歳以上の者 (n = 44)、推定エネルギー摂取量が日本人の食事摂取基準 2015 年版における推定エネルギー必要量に比較して 50%未満の者 (n = 26) または 150%以上の者 (n = 53)<sup>45</sup>、過去 1 年間に食習慣を変更したと申告した者 (n = 347)、過去 1 年間に妊娠または出産を経験した者 (n = 13)、糖尿病の罹患者 (n = 41)<sup>46-49</sup>、心血管疾患の罹患者 (n = 10)、脳血管疾患の罹患者 (n = 11)、慢性腎臓病の罹患者 (n = 10)、抗がん薬の服用者 (n = 8)、膀胱炎の罹患者 (n = 4)、泌尿器系の手術経験のある者 (n = 4)、その他の多変量解析に用いる変数に欠損があった者 (n = 42) を除外した。従って、対象者は 40-59 歳日本人中年期女性 3,313 名となった。

## 食事歴調査法による習慣的なコーヒー摂取量の推定

これまでに妥当性が検討されている自記式食事歴調査法 (diet history questionnaire : DHQ) を用いて<sup>50-52</sup>, 過去 1 ヶ月間における食習慣を評価した。DHQ は, 日本において, 一般的に摂取されている食品について, その摂取頻度とポーションサイズ, 食行動, 調理法に対する質問からなる構造的質問票である。1 日あたりの 151 品目の食品摂取量, 及び日本標準食品成分表を用いたエネルギー摂取量, 栄養素摂取量を推定することが可能である<sup>53</sup>。DHQ では, コーヒーが単一の項目として評価されていることから, 飲料としての 1 日あたりの摂取量を推定することが可能である。しかしながら, コーヒーの種類等を特定することができない。また, コーヒー及び緑茶, 紅茶, 栄養ドリンク, チョコレート類等の 1 日あたりの摂取量からカフェイン摂取量を推定した。

しかしながら, 食事調査法を用いた栄養素及び食品摂取量の推定には, 測定誤差が生じることが知られている<sup>45,54</sup>。DHQ においても, エネルギー調整を行い, 自記式調査に係る申告誤差の影響を最小化することが過去の妥当性研究において推奨されている<sup>50,51</sup>。本研究では, 密度法 (g/1,000 kcal) を用いて, エネルギー調整を行った<sup>54</sup>。なお, 92 名の 31-69 歳を対象にした DHQ の妥当性研究において, DHQ と 16 日間の食事記録法 (dietary record : DR) を比較し, それぞれの 1 日あたりのコーヒー摂取量の推定値 (四分位範囲) は, DHQ が 259.3 (90.0-543.8) g/10 MJ, DR が 261.1 (118.0-387.8) g/10 MJ であった<sup>50</sup>。なお, DHQ と DR とのスピアマンの順位相関係数は, 0.75 であった。

## EPINCONT 質問票による尿失禁の評価

尿失禁の判断基準としては、Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag (EPINCONT) 質問票を用いた<sup>55</sup>。EPINCONT 質問票の妥当性については、その対象者が諸外国ではあるものの過去に確立されている<sup>56</sup>。尿失禁では、「過去 12 ヶ月間において尿もれを経験したか」の質問に対して、「あり」と回答した者を尿失禁と定義する。同質問票において、ストレス性尿失禁は、くしゃみや笑ったとき、または重いものを持ち上げたときに尿もれが起こると申告した者と定義している。また、切迫性失禁は、突然強い尿意が現れ、尿もれが起こると申告した者と定義している。なお、ストレス性及び切迫性尿失禁の両方に該当する者については、混合性失禁と定義している。

## 質問紙法による生活習慣の評価

生活習慣に関する変数は、生活習慣質問票から得た。出産回数（離散変数）、婚姻状況（独身、既婚、死別、離婚）、就労状況（未就労、アルバイト・パート、フルタイム）、独居、閉経の有無、喫煙状況（非喫煙、喫煙、過去喫煙）、栄養補助食品の利用、減量への取組、脂質異常症または高血圧症、喘息、慢性リウマチ症、うつ病、神経症、便秘症の既往歴、子宮摘出手術の経験について評価した。うつ病の診断には、Center for Epidemiological Studies Depression Scale を用いて<sup>57,58</sup>、その得点が16点以上である者を疾病ありと定義した。便秘症の診断には、Rome I 診断基準を用いた<sup>59</sup>。また、最終学歴（中学校、高等学校、短期大学、大学、不明）については、学生世代の生活習慣質問票から情報を得た。身長及び体重は自己申告値を用いた。この自己申告値と実測値との間には、性別や年齢による系統誤差が報告されており、自己申告値を以て、個人の肥満度等を判断することには不向きである。しかしながら、自己申告の身長及び体重の妥当性研究においては、集団内において、実測値と自己申告値との順序性について、大きな影響はないとされている<sup>60</sup>。従って、本横断調査における仮説の検証において、身長及び体重の誤差は大きな支障をきたすことはないと考えられる。そのため、身長（m）及び体重（kg）については、DHQ から自己申告値の情報をを用いた。なお、BMI については下記の式（6）により算出した。

$$\cdot \text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)} / \text{身長 (m)}^2 \quad (6)$$

身体活動量（Metabolic equivalents (METS) /日）は生活習慣質問紙票を用いて、自己申告による活動時間（歩いた時間、自転車に乗っていた時間、立っていた時間、走った時間、高強度の運動を行った時間）及び睡眠時間の情報をから算出した。具体的には、24 時間か

ら活動時間及び睡眠時間を差し引いた残差時間を座っていた時間とみなし、身体活動量を算出した。なお、代謝当量値は、それぞれの活動に応じて、歩行（3.5）、自転車（7.5）、立位（3.2）走行（7.0）、高強度の運動（8.0）、睡眠（1.0）、座位（1.3）と設定した<sup>61</sup>。

## 統計解析

連続変数及び離散変数は平均値 ± 標準偏差 (standard deviations : SD), カテゴリー変数はその比率で示した。また, 尿失禁の有無による 2 群間における差または分布の比較については, 連続変数及び離散変数は対応のない t 検定, カテゴリー変数は  $\chi^2$  検定を用いた。

統計解析のため, 対象者は, コーヒーの摂取量により五分位化した。その後, その摂取量が最も少ない群を基準とした尿失禁のオッズ比 (odds ratio : OR) (95%CI) を算出した。また, 多変量調整済み OR を算出するための交絡因子の決定については, 尿失禁の有無による 2 群間における差または分布を比較した際, 統計的有意差あり ( $P < 0.05$ ) と判断された変数をロジスティック回帰分析へ強制投入することとした。この調査における交絡因子として, 年齢及び BMI, 出産回数, 喫煙習慣, 減量への取組, 栄養補助食品の利用, 脂質異常症または高血圧症, うつ病, 便秘症の既往歴を調整した。なお, 身体活動量及びアルコール摂取量, 水分摂取量, 婚姻状況, 就労状況, 最終学歴, 独居, 閉経の有無, 喘息または慢性リウマチ症, 神経症の既往, 子宮摘出手術の経験については, 尿失禁の有無への影響が観察されなかった ( $P \geq 0.05$ )。コーヒーの摂取量についての傾向性検定では, 対象者のそれぞれの摂取量を五分位の各群における中央値に置換することで, カテゴリー変数を連続変数とみなして評価を行った。統計解析には, IBM SPSS Statistics ソフトウェア (version 22.0, 日本アイ・ビー・エム株式会社) を用い,  $P$  値は両側検定とし, 5%未満を統計的有意差ありとみなした。



