

原 著

都市部住民における塩味味覚閾値の規定要因に関する検討：神戸研究

ワカコ 若子みな美*	ミ 久保佐智美 ^{4*}	サ タ 佐田みずき*	ヒガシヤマ アヤ 東山 綾 ^{5*}	ク ボ タ ヨシ ミ 久保田芳美 ^{2*}	ヒラ タ タクミ 平田 匠 ^{*,6*}	クワハラ カズヨ 桑原 和代*	ニシダ ヨウコ 西田 陽子 ^{3*}	カド タ アヤ 門田 文 ^{7*}	オカムラ トモノリ 岡村 智教 ^{*,12*}
ヒラ タ 平田 あや*	ミヤザキ ジュンジ 宮崎 潤二*	ミヤモト ナオ ミ 宮本 直美 ^{8*}	カワハラ ミズキ 川原 瑞希 ^{8*}	ヨシヒロ 宮本 恵宏 ^{11*}	オカムラ トモノリ 岡村 智教 ^{*,12*}	スギヤマ ダイスケ 杉山 大典 ^{9*,10*}	ミヤマツ ナオ ミ 宮松 直美 ^{8*}	オカムラ トモノリ 岡村 智教 ^{*,12*}	オカムラ トモノリ 岡村 智教 ^{*,12*}

目的 塩味味覚閾値の高値は高血圧との関連が指摘されているが、その規定要因は明らかではない。都市部地域住民集団で塩味味覚閾値の規定要因を明らかにするとともに、複数の規定要因が同時に存在した場合の塩味味覚閾値との関連を明らかにすることを目的とした。

方法 がんや循環器疾患の既往歴がなく、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中ではない40～74歳の健康な都市部住民を対象としたコホート研究である神戸研究のベースライン調査参加者1,117人のうち、塩味味覚閾値検査を実施し、尿検査から推定一日食塩摂取量の結果が把握できる1,116人を対象者とした。塩味味覚閾値調査はソルセイブ®を用いて塩味味覚閾値0.6%を正常群、0.8%以上を高値群と定義した。塩味味覚閾値高値を目的変数、問診票から得られた生活状況、家族状況、教育歴、喫煙状況、飲酒状況、塩干物摂取状況、ストレス指標、推定一日食塩摂取量を説明変数として、二項ロジスティック回帰モデルにて検討した。さらに、説明変数を塩味味覚閾値に影響を与える要因、目的変数を塩味味覚閾値（正常/高値）として強制投入法を用いた多変量解析にて二項ロジスティック回帰分析を実施した。この分析では、推定一日食塩摂取量との多重共線性を考慮して、尿中ナトカリ比を除いて実施した。

結果 平均年齢は男性60.9±9.0歳、女性58.0±8.7歳であった。塩味味覚閾値の正常群は80.9%（903人）（男性73.6%（251人）、女性84.1%（652人））、高値群は19.1%（213人）（男性26.3%（90人）、女性15.9%（123人））であった。多変量解析の結果、全対象者において現在喫煙習慣がある群は喫煙習慣が無い群と比較し、塩味味覚閾値高値となるオッズ比（95%信頼区間）が2.51（1.33-4.74）と有意な関連が認められた。また、推定一日食塩摂取量上位25%群では下位75%群と比較してオッズ比（95%信頼区間）が1.45（1.03-2.03）と塩味味覚閾値高値との有意な関連を認めた。男女別の解析では、男女ともに現在喫煙習慣と塩味味覚閾値高値との関連を認め、推定一日食塩摂取量は男性のみ関連を認めた。

結論 健康な都市住民において、喫煙習慣と推定一日食塩摂取量の多さが塩味味覚閾値高値と関連していた。

Key words : 塩味, 喫煙習慣, 食塩摂取量, 味覚閾値, 生活習慣

日本公衆衛生雑誌 2023; 70(5): 300-310. doi:10.11236/jph.22-062

* 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

2* 兵庫医科大学医学部環境予防医学講座

3* 大阪健康安全基盤研究所

4* 帝塚山学院大学人間科学部

5* 和歌山県立医科大学医学部衛生学講座

6* 奈良県立医科大学附属病院臨床研究センター

7* 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター

8* 滋賀医科大学臨床看護学講座

9* 慶應義塾大学看護医療学部

10* 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科

11* 国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター

12* 神戸医療産業都市推進機構

責任著者連絡先：〒160-8582 新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

佐田みずき

I 緒 言

高血圧の有病者数は約4,300万人と推定¹⁾され、2017年の患者調査によると993万人が継続的に治療しており、有病率の高い疾患である²⁾。さらに、高血圧は、わが国における主要な死因の大きな要因の1つである³⁾。

高血圧の危険因子の一つとして、食塩の過剰摂取が挙げられ、International Study on Salt and Blood Pressure (INTERSALT) 研究では血圧と食塩摂取量には正の相関があると報告されている⁴⁾。日本人の食塩摂取量は、2009年の成人男性11.6 g、成人女性9.8 gから、2019年の10.8 g、9.1 gへと今日まで減少傾向にある⁵⁾が、これは日本人の食事摂取基準(2020年版)の目標量(成人男性7.5 g/日未満、成人女性6.5 g/日未満⁶⁾)を上回っている。また、World Health Organization (WHO) の提唱している推奨量は食塩相当量5 g/日未満⁷⁾であり、日本人はWHO基準の約2倍の食塩を摂取している。

食塩摂取量は塩味の味覚の影響を受けることから⁸⁾、塩味の味覚閾値が高いほど食塩摂取量が増加すること、さらに高血圧患者では健常人と比較して塩味味覚閾値が高いことが報告されている⁹⁾。国内の40歳以上の地域住民を対象とした複数の横断研究により、女性において塩味味覚閾値と高血圧や仮面高血圧との関連が報告されている^{10,11)}。また、食塩摂取量が異なる秋田県と大阪府の地域住民を対象にした研究では、食塩摂取量の多い秋田県の住民において血圧と塩味味覚閾値の関連が認められている¹²⁾。

以上のように、塩味味覚閾値が高値となる規定要因を明らかにすることで、食塩摂取量の抑制、さらには高血圧対策に寄与することが期待される。

塩味味覚を規定する要因として、年齢、性別、喫煙などが報告されているものの^{13~16)}、規定要因を検討した研究そのものが限られており、さらに必ずしも結果が一致していない。そこで本研究では、健常人における塩味味覚閾値高値の規定要因を明らかにするとともに、複数の規定要因が同時に存在した場合の塩味味覚閾値高値との関連を明らかにすることを目的に、都市部住民を対象としたコホート研究である神戸研究の参加者において、食塩含浸ろ紙を用いた塩味味覚閾値と生活習慣、および随時尿から算出した推定一日食塩摂取量との関連について検討した。

II 研究方法

1. 研究対象者

本研究では、都市部のコホート研究である神戸研

究のベースライン調査時のデータを用いて解析を行った。神戸研究(Kobe Orthopedic and Biomedical Epidemiological study: KOBE study)は、都市部における生活習慣とQuality of Life (QOL)の低下や循環器疾患の危険因子等との関係を明らかにすることを目的とし、2010年7月から2011年12月にベースライン調査が実施されたコホート研究である^{10,11,17~19)}。研究対象者は、兵庫県神戸市に居住し、1) ベースライン調査時40~74歳、2) がん、循環器疾患の既往歴がない、3) 高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中ではない、4) 自覚的に健康である、5) 調査施設まで調査を受けに来ることができる、6) 長期間追跡されることに同意している、の条件をすべて満たしている健康なボランティアである。

上記の参加条件を満たしたベースライン調査参加者は1,117人(男性341人、女性776人)であった。そのうち、尿検査データに欠損がある女性1人を除外した1,116人(男性341人、女性775人)を本研究の解析対象者とした。

2. 調査項目と定義

1) 塩味味覚閾値の測定方法と定義

塩味味覚閾値の計測は神戸研究からの既報¹⁰⁾で報告したが概要を述べる。計測には塩分濃度0%、0.6%、0.8%、1.0%、1.2%、1.4%、1.6%の食塩含浸ろ紙のソルセイブ®(アドバンテック東洋株式会社)を用いた¹⁰⁾。ソルセイブ®による塩味味覚閾値調査は西元らによって、四半世紀以上前から用いられている検査法である²⁰⁾。対象者は調査前にうがいをし、塩分濃度0%のソルセイブ®を舌に3秒間のせ。次に塩分濃度0.6%のソルセイブ®を舌に3秒間のせ、塩味を感じたら終了とする。0.6%で塩味を感じなかった対象者については、塩分濃度をさらに0.2%ずつ上げたソルセイブ®を用いて同様に調査し、塩味を感じた時点で終了とする。終了した値を対象者の塩味味覚閾値とした。また、0%のソルセイブ®で塩味を感じた場合は、0.6%と同様に調査し0.6%を塩味味覚閾値とした。1.6%のソルセイブ®でも塩味を感じなかった場合は、塩味味覚閾値を1.6%+と記録した。ベースライン調査時の塩味味覚閾値の定義は、塩味味覚閾値が高いことを示すカットオフ値が確立されていない点を考慮し、先行研究を参考にした。Kubotaらは塩味味覚閾値と血圧との関連を調査するにあたり、塩味味覚閾値を0.6%群、0.8%群、1.0%群と3グループに分けて解析している¹⁰⁾。他の研究では、塩味味覚閾値1.0%以上を塩味味覚障害として分類している¹¹⁾。本研究では、ソルセイブ®の最小塩分濃度である0.6%を正

常群とし、それ以上（0.8%以上）を高値群と定義した。

2) 身体計測・問診・推定一日食塩摂取量の測定方法

身長と体重は、靴下と軽い衣服を着用したまま、複合測定器（U-WELL2; Elk Corp, 大阪, 日本）を用いて測定した。家族状況、生活状況、教育歴、喫煙状況、飲酒状況、塩干物摂取状況、ストレス指標は、自宅で記入した問診票を、医師、看護師、管理栄養士などの専門職が参加者と対面で聞き取りをした。ストレス指標は、非特異的なストレス指標である The Kessler 6-Item Psychological Distress Scale スコア（K6 スコア）日本語版²¹⁾を用いた。尿検査は、午前中に検査会場で採取した空腹時の随時尿を用いて、尿中クレアチニンを酵素法にて、尿中のナトリウムおよびカリウムを電極法にて測定した。