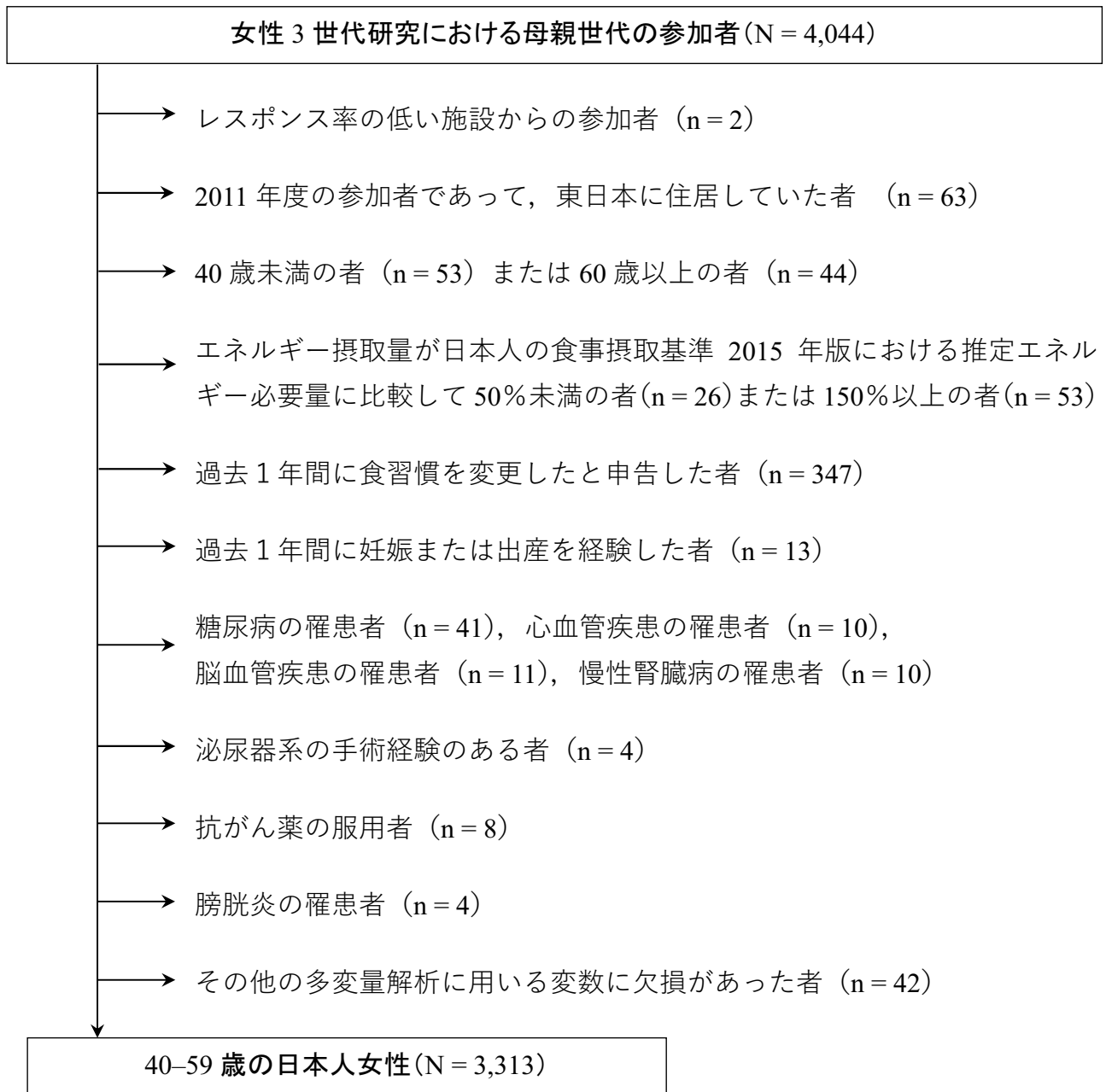


図1 女性3世代研究データベースにおける母親世代を用いた対象者の抽出

## < 結果 >

横断調査における尿失禁の有訴者は、1,145名（35%）であり、尿失禁の有訴者を urinary incontinence（UI）群、該当しない者を Non-UI 群と分類した。すべての対象者におけるストレス性尿失禁、切迫性尿失禁及び混合性尿失禁の有訴者の割合は、それぞれ 25%、2% 及び 6%であった。

また、3,313名における対象者特性として、年齢は  $47.8 \pm 3.7$  歳であり、BMI は  $21.9 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> であった。国民健康・栄養調査における 1,601名の 40-69歳女性の BMI は、 $22.7 \pm 3.6$  kg/m<sup>2</sup> であり<sup>62</sup>、対象者との BMI の分布は、大きく異なるものではない。飲料としてのコーヒーの摂取量は、173.2 g / 1,000 kcal（1日摂取量 308.4 g）であった。なお、DHQ を用いたコーヒーの摂取量の推定では、その種類等を特定することができない。カフェインの摂取については、総量 232.5 mg / 1,000kcal（1日摂取量 413.8 mg）、コーヒーからの摂取量 121.1mg / 1,000kcal（1日摂取量 215.6 mg）であった。（表 6 参照）なお、コーヒーの摂取習慣のない者は、329名（1%）であった。Non-UI 群と比較して、UI 群では、有意に年齢や BMI が高く、出産回数や喫煙者、栄養補助食品の利用者、減量へ取り組む者、脂質異常症、高血圧症、うつ病、便秘の既往歴を有する者が多かった。（表 6-8 参照）

コーヒーの摂取量は、尿失禁と有意に関連しなかった。第 1 及び第 2、第 3、第 4、第 5 の五分位における多変量調整済み OR（95%CI）は、1.00（基準）及び 0.90（0.71-1.14）、0.91（0.72-1.16）、0.95（0.75-1.21）、1.08（0.85-1.37）であった（ $P$  for trend = 0.35）。また、コーヒー摂取と各種尿失禁との間にも有意な関連はみられなかった。（表 9 参照）

一方、カフェイン摂取量も、尿失禁と有意に関連しなかった。第 1 及び第 2、第 3、第 4、第 5 の五分位における多変量調整済み OR は、1.00（基準）及び 0.90（0.71-1.13）、0.86（0.68-1.09）、1.04（0.82-1.31）、0.84（0.66-1.06）であった（ $P$  for trend = 0.36）。また、カ

フェイン摂取量と各種尿失禁との間にも有意な関連はみられなかった。(表 10 参照) その上, 第 1 の五分位を基準として, 上位 90 パーセンタイルの分布に属する者 (中央値カフェイン摂取量 492.7 mg / 1,000 kcal), 上位 95 パーセンタイルの分布に属する者 (カフェイン摂取量中央値 592.6 mg / 1,000 kcal) の多変量調整済み OR は, それぞれ 1.20 (0.90-1.60), 1.22 (0.84-1.77) であった。

表 6 40–59 歳の日本人女性 3,313 名における対象者特性（連続変数及び離散変数）

	すべての対象者 (N = 3,313)	UI (n = 1,145)	Non-UI (n = 2,168)	P 値
年齢 (歳)	47.8 ± 3.7	48.3 ± 3.6	47.5 ± 3.8	<0.001
身長 (cm)	157.2 ± 5.1	157.0 ± 5.0	157.3 ± 5.1	0.058
体重 (kg)	54.2 ± 7.9	56.0 ± 8.7	53.3 ± 7.3	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 3.0	22.7 ± 3.3	21.5 ± 2.8	<0.001
身体活動量 (METS/day)	40.8 ± 5.5	40.8 ± 5.3	40.8 ± 5.6	0.85
出産回数	2.4 ± 0.8	2.5 ± 0.8	2.4 ± 0.7	<0.001
推定エネルギー摂取量 (kcal/day)	1,823 ± 449	1,863 ± 448	1,802 ± 449	<0.001
コーヒー摂取量 (g/1,000 kcal)	173.2 ± 162.3	172.2 ± 156.7	173.8 ± 165.2	0.80
緑茶摂取量 (g/1,000 kcal)	257.3 ± 223.0	253.6 ± 218.7	259.3 ± 225.2	0.49
アルコール摂取量 (g/1,000 kcal)	2.6 ± 5.7	2.4 ± 5.3	2.6 ± 5.8	0.32
水分摂取量 (g/1,000 kcal) *	1,184 ± 380	1,191 ± 364	1,180 ± 389	0.46
カフェイン摂取量 (mg/1,000 kcal)	232.5 ± 141.9	230.4 ± 132.5	233.7 ± 146.6	0.52
コーヒー (mg/1,000 kcal)	121.1 ± 113.4	120.4 ± 109.5	121.5 ± 115.5	0.80
緑茶 (mg/1,000 kcal)	100.1 ± 86.7	98.6 ± 85.1	100.9 ± 87.6	0.49
紅茶 (mg/1,000 kcal)	7.6 ± 19.2	7.6 ± 18.2	7.6 ± 19.7	0.99
チョコレート (mg/1,000 kcal)	1.7 ± 2.1	1.6 ± 1.9	1.7 ± 2.2	0.13

尿失禁の評価には、EPINCONT 質問票を用いた<sup>55</sup>。

連続変数及び離散変数は、平均値 ± 標準偏差で示し、UI 群と Non-UI 群との比較には対応のない t 検定を用いた。

\* 水分摂取量は、食品及び飲料由来の水分摂取量の総量と定義した。

カフェイン摂取量は、次の食品の摂取量から推定した：コーヒー、緑茶、紅茶、コーラ及びスポーツ飲料、ホットチョコレート、ダイエットソーダ、チョコレート類。

UI ; urinary incontinence, BMI ; body mass index, METS ; Metabolic equivalents.