推定一日食塩摂取量は、高血圧治療ガイドライン2019において、「一般医療施設において食塩摂取量評価をする際に簡便で実際的な評価法」と推奨されている田中らの式²²⁾を用いて以下の方法で算出した。

(1) 24時間クレアチニン排泄量予測値 (mg/日) :

$$Pcr = -2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重 (kg)} + 16.14 \times \text{身長 (cm)} - 2244.45$$

(2) $XNa = (\text{随時尿ナトリウム (mEq/L)} \div \text{随時尿クレアチニン (mg/dL)} \div 10 \times Pcr)^{0.392}$

(3) 24時間ナトリウム排泄量 (mg/日) : $Na24 = 21.98 \times XNa$

(4) 推定一日食塩摂取量 (g) = $Na24 \div 17$

尿中ナトリウム/カリウム比（ナトカリ比）は、随時尿中のナトリウム（mEq/L）をカリウム（mEq/L）で除したモル比にて算出した。

3. 統計検定

塩味味覚閾値（正常/高値）と、年齢（65歳以上/65歳未満）、生活状況（既婚/独身）、家族状況（家族と同居/単身）、教育歴（学歴）（専門学校卒業以上/高校卒業以下）、喫煙状況（現在喫煙/過去喫煙/喫煙歴なし）、飲酒状況（現在飲酒（1合以上/日）/現在飲酒（1合未満/日）/過去飲酒/習慣的な飲酒歴なし）、塩干物摂取状況（食べる/食べない）、K6スコア、尿中ナトカリ比、推定一日食塩摂取量との関連を χ^2 検定で比較した。K6スコアは、K6質問票合計得点²³⁾を用いた。重度のストレスに関するカットオフ値は先行研究に基づき13点（以上/未満）²⁴⁾とし、さらに、本研究では健康な一般人を対象としている点を考慮し、中等度ストレスを表す5点（以上/未満）²⁵⁾で各2群に分けた。尿中ナトカリ比は中央値（以上/未満）で2群に分け、推定一日食塩摂取量は中央値（以上/未満）と第1四分位数

（上位25%/下位75%）で各2群に分けた。

次に、塩味味覚閾値に影響を与える要因（説明変数）の関連の強さを検討するため、目的変数を塩味味覚閾値（正常/高値）とする二項ロジスティック回帰分析を単変量解析にて実施し、オッズ比（Odds Ratio: OR）と95%信頼区間（95%Confidential Interval: 95%CI）を求めた。K6スコアはカットオフ値5点（以上/未満）で分けた2群、尿中ナトカリ比は連続量（1増加あたり）、推定一日食塩摂取量は第1四分位数（上位25%/下位75%）で分けた2群をモデルに投入した。

さらに塩味味覚閾値に影響を与える要因を説明変数とし、目的変数を塩味味覚閾値（正常/高値）として強制投入法を用いた多変量解析にて二項ロジスティック回帰分析を実施した。この分析では、推定一日食塩摂取量との多重共線性を考慮して、尿中ナトカリ比を除いて実施した。

なお、上記の解析は全対象者、および男女別に分けて実施した。

統計解析には IBM SPSS Statistics ver.27 を用い、有意水準は両側5%とした。

4. 倫理面への配慮

本研究は、(財)先端医療センター（現在は公益財団法人神戸医療産業都市推進機構）医薬品等臨床研究審査委員会（倫理委員会）（受付番号：10-02、承認日：2010年5月28日）および慶應義塾大学医学部倫理委員会（承認番号：20170142、承認日：2017年8月28日）の承認を得ている。また、対象者には、文書と口頭で説明を行い、文書による同意を得ている。