表7 40-59歳の日本人女性3,313名における対象者特性（カテゴリー変数）

	すべての対象者 (N = 3,313)	UI (n = 1,145)	Non-UI (n = 2,168)	P 値
喫煙習慣, n (%)				
喫煙	238 (7.2)	69 (6.0)	169 (7.8)	0.003
過去喫煙	260 (7.8)	112 (9.8)	148 (6.8)	
非喫煙	2,815 (85.0)	964 (84.2)	1,851 (85.4)	
婚姻状況, n (%)				
独身	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0.21
既婚	3,057 (92.3)	1,069 (93.4)	1,988 (91.7)	
死別	67 (2.0)	23 (2.0)	44 (2.0)	
離婚	187 (5.6)	53 (4.6)	134 (6.2)	
就労状況, n (%)				
就労なし	622 (18.8)	236 (20.6)	386 (17.8)	0.13
アルバイト・パート	1,494 (45.1)	498 (43.5)	996 (45.9)	
フルタイム	1,197 (36.1)	411 (35.9)	786 (36.3)	
最終学歴, n (%)				
中学校	32 (1.0)	7 (0.6)	25 (1.2)	0.10
高等学校	1,487 (44.9)	498 (43.5)	989 (45.6)	
短期大学・専門学校	1,213 (36.6)	424 (37.0)	789 (36.4)	
大学	472 (14.2)	183 (16.0)	289 (13.3)	
不明	109 (3.3)	33 (2.9)	76 (3.5)	

尿失禁の評価には、EPINCONT 質問票を用いた<sup>55</sup>。

カテゴリー変数は、各群における割合を示し、UI群と Non-UI群との比較には $\chi^2$ 検定を用いた。

UI；urinary incontinence.

表 8 40–59 歳の日本人女性 3,313 名における対象者特性（カテゴリー変数）（続き）

	すべての対象者 (N = 3,313)	UI (n = 1,145)	Non-UI (n = 2,168)	P 値
独居, n (%)	29 (0.9)	12 (1.0)	17 (0.8)	0.44
栄養補助食品の利用, n (%)	848 (25.6)	340 (29.7)	508 (23.4)	<0.001
減量への取組, n (%)	115 (3.5)	50 (4.4)	65 (3.0)	0.041
閉経あり, n (%)	699 (21.1)	246 (21.5)	453 (20.9)	0.69
脂質異常症の既往, n (%)	210 (6.3)	91 (7.9)	119 (5.5)	0.006
高血圧症の既往, n (%)	175 (5.3)	74 (6.5)	101 (4.7)	0.027
喘息の既往, n (%)	111 (3.4)	50 (4.4)	61 (2.8)	0.018
慢性リウマチ症の既往, n (%)	20 (0.6)	6 (0.5)	14 (0.6)	0.67
子宮摘出手術の経験あり, n (%)	176 (5.3)	57 (5.0)	119 (5.5)	0.63
うつ病†, n (%)	885 (26.7)	339 (29.6)	546 (25.2)	0.006
神経症, n (%)	14 (0.4)	6 (0.5)	8 (0.4)	0.51
便秘症‡, n (%)	322 (9.7)	129 (11.3)	193 (8.9)	0.029

尿失禁の評価には、EPINCONT 質問票を用いた<sup>55</sup>。

カテゴリー変数は、各群における割合を示し、UI 群と Non-UI 群との比較には  $\chi^2$  検定を用いた。

† うつ病の評価には、Center for Epidemiologic Studies Depression scale を用いて<sup>57,58</sup>、その得点が 16 点以上をうつ病と定義した。

‡ 便秘症の評価には、Roma I 診断基準を用いて<sup>59</sup>、その得点が 2 点以上を便秘症と定義した。

その他の疾患については、自己申告を以って、疾患ありとみなした。

UI ; urinary incontinence.

表9 40-59歳の日本人女性3,313名における習慣的なコーヒー摂取と尿失禁リスクの関連

	Quintile 1 (n = 663)	Quintile 2 (n = 663)	Quintile 3 (n = 662)	Quintile 4 (n = 663)	Quintile 5 (n = 662)	P for trend
コーヒー摂取量の中央値 (g/1,000 kcal)	6.9	75.4	140.0	220.4	356.0	
尿失禁, n	234	227	225	227	232	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	0.96 (0.76-1.20)	0.94 (0.75-1.18)	0.96 (0.76-1.20)	0.99 (0.79-1.24)	1.00
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	0.90 (0.71-1.14)	0.91 (0.72-1.16)	0.95 (0.75-1.21)	1.08 (0.85-1.37)	0.35
ストレス性尿失禁, n	165	165	153	161	169	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	1.00 (0.78-1.28)	0.91 (0.71-1.17)	0.97 (0.75-1.24)	1.04 (0.81-1.33)	0.78
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	0.97 (0.75-1.25)	0.90 (0.69-1.17)	0.99 (0.76-1.27)	1.16 (0.89-1.50)	0.21
切迫性尿失禁, n	20	10	23	11	11	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	0.49 (0.23-1.06)	1.16 (0.63-2.13)	0.54 (0.26-1.14)	0.54 (0.26-1.14)	0.14
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	0.44 (0.20-0.96)	1.07 (0.57-1.99)	0.51 (0.24-1.07)	0.50 (0.23-1.06)	0.12
混合性尿失禁, n	42	39	36	43	47	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	0.92 (0.59-1.45)	0.85 (0.54-1.35)	1.03 (0.66-1.59)	1.13 (0.73-1.74)	0.40
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	0.89 (0.56-1.40)	0.80 (0.50-1.27)	1.01 (0.64-1.58)	1.16 (0.74-1.80)	0.34

コーヒー摂取量は、密度法により、エネルギー調整を行った<sup>54</sup>。

尿失禁の評価には、EPINCONT 質問票を用いた<sup>55</sup>。

\* 多変量調整オッズ比の算出では次の変数を交絡因子として調整した：年齢（連続変数）、BMI（連続変数）、出産回数（離散変数）、喫

煙状況（非喫煙，喫煙，過去喫煙），減量への取組（あり，なし），健康補助食品の利用（あり，なし），脂質異常症（あり，なし），高血  
圧症（あり，なし）うつ病（あり，なし）便秘症（あり，なし）喘息（あり，なし）

OR；odds ratio，BMI；body mass index.



表 10 40–59 歳の日本人女性 3,313 名における習慣的なカフェイン摂取と尿失禁リスクの関連

	Quintile 1 (n = 663)	Quintile 2 (n = 661)	Quintile 3 (n = 664)	Quintile 4 (n = 662)	Quintile 5 (n = 663)	P for trend
カフェイン摂取量の中央値 (mg/1,000 kcal)	91.0	155.0	204.9	268.2	396.9	
尿失禁, n	218	238	224	236	229	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	1.15 (0.92–1.44)	1.04 (0.83–1.31)	1.13 (0.90–1.42)	1.08 (0.86–1.35)	0.67
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	1.14 (0.90–1.44)	1.04 (0.82–1.32)	1.13 (0.89–1.43)	1.14 (0.90–1.45)	0.36
ストレス性尿失禁, n	149	171	160	174	159	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	1.20 (0.94–1.55)	1.10 (0.85–1.41)	1.23 (0.96–1.58)	1.09 (0.84–1.40)	0.66
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	1.20 (0.93–1.55)	1.10 (0.85–1.42)	1.24 (0.96–1.60)	1.15 (0.88–1.49)	0.38
切迫性尿失禁, n	19	11	17	11	17	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	0.57 (0.27–1.23)	0.89 (0.46–1.73)	0.57 (0.27–1.21)	0.89 (0.46–1.73)	0.89
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	0.54 (0.25–1.14)	0.86 (0.44–1.67)	0.56 (0.26–1.19)	0.89 (0.45–1.76)	0.92
混合性尿失禁, n	37	46	36	45	43	
OR (95% CI)	1.00 (Reference)	1.27 (0.81–1.98)	0.97 (0.61–1.56)	1.23 (0.79–1.93)	1.17 (0.75–1.85)	0.58
多変量調整済み OR* (95% CI)	1.00 (Reference)	1.27 (0.81–2.00)	0.98 (0.61–1.57)	1.20 (0.76–1.89)	1.22 (0.76–1.94)	0.55

カフェイン摂取量は、次の食品の摂取量から推定した：コーヒー、緑茶、紅茶、コーラ及びスポーツ飲料、ホットチョコレート、ダイエットソーダ、チョコレート類。

カフェイン摂取量は、密度法により、エネルギー調整を行った<sup>54</sup>。

尿失禁の評価には、EPINCONT 質問票を用いた<sup>55</sup>。

\* 多変量調整オッズ比の算出では次の変数を交絡因子として調整した：年齢（連続変数）、BMI（連続変数）、出産回数（離散変数）、喫煙状況（非喫煙、喫煙、過去喫煙）、減量への取組（あり、なし）、健康補助食品の利用（あり、なし）、脂質異常症（あり、なし）、高血圧症（あり、なし）うつ病（あり、なし）便秘症（あり、なし）喘息（あり、なし）

OR；odds ratio, BMI；body mass index.