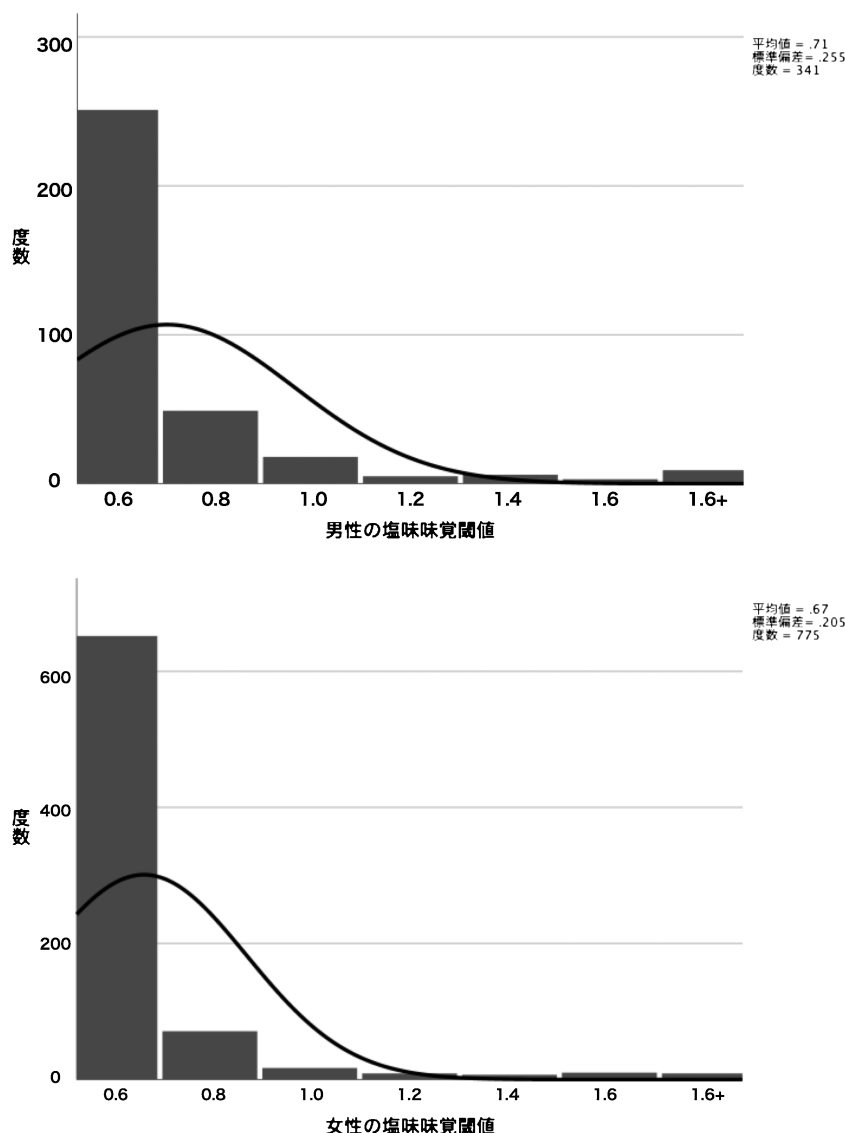
III 研究結果

1. 塩味味覚閾値と規定要因の関連の検討（ χ^2 検定）

調査時の平均年齢±標準偏差は男性60.9±9.0歳、女性58.0±8.7歳であった。男性と女性の塩味味覚閾値の度数分布を図1に示す。塩味味覚閾値の中央値は0.6%（男性0.6%、女性0.6%）、平均値は0.68%（男性0.71%、女性0.67%）であった。塩味味覚閾値の正常群は80.9%（903人）（男性73.6%（251人）、女性84.1%（652人））、高値群は19.1%（213人）（男性26.3%（90人）、女性15.9%（123人））であった。

塩味味覚閾値の規定要因の χ^2 検定の結果を表1に示す。男性における塩味味覚閾値高値群では、正常群と比べて、現在飲酒（1合以上/日）と推定一日食塩摂取量上位25%群の割合が高かった：現在飲酒（1合以上/日）の割合は高値群45.6%、正常群

図1 塩味味覚閾値の度数分布



31.5% ($P=0.043$), 推定一日食塩摂取量上位25%群の割合は高値群35.3%, 正常群21.5% ($P=0.032$)。女性における塩味味覚閾値高値群では, 有意に関連する規定要因は認められなかったものの, 推定一日食塩摂取量が高く, 女性の中央値で8.24 g以上の割合は, 高値群57.7%, 正常群48.8% ($P=0.069$)であった。

2. 全対象者における塩味味覚閾値の規定要因の検討

全対象者(1,116人)にて塩味味覚閾値と規定要因を検討した結果を表2に示す。単変量解析の結果, 性別(男性のOR: 1.90, 95%CI: 1.34-2.59), 現在喫煙(喫煙歴無しと比較してOR: 3.30, 95%CI: 1.85-5.89), 過去喫煙(喫煙歴無しと比較してOR: 1.53, 95%CI: 1.08-2.19), 現在飲酒(1合以上/日)(飲酒歴無しと比較してOR: 2.06, 95%CI: 1.37-3.10), 推定一日食塩摂取量の上位25%群

(9.71 g以上)(下位75%群と比較してOR: 1.57, 95%CI: 1.13-2.18)について, 塩味味覚閾値高値との有意な関連が認められた。多変量解析の結果, 塩味味覚閾値高値のオッズ比は, 現在喫煙がある群は喫煙歴無し群と比較して2.51 (95%CI: 1.33-4.74), 推定一日食塩摂取量の上位25%群(9.71 g以上)は下位75%群と比較して1.45 (95%CI: 1.03-2.03)となり, 有意な関連が認められた。

3. 男女別の塩味味覚閾値の規定要因の検討

男女別にて塩味味覚閾値と規定要因を検討した結果を表3に示す。男女別での単変量解析の結果, 男性では, 現在喫煙(喫煙歴無しと比較してOR: 2.41, 95%CI: 1.13-5.14), 推定一日食塩摂取量の上位25%群(10.24 g以上)(下位75%と比較してOR: 1.78, 95%CI: 1.05-3.03)で塩味味覚閾値高値との有意な正の関連が認められた。女性では, 現在喫煙(喫煙歴無しと比較してOR: 3.04, 95%

表1 塩味味覚閾値と規定要因の関連の検討 (χ²検定※)