## < 考 察 >

第3章では、女性3世代研究の母親世代のデータベースを用いて<sup>44</sup>、中年期日本人女性におけるコーヒー及びカフェインの摂取量と尿失禁のリスクとの関連を検討した<sup>25</sup>。その結果、コーヒー及びカフェイン摂取量のいずれも尿失禁のリスクとの関連はなかった。

今回の横断調査では、中年期女性の35%が尿失禁の有訴者であった。過去の簡易版インターナショナル・コンサベーション質問票を用いた横断調査では、中高年期女性における尿失禁の有訴者率が28%であった<sup>63</sup>。しかしながら、ショッピングモールにおける対面インタビュー方式の調査であったことから、申告誤差の影響を強く受けている可能性がある。一方、EPINCONT質問票を用いた諸外国の調査では、尿失禁の有訴者は、20歳以上のノルウェー女性では25%、30～90歳の米国女性では42%であった<sup>43,64</sup>。

カフェインの摂取量については、16日間の食事記録法を用いた研究において、30-69歳の健康な120名の日本人女性のカフェインの推定平均摂取量は256.2 mg/日であった<sup>6</sup>。また、DHQを使用した他の研究においては、日本人女性（平均年齢66.6歳）におけるカフェインの推定平均摂取量が358.7 mg/日であったと報告している<sup>65</sup>。一方、諸外国の観察研究では、24時間思い出し法及び食事記録法を用いたカフェインの推定平均摂取量が、186.0～490.0 mg/日であった<sup>66,67</sup>。本研究におけるカフェインの推定平均摂取量（413.8 mg/日）は、過去の日本人を対象とした研究と比較すると高値であった。

さらに、NHANES（National Health and Nutrition Examination Survey）により19歳以上の米国人女性におけるカフェインの摂取源は、コーヒー（66%）、紅茶（16%）、ソーダ及び栄養ドリンク（15%）であった<sup>68</sup>。他方、韓国の国民健康・栄養調査（Korean NHANES：KNHANES）による韓国人の閉経女性を対象にした検討では、コーヒー（92%）、緑茶（3%）、ソフトドリンク（3%）であった<sup>22</sup>。一方、本横断調査におけるカフェインの摂取源は、コ

ーヒー（52%）、緑茶（中国茶を含む）（43%）、紅茶（3%）であり、カフェインの摂取源は、諸外国と比較して異なる結果となった。

また、米国と韓国においては、過去の研究において、カフェイン摂取と尿失禁のリスクとの関連が報告されている<sup>19-22</sup>。カフェインは、排尿筋の緊張や興奮を促進することで利尿作用を有する<sup>16-18</sup>。過去の研究においては、このような生物学的メカニズムが尿失禁に影響を及ぼす可能性を考察していた。

一方、過去の日本における横断調査において、カフェインの摂取は、40-75歳の中部及び西部の日本人成人の尿失禁に関連しないことが報告されている<sup>66</sup>。さらに、Tettamantiらは、14,031名のスウェーデン人女性の双子に対する前向き研究において、コーヒーや紅茶の摂取が尿失禁を抑制することを示した<sup>69</sup>。Dallossoらは、6,424名の英国人女性に対する縦断的前向き研究において、コーヒーの摂取量がストレス性尿失禁と逆相関していると報告した<sup>70</sup>。本横断調査の結果においても、コーヒー及びカフェインの摂取量のいずれも尿失禁と有意に関連していなかった。さらに、上位90パーセンタイル及び95パーセンタイルのカフェインの摂取量の分布に属する者についても検討したが、すべての尿失禁とも関連は観察されなかった。さらに、Hirayamaらは、中部及び西部の298人の中高年女性の尿失禁と緑茶の摂取量との間に逆相関があることを示している<sup>63</sup>。しかしながら、コーヒーの摂取制限が尿失禁の発症リスクを変化させるかを検証するためには、今後のコホート研究や介入試験が必要である。

本研究には、いくつかの強みがある。1つ目として、コーヒーだけでなくカフェインの摂取量、ならびに尿失禁だけでなくストレス性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁を同時に検討することにより、比較可能性が高いことが挙げられる。また、2つ目として、大規模疫学データを用いて、日本国内から幅広く、対象者を収集していることも挙げられる。さらに、3つ目として、DHQでは、カフェインの推定平均摂取量の妥当性が検証されてい

ることも挙げられる。

一方、本研究においては、いくつかの限界も存在する。① 横断調査では、コーヒーの摂取量と尿失禁のリスクとの間の因果関係の決定することはできない。② 横断調査の参加者は、管理栄養士・栄養士養成施設に在籍する学生の母親であったため、日本における中年期女性としての外的妥当性は高いとは言えない。ただし、エネルギーや栄養素の推定平均摂取量の多くは、我が国における国民健康・栄養調査の同じ年齢階級の女性において、報告された数値と大きく異なるものではない<sup>62</sup>。③ 尿失禁の評価には、EPINCONT 質問票を用いたが、その妥当性の検討は、ノルウェー人を対象にしたものである<sup>56</sup>。④ 切迫性尿失禁及び混合性尿失禁有訴者が少ないため、統計的パワーが低い可能性がある。⑤ カフェイン摂取量の推定において、栄養補助食品や薬品からの摂取量を考慮していない。ただし、対象者における栄養ドリンクの推定平均摂取量は、0.3 mg/1,000kcal（1日摂取量：0.6 mg）であり、栄養補助食品や薬品からのカフェイン摂取量は低いと推察される。

これらを踏まえた上で、40-59歳の中年期女性における習慣的なコーヒー摂取は、尿失禁リスクと関連しないと結論付けた。



## 第4章

### 健常者におけるコーヒー摂取が及ぼす腎機能保護効果

第3章までの検討から、将来、我が国において、健康政策のニーズが高まることが予想された女性における習慣的なコーヒー摂取は、尿失禁リスクに影響を及ぼさないことが考察された<sup>24,25</sup>。

習慣的なコーヒー摂取は、2型糖尿病や高尿酸血症の予発症防に資する可能性など、いくつかの有益な研究が報告されている<sup>9-11,14,15</sup>。これらの疾患は、強く腎機能障害と関連する<sup>12</sup>。Nakajimaは、日本の健康診断受診者において、コーヒーの摂取習慣がある者が、その習慣のない者に比較して、eGFRが高値であることを報告した<sup>13</sup>。しかしながら、横断調査では、ある2つの因子における関連性の有無を検討する手法であるため、因果関係を明らかにすることはできない。慢性腎疾患の有病率は、世界的に増加しているため<sup>71</sup>、コーヒー摂取と腎機能との因果関係を明らかにすることは、公衆衛生において、重要な課題の一つである。

これらを踏まえて第4章では、正常な腎機能を有する集団におけるコーヒーの影響を評価するため、慢性疾患への既往がない若年男女を対象とした無作為割付による交差試験を実施した<sup>26</sup>。この試験では、腎機能の指標として、血清クレアチニン値（Creatinine：Cre）及び血清シスタチンC値（cystatin C：CysC）を用いてeGFRをそれぞれ算出し、評価した<sup>12,72-76</sup>。

なお、血清CysC値は、正常から軽度の腎機能障害を有する集団において、筋肉量の影響を受けず、敏感な腎機能指標である<sup>77-79</sup>。CysCは、システインプロテアーゼ・インヒビターのスーパーファミリーに属する低分子量のタンパク質であるため、糸球体で濾過され、腎尿細管によって再吸収される<sup>72</sup>。このCysCは、すべての有核細胞によって産生され、

その生産速度は食事や炎症等の影響を受けにくいことから、優れた腎機能指標として期待されている<sup>72</sup>。



## < 方法 >

### サンプルサイズの検討

下記の式を用いて、無作為割付による介入試験における解析必要人数を検討した。なお、有意水準 5%、検出力 80%、母集団の標準偏差 10 (mL/min/1.73m<sup>2</sup> (eGFR))、検出したい平均値の差 10 (mL/min/1.73m<sup>2</sup> (eGFR)) と設定し、解析必要人数は 1 グループあたり 16 名以上であった。その上、脱落率 10%を考慮すると、必要なサンプルサイズは、18 名以上となった (下記式 (3))。

$$\cdot \text{解析必要人数} > 2 \left( (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \times \sigma / \delta \right)^2 \quad (3)$$

$Z_{\alpha/2}$  : 1.96 (有意水準 5%)

$Z_{\beta}$  : 0.86 (検出力 80%)

$\sigma$  : 10 (母集団の標準偏差)

$\delta$  : 10 (検出したい平均値の差)

## 介入試験における対象者の募集及びその特性

対象者は、21-27歳の喫煙習慣のない非肥満者19名（男性8名，女性11名）である。なお，すべての対象者について，自己申告において心血管疾患及び腎臓疾患の既往がないことを確認している。

研究デザインは，無作為割付による交差試験である。2010年の4月から5月までの期間に，対象者は，連続した14日間にわたり，コーヒーまたは緑茶を450 mL/日摂取した。介入期間の前に，洗出し期間を7日間設けた。また，試験期間中において，過度な運動や過度な飲酒を控えること，コーヒー及び茶類の摂取を制限することを対象者に指示した。

対象者に提供したコーヒーは，コーヒー豆（MJB Army Green, 共栄フーズ株式会社）を使用し，18gのコーヒー豆を450mLの水で熱水抽出した（カフェイン：約270 mg/450 mL）。なお，コーヒーの熱水抽出には，コーヒーメーカー（アロマサーモ 10 カップ，メリタジャパン株式会社）を用いた。一方，緑茶については，市販ティーバックを使用し，6gの茶葉を450mLの水で熱水抽出した（カフェイン：約90 mg/450 mL）。いずれの被験飲料も，毎日午前9時に調製し，保温ボトルに保存し，午前10時までに対象者へ配付した。被験飲料の摂取については，砂糖や牛乳等を加えることなく，その日のうちに摂取することを対象者へ指示した。

なお，対象者は，無作為化割付により下記の2群に配した。

- ・ A 群（n = 10, 男性/女性：5/5）：第1期にコーヒー，第2期に緑茶を摂取
- ・ B 群（n = 9, 男性/女性：3/6）：第1期に緑茶，第2期にコーヒーを摂取

## 実験項目の測定及びその方法

第1期及び第2期それぞれの介入期間の前後の計4点において、形態計測、血圧測定、採血等の分析・評価を実施した。なお、分析・評価は、すべての対象者において同日の午前9時から11時までの時間帯に実施した。形態計測は、国際形態計測学会の方法により身長（cm）及び体重（kg）を測定し、BMIを算出した（式（6）第3章 p38 参照）。また、血圧は、デジタル自動血圧計（HEM-1040, オムロンヘルスケア株式会社）を用いて測定した。

血液生化学検査は、標準的な方法により検査した。血清 Cre は、酵素法（シカリキッド-N CRE, 関東化学株式会社）により測定した。血清 CysC は、免疫比濁法（オート シスタチン C・BML, 株式会社ビー・エム・エル）により測定した。

また、コーヒーはマグネシウムを豊富に含む飲料であることから、血清マグネシウム値を比色法（第一ファインケミカル株式会社）により測定した。なお、すべての血液生化学検査の分析・評価は、株式会社ビー・エム・エル川越研究所へ委託した。

## 腎機能の評価方法

腎機能の評価は、eGFR を用いた。Cre に基づく eGFR は、下記の式により算出した<sup>12</sup>。

$$\cdot \text{eGFR (mL/min/1.73m}^2) = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \text{ (女性の場合)} \times 0.739$$

$$\text{Cre} = \text{血清 Cre 値 (mg/dL)}$$

一方、血清 CysC の測定方法には、主に免疫比濁法及び免疫比ろう法の 2 種類がある。

CysC に基づく eGFR (CysC-eGFR) の算出方法は、それぞれの測定方法により推奨される計算式が異なり、本研究では、免疫比濁法を用いた。従って、免疫比濁法を用いた際に、推奨されている下記の 4 つの式 ((A) ~ (D)) を用いた<sup>72-75</sup>。

$$\cdot \text{(A) CysC-eGFR (mL/min/1.73m}^2) = -6.87 + 87.1/\text{CysC (Tan らの式}^{72})$$

$$\cdot \text{(B) CysC-eGFR (mL/min/1.73m}^2) = 99.19 \times \text{CysC}^{-1.713} \times 0.823 \text{ (女性の場合)}$$

$$\text{(Grubb らの式}^{73})$$

$$\cdot \text{(C) CysC-eGFR (mL/min/1.73m}^2) = -22.3 + 124/\text{CysC (Sjöström らの式}^{74})$$

$$\cdot \text{(D) CysC-eGFR (mL/min/1.73m}^2) = 99.434 \times \text{CysC}^{-1.5837} \text{ (Larsson らの式}^{75})$$

$$\text{CysC} = \text{血清 CysC 値 (mg/L)}$$

しかしながら、免疫比ろう法を用いた際に、推奨されている Hoek らの式 (E) については、その他の式に比較して、高い精度や正確性を有することが報告されていることから<sup>76</sup>、併せて評価することとした。

・ (E)  $\text{CysC-eGFR (mL/min/1.73m}^2) = -4.32 + 80.35/\text{CysC}$  (Hoek らの式<sup>76</sup>)

CysC = 血清 CysC 値 (mg/L)

## 統計解析

データは、平均値  $\pm$  SD で示した。それぞれの被験飲料の摂取前後における変化量は、平均値（95%CI）で示した。習慣的なコーヒー摂取者と非摂取者との群間比較は、Mann-Whitney 検定を用いた。また、コーヒー及び緑茶摂取期間における群間比較は、対応のある t 検定、各被験飲料摂取の前後比較は、連続測定による分散分析検定（analysis of variance : ANOVA）を用いた。なお、Kolmogorov-Smirnov 検定により正規分布が確認できない変数について、コーヒー及び緑茶摂取期間における群間比較には、Wilcoxon rank 検定を用いた。変数間の相関関係は、Pearson 積率相関係数を算出した。統計解析には、IBM SPSS Statistics ソフトウェア（version 22.0, 日本アイ・ビー・エム株式会社）を用い、*P* 値は両側検定とし、5%未満を統計的有意差ありとみなした。

## < 結果 >

介入試験の対象者は、21-27歳の非喫煙者の日本人男女（19名）であった。対象者特性は、年齢  $22.3 \pm 1.7$  歳、BMI  $21.3 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup>、男性 8名（42%）、コーヒーを1日1杯以上摂取する者 5名（26%）であった。（表 11 参照）なお、介入期間前におけるコーヒーの摂取習慣のある者と、その習慣のない者との間において、血液生化学検査値等の変数に有意な差異は観察されなかった。

介入試験において、2週間のコーヒー摂取は、CysC を低下させ、CysC-eGFR を  $4.7-10.3$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> 上昇させた。また、コーヒー中には、マグネシウムが豊富に含まれていることが知られているが、2週間のコーヒー摂取は、血清マグネシウム値を  $0.1$ mg/dL 上昇させた。しかしながら、Cre 及び Cre に基づく eGFR への影響は観察されなかった。一方、緑茶摂取では、腎機能指標及び血清マグネシウム値の変化は観察されなかった。（表 12 及び表 13 参照）

また、2週間のコーヒー摂取が、糖・脂質代謝及び肝機能指標に与える影響を併せて評価した。介入試験により、コーヒー摂取は、HbA1c 値を  $0.1\%$  低下させ、血清アディポネクチン濃度を上昇させた。一方、緑茶摂取では、収縮期血圧及び血糖値、HbA1c を低下させた。（表 12 参照）

さらに、CysC-eGFR と血清マグネシウム値との変化量における相関関係を評価した。コーヒー摂取によって、それぞれ増加が観察された CysC-eGFR と血清マグネシウム値の間には有意な相関がみられた。一方、緑茶摂取において、相関関係はみられなかった。（表 14 参照）

表 11 21-27 歳の喫煙習慣のない非肥満者 19 名における対象者特性

年齢 (歳)	22.3 ± 1.7
性別 (男性/女性)	8/11
身長 (cm)	163 ± 8.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 ± 2.5
収縮期血圧 (mmHg)	120 ± 11.9
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 8.8
血清総コレステロール値 (mg/dL)	176 ± 21
血清 HDL コレステロール値 (mg/dL)	68.7 ± 15.1
血清トリグリセリド値 (mg/dL)	69.2 ± 37.5
空腹時血糖値 (mg/dL)	85.6 ± 7.2
HbA1c (% , NGSP)	5.1 ± 0.2
血清尿酸値 (mg/dL)	5.2 ± 1.3
血清尿素窒素 (mg/dL)	14.5 ± 3.2
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.71 ± 0.17
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	101 ± 16.5
血清シスタチン C 値 (mg/L)	0.81 ± 0.13
血清マグネシウム値 (mg/dL)	2.3 ± 0.2
血清アディポネクチン値 (μU/mL)	10.6 ± 4.7
習慣的なコーヒー摂取者, n (%)	5 (26.3)
習慣的な緑茶摂取者, n (%)	7 (36.8)
習慣的な飲酒者, n (%)	3 (15.8)

連続変数は平均値 ± 標準偏差, カテゴリー変数は全体における割合をそれぞれで示した。

習慣的なコーヒー摂取及び習慣的な緑茶摂取, 1日1杯以上それぞれの飲料を摂取する者と定義した。

習慣的な飲酒者は, 毎日飲酒する習慣がある者と定義した。

BMI ; body mass index, HDL ; high-density lipoprotein, NGSP ; National Glycohemoglobin Standardization Program, Cre ; creatinine, eGFR ; estimated glomerular filtration rate, CysC ; cystatin C.