	男性 (n=341)					女性 (n=775)					
	ベースライン塩味味覚閾値				P 値	ベースライン塩味味覚閾値				P 値	
	正常群 (0.6%)		高値群 (0.8%以上)			正常群 (0.6%)		高値群 (0.8%以上)			
	人数	割合	人数	割合		人数	割合	人数	割合		
年齢						年齢					
65歳以上	103	41.0%	37	41.1%	0.990	65歳以上	169	25.9%	33	26.8%	0.833
65歳未満	148	59.0%	53	58.9%		未満	483	74.1%	90	73.2%	
生活状況						生活状況					
既婚	231	92.0%	83	92.2%	0.954	既婚	518	79.4%	92	74.8%	0.248
独身	20	8.0%	7	7.8%		独身	134	20.6%	31	25.2%	
家族状況						家族状況					
家族と同居	237	94.4%	86	95.6%	0.461	家族と同居	582	89.3%	103	83.7%	0.079
単身	14	5.6%	4	4.4%		単身	70	10.7%	20	16.3%	
教育歴 (学歴)						教育歴 (学歴)					
専門学校卒業以上	159	63.3%	60	66.7%	0.573	専門学校卒業以上	371	56.9%	71	57.7%	0.866
高校卒業以下	92	36.7%	30	33.3%		高校卒業以下	281	43.1%	52	42.3%	
喫煙状況						喫煙状況					
現在喫煙	23	9.2%	16	17.8%	0.067	現在喫煙	9	1.4%	5	4.1%	0.122
過去喫煙	124	49.4%	44	48.9%		過去喫煙	53	8.1%	10	8.1%	
喫煙歴なし	104	41.4%	30	33.3%		喫煙歴なし	590	90.5%	108	87.8%	
飲酒状況						飲酒状況					
現在飲酒 (1合以上/日)	79	31.5%	41	45.6%	0.043	現在飲酒 (1合以上/日)	33	5.1%	6	4.9%	0.977
現在飲酒 (1合未満/日)	113	45.0%	30	33.3%		現在飲酒 (1合未満/日)	204	31.3%	41	33.3%	
過去飲酒	16	6.4%	2	2.2%		過去飲酒	17	2.6%	3	2.4%	
習慣的な飲酒歴なし	43	17.1%	17	18.9%		習慣的な飲酒歴なし	398	61.0%	73	59.3%	
塩干物摂取状況						塩干物摂取状況					
食べる	204	81.6%	70	77.8%	0.432	食べる	523	80.2%	100	81.3%	0.781
食べない	46	18.4%	20	22.2%		食べない	129	19.8%	23	18.7%	
K6 スコア (2.48±3.11, 点)						K6 スコア (2.68±3.19, 点)					
平均値±SD	2.40±2.95		2.70±3.52		0.443	平均値±SD	2.69±3.20		2.63±3.16		0.842
5点以上	49	19.5%	19	21.1%	0.760	5点以上	140	21.5%	29	23.6%	0.604
5点未満	202	80.5%	71	78.9%		5点未満	512	78.5%	94	76.4%	
13点以上	5	2.0%	1	1.1%	0.690	13点以上	9	1.4%	1	0.8%	0.512
13点未満	246	98.0%	89	98.9%		13点未満	643	98.6%	122	99.2%	
尿中ナトカリ比 (2.24±1.20)						尿中ナトカリ比 (1.99±1.00)					
平均値±SD	2.25±1.20		2.23±1.19		0.895	平均値±SD	2.02±1.02		1.85±0.90		0.088
中央値1.97以上	122	48.6%	48	53.3%	0.442	中央値1.85以上	330	50.6%	58	47.2%	0.482
未満	129	51.4%	42	46.7%		未満	322	49.4%	65	52.8%	
推定一日食塩摂取量 (8.94±1.95, g)						推定一日食塩摂取量 (8.29±1.83, g)					
平均値±SD	8.84±1.95		9.22±1.92		0.106	平均値±SD	8.27±1.82		8.39±1.91		0.518
中央値8.87 g 以上	119	47.4%	52	57.8%	0.091	中央値8.24 g 以上	318	48.8%	71	57.7%	0.069
未満	132	52.6%	38	42.2%		未満	334	51.2%	52	42.3%	
上位25%	55	21.5%	30	35.3%	0.032	上位25%	158	24.2%	36	29.3%	0.237
下位75%	196	76.6%	60	70.6%		下位75%	494	75.8%	87	70.7%	

※：塩味味覚閾値 (正常/高値) と規定要因について χ² 検定を実施

表2 全対象者における塩味味覚閾値高値の規定要因の検討 (1,116人)