表 12 21-27 歳の喫煙習慣のない非肥満者 19 名における 2 週間のコーヒーまたは緑茶摂取による変数の推移と変化量

	コーヒー			緑茶		
	摂取前	摂取後	変化量 (95% CI)	摂取前	摂取後	変化量 (95% CI)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.2 ± 2.5	21.3 ± 2.4	0.1 (0.0–0.2)	21.4 ± 2.5	21.2 ± 2.5	–0.2 (–0.3–0.0)
収縮期血圧 (mmHg)	118 ± 16	119 ± 11	0.7 (–5.9–7.4)	121 ± 11	116 ± 9.3*	–0.5 (–9.6–0.3)
拡張期血圧 (mmHg)	75 ± 8.8	77 ± 9.1	2.5 (–1.2–6.2)	78 ± 8.9	76 ± 7.4	–1.7 (–6.9–3.4)
血清総コレステロール値 (mg/dL)	174 ± 22	175 ± 26	1.7 (–5.1–8.6)	176 ± 19	170 ± 22	–5.4 (–12.5–1.7)
血清 HDL コレステロール値 (mg/dL)	66 ± 15	67 ± 14	0.6 (–2.6–3.7)	65 ± 13	66 ± 13	0.4 (–2.2–3.1)
血清トリグリセリド値 (mg/dL)	70 ± 33	86 ± 52	16.4 (–2.8–35.7)	79 ± 38	72 ± 46	–6.3 (–25.5–12.9)
空腹時血糖値 (mg/dL)	84 ± 10	84 ± 9.4	0.1 (–5.1–5.3)	87 ± 5.6	84 ± 7.9*	–3.4 (–6.8–0.1)
HbA1c (%、NGSP)	5.1 ± 0.2	5.0 ± 0.2*	–0.1 (–0.1–0.0)	5.1 ± 0.2	5.0 ± 0.2*	–0.1 (–0.1–0.0)
血清尿酸値 (mg/dL)	5.2 ± 1.2	5.2 ± 1.1	0.1 (–0.2–0.3)	5.1 ± 1.1	5.1 ± 1.3	0.0 (–0.3–0.2)
血清尿素窒素値 (mg/dL)	14.3 ± 3.3	13.6 ± 2.7	–0.7 (–2.1–0.7)	13.6 ± 3.4	13.1 ± 3.2	–0.5 (–2.1–1.2)
血清 Cre 値 (mg/dL)	0.72 ± 0.16†	0.72 ± 0.17	0.00 (–0.02–0.02)	0.70 ± 0.15	0.71 ± 0.17	0.01 (–0.01–0.02)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	99.6 ± 16.4	99.6 ± 16.6	0.0 (–3.4–3.4)	102.0 ± 15.9	102.0 ± 19.0	0.1 (–2.9–3.0)
血清 CysC 値 (mg/L)	0.83 ± 0.12†	0.79 ± 0.10**	–0.04 (–0.06–0.02) †	0.79 ± 0.12	0.79 ± 0.12	–0.01 (–0.03–0.02)
血清マグネシウム値 (mg/dL)	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.2*,†	0.1 (0.0–0.1)	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.2	0.0 (0.0–0.1)
血清アディポネクチン値 (µg/mL)	11.0 ± 4.7	12.5 ± 5.3**	1.5 (0.6–2.4)	10.5 ± 4.6	11.7 ± 5.0	1.1 (–0.6–2.9)

データは、平均値 ± 標準偏差で示した。なお、変化量については、平均値 (95%CI) で示した。

\* $P < .005$ , \*\* $P < 0.01$ , 摂取前後の比較 (連続測定による ANOVA), † $P < 0.05$ , コーヒーと緑茶の比較 (対応のある t 検定)

BMI ; body mass index, HDL ; high-density lipoprotein, Cre ; creatinine, eGFR ; estimated glomerular filtration rate, CysC ; cystatin C.

表 13 21-27 歳の喫煙習慣のない非肥満者 19 名における 2 週間のコーヒーまたは緑茶摂取による CysC-eGFR の推移と変化量

CysC-eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	コーヒー				緑茶			
	摂取前	摂取後	<i>P</i> 値	変化量 (95% CI)	摂取前	摂取後	<i>P</i> 値	変化量 (95% CI)
Tan らの式 <sup>28</sup>	101 ± 15.8†	106 ± 14.4	0.01	5.1 (1.3–8.9) †	105 ± 17.1	106 ± 17.9	0.51	1.1 (–2.4–4.6)
Grubb らの式 <sup>29</sup>	128 ± 27.0†	137 ± 21.6	0.02	9.9 (1.8–18.0)	137 ± 28.6	139 ± 31.3	0.50	2.4 (–5.0–9.9)
Sjöström らの式 <sup>30</sup>	131 ± 22.5†	138 ± 20.4	0.01	7.2 (1.8–12.7) †	137 ± 24.4	139 ± 25.5	0.51	1.6 (–3.4–6.5)
Larsson らの式 <sup>31</sup>	140 ± 33.1†	150 ± 30.2	0.02	10.3 (1.8–18.8) †	150 ± 36.0	152 ± 38.3	0.50	2.4 (–5.1–10.0)
Hoek らの式 <sup>32</sup>	94.9 ± 14.6†	99.5 ± 13.2	0.01	4.7 (1.1–8.2) †	99.2 ± 15.8	100 ± 16.5	0.51	1.0 (–2.1–4.2)

データは、平均値 ± 標準偏差で示した。なお、変化量については、平均値 (95%CI) で示した。

*P* 値は、連続測定による ANOVA にて算出した。

†*P* < 0.05, コーヒーと緑茶の比較 (対応のある *t* 検定)

CysC ; cystatin C, eGFR ; estimated glomerular filtration rate.

表 14 21-27 歳の喫煙習慣のない非肥満者 19 名における 2 週間のコーヒーまたは緑茶摂取による CysC-eGFR 及び血清マグネシウム値の変化量の相関関係

CysC-eGFR	コーヒー		緑茶	
	相関係数	<i>P</i> 値	相関係数	<i>P</i> 値
Tan らの式 <sup>28</sup>	0.47	0.04	0.08	0.75
Grubb らの式 <sup>29</sup>	0.48	0.04	0.10	0.68
Sjöström らの式 <sup>30</sup>	0.47	0.04	0.08	0.75
Larsson らの式 <sup>31</sup>	0.49	0.03	0.09	0.75
Hoek らの式 <sup>32</sup>	0.47	0.04	0.08	0.75

相関係数は、Pearson 積率相関係数を算出した。

CysC ; cystatin C, eGFR ; estimated glomerular filtration rate.

## < 考 察 >

第 4 章では、正常な腎機能を有する集団において、2 週間のコーヒー摂取が、血清 Cre 値及び血清 CysC 値、これらの血液生化学的検査値を基に算出した eGFR に与える変化を分析・評価することで、コーヒー摂取が腎機能に及ぼす影響を検討した<sup>26</sup>。その結果、コーヒー摂取は、血清 CysC 値を低下し、CysC-eGFR を上昇させることを観察し<sup>26</sup>、腎疾患のない日本人若年者の腎機能を保護・改善する可能性が期待された。その上、コーヒー摂取は、血清マグネシウム値や血清アディポネクチン値を上昇させ、HbA1c 値を低下させた。

腎臓では、マグネシウムの恒常性を維持する働きがあることが知られている<sup>80</sup>。介入試験において、CysC-eGFR と血清マグネシウム値との変化量が、有意な相関関係を示したことから、血清マグネシウム値を上昇させた要因としては、コーヒーからの供給増加、または腎臓におけるマグネシウムの再吸収の増加が影響したことが推察される。また、コーヒー等に含まれるカフェインは、アドレナリン受容体やホスホジフォスファターゼに作用することによって、腎機能に影響することが知られており<sup>81,82</sup>、カフェインも CysC-eGFR の上昇の一因であった可能性がある。

また、Cre と CysC との間においては変化の相違がみられた。血清 CysC 値は、血清 Cre 値に比較して、筋肉量に影響を受けることなく、腎機能の変化を早期に反映する指標であることが報告されている<sup>77-79</sup>。また、血清 Cre 値については、Cre が尿細管からの分泌の影響を受けるため、GFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の中等度から重度の低下において、変化を観察することに適した指標であることから、健康な若年男女における 2 週間の介入期間では、血清 Cre 値の変化を観察するには至らなかったのかもしれない。一方、近年 CysC は、性別及び人種、肥満、身長、喫煙、甲状腺機能、炎症、グルココルチコイド機能、がんを含む内的・外的要因によって、影響を受けることが報告されているが<sup>77,78,83-85</sup>、本介入試験の

対象者については、年齢、喫煙歴、体格、慢性疾患への既往歴等の条件を限定しているため、対象者特性が CysC への影響した可能性は低く、短期間での評価が可能であったと推察される。一方、コーヒー摂取が、甲状腺ホルモンやグルココルチコイドホルモンの生理活性に影響する可能性については、過去の研究においても検討されていないが、コーヒー摂取は、健康な日本人若年者において、腎機能及び CysC 代謝（細胞内での合成及び腎臓外排泄）を変化する可能性がある。

これまでの研究において、習慣的なコーヒー摂取と CKD の発症との関連については、一致したコンセンサスが得られていない<sup>86</sup>。一方、eGFR は加齢とともに低下するため<sup>87</sup>、健康な若年者の eGFR を高値に維持することは、将来の腎機能の保持・増進に有益であることが期待できる。

本介入試験には、いくつかの強みがある。1 つ目として、コーヒーの摂取期間が 2 週間であっても、腎機能指標に影響を与えることが観察されたことが挙げられる。過去の介入試験においては、単回摂取による検討が多く、2 週間などの短期間での介入期間を設定した未だに研究は少ない。2 つ目として、被験飲料であるコーヒーの摂取量は、450 mL/日（約 3 杯）であり、実行可能性が高い摂取量としていることが挙げられる。

一方、本介入試験においては、いくつかの限界も存在する。① 腎機能指標では、ゴールド・スタンダードである尿中イヌリンクリアランスを用いていない<sup>88</sup>。② コーヒー摂取後の血清 CysC 値の変化量は 0.04 mg/L であり、コーヒー及び緑茶摂取のベースライン時点の血清 CysC 値の差と比較して小さい。ただし、血清 CysC 値の変化量は、CysC-eGFR の変化量が 4.7~10.3 mL/分/1.73m<sup>2</sup> と同等であり、血清 CysC 値が、GFR の中等度から重度の低下ではなく、60~90mL/min/1.73m<sup>2</sup> の軽度 GFR 低下を検出できる腎機能指標であることを考慮すると<sup>33,41</sup>、血清 CysC 値の僅かな変化であっても、腎機能を反映した可能性がある。③ 介入試験の対象者は、正常な eGFR を有する健常な若年男女であるため、腎機能障害及

び心臓血管疾患を有する集団における重症化予防等への外的妥当性は低い。

21-27 歳の喫煙習慣のない非肥満者におけるコーヒー摂取は、血清 CysC 値を低下させ、CysC-eGFR 及び血清マグネシウム値を上昇させた。これらを踏まえ、健康な日本人若年者に限定した結果ではあるが、1 日あたり 450 mL のコーヒー摂取は、腎機能指標を有益に変化させることが期待できる。





## 結 論

女性における QOL 低下の要因の 1 つである尿失禁について、中年期女性を対象に習慣的なコーヒー摂取と尿失禁の関連を検討し、両者の間には関連性は観察されなかった。

また、短期間のコーヒー摂取が腎機能指標へ与える影響を評価したところ、健康な若年男女において血清 CysC 値から算出した eGFR が増加することが観察された。

これらを踏まえた上で、習慣的なコーヒー摂取は、健康政策として検討する価値のある行動目標になり得る。また、習慣的なコーヒー摂取のポピュレーションアプローチへの応用に向けて、腎機能が低下している高齢者及び糖尿病等の生活習慣病を罹患している者など、慢性腎臓病の高リスク者での影響を評価することが求められる。



## 倫理基準の開示

本研究の一部は、ヒトを対象とした研究であるため、城西大学及び東京大学において設置されている倫理審査委員会の承認を得ている。

H21-12 コーヒー摂取が腎機能に与える効果に関する介入研究(城西大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会)

H22-13 家庭内環境を考慮した女性3世代の食習慣と健康状態に関する栄養疫学的横断研究(城西大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会)

No. 3249 家庭内環境を考慮した女性3世代の食習慣と健康状態に関する栄養疫学的横断研究(東京大学大学院 医学系研究科・医学部 倫理委員会)



## 参 考 文 献 等

1. 厚生労働省, 生命表 (加工統計) . <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/list54-57.html> (2019年7月7日現在)
2. 厚生労働省, 第12回健康日本21 (第二次) 推進専門委員会 資料. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_00792.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_00792.html) (2019年7月7日現在)
3. 厚生労働省, 健康日本21 (第二次), 2012年7月公表
4. 内閣府, 第3次食育推進計画, 2016年3月公表
5. International Coffee Organization, Historical Data on the Global Coffee Trade. [http://www.ico.org/new\\_historical.asp?section=Statistics](http://www.ico.org/new_historical.asp?section=Statistics) (2019年7月7日現在)
6. Yamada M, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Estimation of caffeine intake in Japanese adults using 16 d weighed diet records based on a food composition database newly developed for Japanese populations. *Public Health Nutr.* 2010 May; 13(5): 663-672
7. Fukushima Y, Ohie T, Yonekawa Y, Yonemoto K, Aizawa H, Mori Y, Watanabe M, Takeuchi M, Hasegawa M, Taguchi C, Kondo K. Coffee and green tea as a large source of antioxidant polyphenols in the Japanese population. *J Agric Food Chem.* 2009 Feb 25; 57(4): 1253-1259
8. Taguchi C, Fukushima Y, Kishimoto Y, Suzuki-Sugihara N, Saita E, Takahashi Y, Kondo K. Estimated Dietary Polyphenol Intake and Major Food and Beverage Sources among Elderly Japanese. *Nutrients.* 2015 Dec 9; 7(12): 10269-10281
9. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2002 Nov 9; 360(9344): 1477-1478
10. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2005 Jul 6; 294(1): 97-104
11. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 18; 144(8): 554-562
12. 日本腎臓学会, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン, 2018年6月公表
13. Nakajima K, Hirose K, Ebata M, Morita K, Munakata H. Association between habitual coffee

consumption and normal or increased estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults. *Br J Nutr*. 2010 Jan; 103(2): 149-152

14. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun; 56(6): 2049-2055
15. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct; 92(4): 922-927
16. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the kidney. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (200): 391-412
17. Caffeine: does it affect your bladder? Creighton SM, Stanton SL. *Br J Urol*. 1990 Dec; 66(6): 613-614
18. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul; 96(1): 85-89
19. Davis NJ, Vaughan CP, Johnson TM 2nd, Goode PS, Burgio KL, Redden DT, Markland AD. Caffeine intake and its association with urinary incontinence in United States men: results from National Health and Nutrition Examination Surveys 2005-2006 and 2007-2008. *J Urol*. 2013 Jun; 189(6): 2170-2174
20. Gleason JL, Richter HE, Redden DT, Goode PS, Burgio KL, Markland AD. Caffeine and urinary incontinence in US women. *Int Urogynecol J*. 2013 Feb; 24(2): 295-302
21. Jura YH, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Caffeine intake, and the risk of stress, urgency and mixed urinary incontinence. *J Urol*. 2011 May; 185(5): 1775-1780
22. Baek JM, Song JY, Lee SJ, Park EK, Jeung IC, Kim CJ, Lee YS. Caffeine Intake Is Associated with Urinary Incontinence in Korean Postmenopausal Women: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2016 Feb 22; 11(2): e0149311
23. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, Cottenden A, Davila W, de Ridder D, Dmochowski R, Drake M, Dubeau C, Fry C, Hanno P, Smith JH, Herschorn S, Hosker G, Kelleher C, Koelbl H, Khoury S, Madoff R, Milsom I, Moore K, Newman D, Nitti V, Norton C, Nygaard I, Payne C, Smith A, Staskin D, Tekgul S, Thuroff J, Tubaro A, Vodusek D, Wein A, Wyndaele JJ; Members of Committees; Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29(1): 213-240
24. 内田博之, 三藤瑠莉, 瓶子英朗, 斎藤雅文, 小田切陽一, 大竹一男, 八巻努, 内田昌希, 夏目秀視, 小林順. ベイズ型 age-period-cohort 分析を用いた日本の予測平均余命の性差