	単変量解析		多変量解析(※1, 2)	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
性別				
男性	1.90	1.34-2.59	1.48	0.98-2.24
女性	1.00	—	1.00	—
年齢				
65歳以上	1.14	0.83-1.56	1.15	0.81-1.64
65歳未満	1.00	—	1.00	—
生活状況				
既婚	1.00	—	1.00	—
独身	1.06	0.71-1.56	1.10	0.64-1.90
家族状況				
家族と同居	1.00	—	1.00	—
単身	1.24	0.77-2.00	1.25	0.64-2.44
教育歴(学歴)				
専門学校卒業以上	1.00	—	1.00	—
高校卒業以下	0.89	0.66-1.21	0.87	0.63-1.20
喫煙状況				
現在喫煙	3.30	1.85-5.89	2.51	1.33-4.74
過去喫煙	1.53	1.08-2.19	1.05	0.68-1.63
喫煙歴なし	1.00	—	1.00	—
飲酒状況				
現在飲酒(1合以上)	2.06	1.37-3.10	1.42	0.87-2.32
現在飲酒(1合未満)	1.10	0.80-1.55	0.95	0.66-1.37
過去飲酒	0.74	0.28-1.95	0.57	0.21-1.55
習慣的に飲んだことがない	1.00	—	1.00	—
塩干物摂取状況				
食べる	0.95	0.65-1.38	0.97	0.66-1.43
食べない	1.00	—	1.00	—
K6スコア				
5点以上	1.01	0.77-1.57	1.15	0.79-1.67
5点未満	1.00	—	1.00	—
尿中ナトリウム				
連続量(1増加あたり)	0.94	0.81-1.08	—	—
推定一日食塩摂取量				
上位25%(全体9.71g以上)	1.57	1.13-2.18	1.45	1.03-2.03
下位75%(全体9.71g未満)	1.00	—	1.00	—

※1: 塩味味覚閾値高値を目的変数として、強制投入法にて二項ロジスティック回帰分析を実施

※2: 多重共線性を考慮し、多変量解析では尿中ナトリウム比を除き解析を実施

CI: 1.00-9.23) で塩味味覚閾値高値との有意な正の関連が認められた。

多変量解析の結果、男性では、塩味味覚閾値高値と現在喫煙(喫煙歴無しと比較してOR: 2.66, 95%CI: 1.19-5.92), 推定一日食塩摂取量の上位25%群(10.24g以上)(下位75%と比較してOR: 1.85, 95%CI: 1.07-3.22) で有意な関連が認めら

れた。女性では、現在喫煙(喫煙歴無しと比較してOR: 3.21, 95%CI: 1.01-10.17) で有意な関連が認められた。

IV 考 察

本研究の結果より、男性では喫煙習慣、推定一日食塩摂取量の多さが、女性では喫煙習慣が塩味味覚閾値高値と関連していた。

味覚は化学物質が舌の味蕾を通じて起こる生理学的反応と脳での認知的反応の組み合わせである。青木らの喫煙による味覚への影響の調査によると、喫煙者は非喫煙者と比較して、味覚受容体の発現が少なかったと報告しており²⁶⁾、喫煙による口腔への悪影響の一つとして舌組織への影響が推察される。蓑原らは、北海道の定期住民健康診断参加者905人を対象とした横断研究において、甘味、塩味、酸味、苦味の味覚検査を行い、喫煙量が多いほど味覚識別能が鈍化すると報告している¹³⁾。Kaleらは、インドでの噛みタバコの味覚への影響について、25~50歳の60人(噛みタバコ咀嚼者30人、非咀嚼者30人)を対象に調査した横断研究において、噛みタバコ咀嚼者は非咀嚼者より塩味の味覚識別時間に有意な増加(咀嚼者12.3秒、非咀嚼者10.2秒, $P=0.03$)が認められたと報告している²⁷⁾。Cheruelらは、18~64歳を対象とした研究で、電気味覚検査で金属味、酸味、塩味を知覚する値を味覚閾値とし、ニコチン依存度が高いほど味覚感度が低かったこと、禁煙すると味覚感度が回復することを報告している²⁸⁾。したがって、非喫煙ならびに禁煙はタバコ単体による健康への影響だけでなく、味覚を正常に保つことや味覚の回復、それによる適切な食塩摂取量につながる可能性が期待される。本研究でも、喫煙習慣がある者は男女ともに塩味味覚閾値高値のオッズ比が高く、先行研究の報告を支持する結果となった。

先行研究より、味覚の規定要因として、喫煙習慣のほか、性別、年齢が報告されているが、必ずしも結果が一致していない。蓑原らは、甘味・酸味・苦味・塩味の4つの味の濃度溶液を低濃度から高濃度へ上げていき、どの時点で識別できるか調査した味覚識別能検査において、女性が男性より有意に低濃度で識別($P<0.01$)したと報告している¹³⁾。また、18歳~80歳の1,020人の白人を対象にした報告では、女性は男性より酸味、苦味、塩味において、強く知覚したとしている¹⁴⁾。一方で、台湾の健康な20歳~45歳の102人を対象とした報告では、性別で有意な差は認められなかった¹⁵⁾。