(2023~2047年) . 日本衛生学雑誌, 2018; 73, 338-353

25. Saito M, Kobayashi S, Uchida H, Suga H, Kobayashi J, Sasaki S; Three-Generation Study of Women on Diets and Health Study Group. No Association of Caffeinated Beverage or Caffeine Intake with Prevalence of Urinary Incontinence Among Middle-Aged Japanese Women: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Women's Health*. 2017; 26, 860-869
26. Saito M, Nemoto T, Tobimatsu S, Ebata M, Le Y, Nakajima K. Coffee consumption and cystatin-C-based estimated glomerular filtration rates in healthy young adults: results of a clinical trial. *J Nutr Metab*. 2011; 2011: 146865
27. 厚生労働省, 人口動態統計. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html> (2019年7月7日現在)
28. 総務省統計局, 国勢調査.  
[https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00200521&result\\_page=1](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00200521&result_page=1) (2019年7月7日現在)
29. 総務省統計局, 人口推計の結果の概要. <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html#annual> (2019年7月7日現在)
30. 国立社会保障・人口問題研究所, 日本の将来推計人口.  
[http://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2017/pp\\_zenkoku2017.asp](http://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2017/pp_zenkoku2017.asp) (2019年7月7日現在)
31. Cleries R, Martínez JM, Valls J, Pareja L, Esteban L, Gispert R, Moreno V, Ribes J, Borràs JM. Life expectancy and age-period-cohort effects: analysis and projections of mortality in Spain between 1977 and 2016. *Public Health*. 2009 Feb; 123(2): 156-162
32. Stoto MA. The accuracy of population projections. *J Am Stat Assoc*. 1983 Mar; 78(381): 13-20
33. Chiang CL. The life table and its construction. Introduction to stochastic processes in biostatistics. New York: John Wiley and Sons. 1968, 189-214
34. Chiang CL. Competing risks in mortality analysis. *Annu Rev Public Health*. 1991; 12: 281-307
35. Chiang CL. The life table and its application. Krieger Publishing Company. 1984
36. Costa, D.L. Causes of Improving Health and Longevity at Older Ages: A Review of the Explanations. *Genus*. 2005; 51: 21-38
37. Cutler D, Deaton A, Lleras-Muney A. The Determinants of Mortality. *J Economic Perspectives*. 2006; 20: 97-120

38. Møller AP1, Fincher CL, Thornhill R. Why men have shorter lives than women: effects of resource availability, infectious disease, and senescence. *Am J Hum Biol.* 2009 May-Jun; 21(3): 357-364
39. World Health Organization, International Classification of Functioning, Disability and Health, 2001 年 5 月公表
40. 厚生労働省, 平成 29 年国民健康・栄養調査報告.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html) (2019 年 7 月 7 日現在)
41. Sims J, Browning C, Lundgren-Lindquist B, Kendig H. Urinary incontinence in a community sample of older adults: prevalence and impact on quality of life. *Disabil Rehabil.* 2011; 33(15-16): 1389-1398
42. Ko Y, Lin SJ, Salmon JW, Bron MS. The impact of urinary incontinence on quality of life of the elderly. *Am J Manag Care.* 2005 Jul; 11(4 Suppl): S103-111
43. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG.* 2003 Mar; 110(3): 247-254
44. Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki S; Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J.* 2013 Dec 19; 12: 164
45. 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 2015 年版. 2014 年 3 月公表
46. Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb; 194(2): 339-345
47. Izci Y, Topsever P, Filiz TM, Cinar ND, Uludağ C, Lagro-Janssen T. The association between diabetes mellitus and urinary incontinence in adult women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Aug; 20(8): 947-952
48. Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, Abraham L, Fihn SD. Urinary incontinence and diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2005 Jul; 28(7): 1730-1738
49. Ebbesen MH, Hannestad YS, Midthjell K, Hunskaar S. Diabetes and urinary incontinence – prevalence data from Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 Oct; 86(10): 1256-1262
50. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese



- adults. *Public Health Nutr.* 2011 Jul; 14(7): 1200-1211
51. Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol.* 2012; 22(2): 151-159
52. Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol.* 1998 Oct; 8(4): 203-215
53. 文部科学省, 日本食品標準成分表 2010. 2010 年 11 月公表
54. Willet WC. *Nutritional Epidemiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2012
55. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunnskaar S; Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. *J Clin Epidemiol.* 2000 Nov; 53(11): 1150-1157
56. Sandvik H1, Hunnskaar S, Seim A, Hermstad R, Vanvik A, Bratt H. Validation of a severity index in female urinary incontinence and its implementation in an epidemiological survey. *J Epidemiol Community Health.* 1993 Dec; 47(6): 497-499
57. Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977; 1: 385-401
58. Wada K, Tanaka K, Theriault G, Satoh T, Mimura M, Miyaoka H, Aizawa Y. Validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale as a screening instrument of major depressive disorder among Japanese workers. *Am J Ind Med.* 2007 Jan; 50(1): 8-12
59. Whitehead WE, Chaussade S, Corazziari E, et al. Report of an international workshop on management of constipation. *Gastroenterol Int.* 1991; 4: 99-113
60. Ikeda N. Validity of Self-Reports of Height and Weight among the General Adult Population in Japan: Findings from National Household Surveys, 1986. *PLoS One.* 2016 Feb 10;11(2): e0148297
61. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug; 43(8): 1575-1581
62. 厚生労働省, 平成 23 年国民健康・栄養調査報告.  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h23-houkoku.html> (2019 年 7 月 7 日現在)

63. Hirayama F, Lee AH. Green tea drinking is inversely associated with urinary incontinence in middle-aged and older women. *Neurourol Urodyn*. 2011 Sep; 30(7): 1262-1265
64. Melville JL, Fan MY, Rau H, Nygaard IE, Katon WJ. Major depression and urinary incontinence in women: temporal associations in an epidemiologic sample. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201(5): 490. e1-7
65. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jul; 17(6): 446-450
66. Hirayama F, Lee AH. Is caffeine intake associated with urinary incontinence in Japanese adults? *J Prev Med Public Health*. 2012 May; 45(3): 204-208
67. The Environment and Food Agency of Iceland, Caffeine consumption in Iceland in 2002. [www.mast.is/uploads/document/skyrslur/caffeineconsumptioniceland2002](http://www.mast.is/uploads/document/skyrslur/caffeineconsumptioniceland2002). (2019年7月7日現在)
68. Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Lieberman HR. Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults: 2001-2010. *Am J Clin Nutr*. 2015 May; 101(5): 1081-1087
69. Tettamanti G, Altman D, Pedersen NL, Bellocco R, Milsom I, Iliadou AN. Effects of coffee and tea consumption on urinary incontinence in female twins. *BJOG*. 2011 Jun; 118(7): 806-813
70. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int*. 2003 Jul; 92(1): 69-77
71. National Kidney Foundation, "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification," *Am J Kidney Diseases*, 2002; 39 (2), S1-S266
72. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care*. 2002 Nov; 25(11): 2004-2009
73. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65(2): 153-162
74. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65(2): 111-124

75. Larsson A1, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64(1): 25-30
76. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct; 18(10): 2024-2031
77. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007 Feb; 40(3-4): 153-161
78. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 Mar; 51(3): 395-406
79. Madero M, Sarnak MJ. Association of cystatin C with adverse outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009 May; 18(3): 258-263
80. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, García-Pérez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial.* 2009 Jan-Feb; 22(1): 37-44
81. Bolignano D, Coppolino G, Barillà A, Campo S, Criseo M, Tripodo D, Buemi M. Caffeine and the kidney: what evidence right now? *J Ren Nutr.* 2007 Jul; 17(4): 225-234
82. Coulson R, Scheinman SJ. Xanthine effects on renal proximal tubular function and cyclic AMP metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Feb; 248(2): 589-595
83. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004 Apr; 65(4): 1416-1421
84. Vupputuri S, Fox CS, Coresh J, Woodward M, Muntner P. Differential estimation of CKD using creatinine- versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jun; 53(6): 993-1001
85. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Dec; 16(6): 533-539
86. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Thamcharoen N, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W. Association of coffee consumption and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2017 Jan; 71(1)
87. 日本腎臓病学会, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018.  
<https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> (2019年7月7日現在)

88. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov; 20(11): 2305-2313

## 謝 辞

本論文の作成に当たり、ご支援を賜りました城西大学大学院薬学研究科医療栄養学専攻教授 小林 順 先生,及び,教授 内田 博之 先生に心より感謝の意を申し上げます。

栄養疫学の基本的理念の講義から原著論文の執筆及び投稿の機会に至るまで、温かなご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 教授 佐々木 敏 先生,及び,HERS M&S 代表 児林 聡美 先生に心より感謝の意を申し上げます。

本論文の申請に当たり、ご指導を賜りました城西大学大学院薬学研究科薬学専攻 教授 関 俊暢 先生,並びに,教授 加園 恵三 先生,及び,本論文の審査に際して,ご助言を賜りました同研究科医療栄養学専攻 教授 真野 博 先生,同研究科薬学専攻 教授 金本 郁男 先生,並びに,教授 畑中 朋美 先生に厚く御礼を申し上げます。

また,本論文の作成に際して,ご協力を賜りました厚生労働省健康局健康課栄養指導室,同省医薬・生活衛生局食品基準審査課新開発食品保健対策室,及び,農林水産省消費・安全局消費者行政・食育課の皆様に御礼を申し上げます。

最後に,本論文の取りまとめに係る作業に際して,最大限にご協力をいただきました家族に心より感謝の意を申し上げます。

なお,本研究の一部は,日本学術振興会による科学研究費助成事業,及び,公益財団法人 損保ジャパン日本興亜福祉財団におけるジェロントロジーに関する社会科学分野における独創的・先進的な研究助成により実施された。