本研究では全対象者における単変量解析にて、男性が女性と比較して、塩味味覚閾値高値となるオッ

表3 性別における塩味味覚閾値高値の規定要因の検討

	男性 (n=341)				女性 (n=775)			
	単変量解析		多変量解析 (※1, 2)		単変量解析		多変量解析 (※1, 2)	
	オッズ比	95% 信頼区間	オッズ比	95% 信頼区間	オッズ比	95% 信頼区間	オッズ比	95% 信頼区間
年齢								
65歳以上	1.00	0.62-1.64	1.25	0.73-2.14	1.05	0.68-1.62	1.03	0.64-1.67
65歳未満	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
生活状況								
既婚	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
独身	0.97	0.40-2.39	1.34	0.44-4.13	1.30	0.83-2.04	1.02	0.54-1.95
家族状況								
家族と同居	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
単身	0.79	0.25-2.46	0.67	0.16-2.74	1.61	0.94-2.77	1.59	0.72-3.51
教育歴 (学歴)								
専門学校卒業以上	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
高校卒業以下	0.86	0.52-1.44	0.82	0.48-1.42	0.97	0.66-1.43	0.91	0.60-1.37
喫煙状況								
現在喫煙	2.41	1.13-5.14	2.66	1.19-5.92	3.04	1.00-9.23	3.21	1.01-10.17
過去喫煙	1.23	0.72-2.10	1.05	0.60-1.85	1.03	0.51-2.09	0.99	0.46-2.09
喫煙歴なし	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
飲酒状況								
現在飲酒 (1合以上)	1.31	0.67-2.58	1.40	0.69-2.87	0.99	0.40-2.45	0.84	0.32-2.18
現在飲酒 (1合未満)	0.67	0.34-1.34	0.77	0.38-1.58	1.10	0.72-1.67	1.05	0.69-1.62
過去飲酒	0.32	0.07-1.53	0.30	0.06-1.49	0.96	0.28-3.37	1.00	0.27-3.62
習慣的に飲んだことがない	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
塩干物摂取状況								
食べる	0.79	0.44-1.42	0.79	0.42-1.47	1.07	0.66-1.76	1.14	0.69-1.89
食べない	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
K6 スコア								
5点以上	1.10	0.61-2.00	1.06	0.57-1.96	1.13	0.72-1.78	1.16	0.73-1.86
5点未満	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—
尿中ナトカリ比								
連続量 (1増加あたり)	0.99	0.81-1.21	—	—	0.83	0.68-1.03	—	—
推定一日食塩摂取量								
上位25% (男性10.24g以上, 女性9.54g以上)	1.78	1.05-3.03	1.85	1.07-3.22	1.29	0.84-1.98	1.31	0.84-2.02
下位75% (男性10.24g未満, 女性9.54g未満)	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—

※1: 塩味味覚閾値高値を目的変数として、強制投入法にて二項ロジスティック回帰分析を実施

※2: 多重共線性を考慮し、多変量解析では尿中ナトカリ比を除き解析を実施

ズ比が高いことが認められたが、多変量解析では関連が認められなかった。これは、高血圧やがん等の既往歴がない健康な集団において、性別よりも喫煙習慣ならびに推定食塩摂取量などの生活習慣が、塩味味覚閾値と関連が強い可能性を示唆していると考えられる。

年齢については、日本の其山村在住者291人を対象とした横断研究では、加齢により味覚閾値が高値

を示し、酸味、塩味、苦味、甘味の中で、塩味の味覚閾値が最も高く、味覚閾値と識別閾値は、50歳頃から60歳代で顕著に高値を示し、70歳代で60歳代と比較してやや低値を示していた²⁹⁾。また、若者と高齢者での塩味の知覚と塩味を感じる強度の変化速度を調査した研究において、高齢者(60~81歳, 31人)は若者(21~39歳, 43人)と比較して塩味を知覚する時間に有意な差はないが、塩味を口に含んだ後、

その塩味の最大強度を知覚することに時間がかかり、またその強度が低いことが報告されている¹⁶⁾。2,798人のクロアチア人を対象として塩味味覚閾値を調査した結果では、閾値が低い/中間/高い群の各年齢(中央値)が52.0歳/56.0歳/59.0歳($P < 0.001$)であり、年齢と塩味味覚閾値に関連があった³⁰⁾。本研究では、年齢と塩味味覚閾値高値との有意な関連が認められなかったが、これは、本研究の対象者年齢が40~74歳、平均年齢が男性60.9±9.0歳、女性58.0±8.7歳であったことから、先行研究の対象者集団と比較して年齢層が高かったことが影響している可能性がある。先行研究から加齢とともに味覚が変化する可能性が報告されているが、これを明らかにするためには、若い世代からの縦断研究の実施が必要と考えられた。

塩味味覚閾値高値と尿中から測定した推定食塩摂取量との正の関連については、全対象者ならびに男性で認められ、女性では認められなかった。Kawamuraらが東北地方(岩手県盛岡市)で実施した尿中ナトリウムから食塩摂取量を推定する先行研究では、68歳以上の女性集団のみ夏と冬の季節間の有意差が認められたことが報告されている³¹⁾。尿中ナトリウムの日間変動や日内変動の性差についての報告は見当たらないが、高齢の女性における尿中ナトリウムの季節変動が推定食塩摂取量と塩味味覚閾値高値との関連を弱めた可能性があると考えられる。いずれにせよ、塩味味覚と食塩摂取量については、成人以降における減塩食と減塩教育での塩味味覚の回復が報告されているため³²⁾、成人期での減塩指導はこの点からも意義があると考えられた。

本研究では、全対象者で1日1合以上の現在飲酒習慣において単変量解析で塩味味覚閾値に関連が認められたが、多変量解析では認められなかった。これは、喫煙習慣がある者の中に飲酒習慣がある者が多かったことが影響していると考えられる。対象者の現在喫煙者の63.0%に現在飲酒習慣があり、非喫煙者の現在飲酒者割合(48.3%)より高かった。

塩味味覚閾値と飲酒習慣についての研究は少ない。アルコール依存者と非飲酒者(週に1日程度の機会飲酒を含む)ボランティア(両群ともにそれぞれ92人:平均年齢36歳、女性の割合42%)を対象に、飲酒量と甘味および塩味の味覚閾値の関連を検討した横断研究では、アルコール依存者において有意に甘味の閾値が高かった($P < 0.05$)が、塩味については統計的に有意な差が認められなかった。しかし、塩味の濃度を感じる検査の正答率に差があったことから、飲酒習慣が塩味味覚を変化させないと結論づけることはできないと考察されている³³⁾。一

方で、日本人女子大生127人を対象にした横断研究では、飲酒者(週1日以上)が非飲酒者と比較して、電気味覚調査で定義した塩味感受性の閾値が有意に高かった($P = 0.0097$)³⁴⁾。飲酒習慣との関連について、年齢や飲酒量、飲酒頻度を考慮し、今後さらなる検証を行う必要があると考えられる。

Everett SAらは、16歳以上のアメリカの高校生(13,858人)を対象に、喫煙開始年齢とその後の喫煙パターンを調査し、喫煙開始の年齢が現在の喫煙習慣と有意に関連していたと報告している³⁵⁾。青年期を含む若年層に対する防煙教育を行うことは、その後の喫煙習慣形成の予防につながり、ひいては塩味味覚閾値を正常に保つことに繋がる可能性が期待される。

日本における味覚障害の臨床診断法には、保険適応のあるろ紙ディスク検査と電気味覚検査が用いられている³⁶⁾。本研究で塩味味覚閾値の測定に使用したソルセイブ[®]は高血圧患者の食塩摂取状況の評価のために考案された味試験紙であり、西元らの報告^{20,37)}で味覚閾値測定に使用可能であることが述べられている。また、簡便に使用可能であることから、健康診断や研究、調査などでこれまで広く利用されている^{10,38)}。今回の研究でも、味覚閾値高値群と推定一日食塩摂取量上位25%群は関連があったことから、ソルセイブ[®]は、食事調査や24時間蓄尿による食塩摂取量の測定を行うことなく、食塩摂取量が過剰になり易い味覚閾値高値者のスクリーニングに有用であると考えられる。

本研究の強みとして、研究参加時に高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中ではなく脳・心血管疾患の既往歴のない健常者を対象としているため、治療中に伴う生活習慣改善の影響が少ないと考えられる点が挙げられる。一方、健康意識の高いボランティア集団での検討ということでの研究の限界という側面も有している。その他の本研究の限界としては以下が挙げられる。本研究は横断研究であるため、規定要因と塩味味覚閾値の因果関係が検証できない。また、先行研究において、義歯装着で味覚閾値が高値になる傾向があったという報告²⁹⁾あるいは関連がなかったという報告¹³⁾があるが、本研究では義歯装着についての情報を収集できていない。さらに、本研究の対象者の平均年齢は男性60.9歳、女性58.0歳であり、若年層を対象としていない。考察で若年層の生活習慣や減塩教育の必要性を述べたが、具体的にどの年代から介入を行うことが重要であるかは本研究では不明である。そのため、今後、40歳未満を対象とした若年層への前向きコホート研究を行うなど、さらなる検討が必要であると考えられる。

V 結 語

本研究より、40～74歳の健常な成人において塩味味覚閾値を規定する要因として、喫煙習慣と推定一日食塩摂取量の多さが塩味味覚閾値高値と関連していた。塩味味覚閾値は可逆的であるため、健康診断や保健指導の場で、定期的に塩味味覚閾値調査を活用することで、食塩過剰摂取による高血圧予防に有効であると考えられた。

本研究に多大なるご支援をいただきました公益財団法人神戸医療産業都市推進機構（旧：公益財団法人先端医療振興財団）および神戸市役所の皆さまに厚く御礼申し上げます。

本研究は、1) 2010年度兵庫医科大学教員研究助成、2) 日本学術振興会からの科学研究費補助金（B21390211, B23390178, C23590835）、3) 日本学術振興会研究活動スタート支援（B23790711, B26860489, 15H06913）、4) 国立循環器病研究センター内研究資金（22-4-5）、5) 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26-循環器等（政策）一般-001）」、6) 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等一般-003）」、7) 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、および地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」、8) 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「健康診査・保健指導における効果的な実施に資する研究（22FA1006）」の助成を受けて実施した。

本研究において開示すべきCOI状態はない。

受付	2022. 6.13
採用	2022.12. 1
J-STAGE早期公開	2023. 2.10

文 献

- 1) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019年版 (JSH2019). 2019; 4-12.
- 2) 厚生労働省. 平成29年 患者調査. 2019. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/05.pdf> (2022年11月20日アクセス可能).
- 3) Ikeda N, Inoue M, Iso H, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med* 2012; 9: e1001160.
- 4) Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
- 5) 厚生労働省. 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要. 2020. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> (2022年11月20日アクセス可能).
- 6) 厚生労働省. 日本人のための食事摂取基準2020年版. 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告. 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (2022年11月20日アクセス可能).
- 7) World Health Organization (WHO). Salt reduction. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction> (2022年11月20日アクセス可能).
- 8) Mattes RD. The taste for salt in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 692S-697S.
- 9) Piovesana PM, Sampaio KL, Gallani MCBJ. Association between taste sensitivity and self-reported and objective measures of salt intake among hypertensive and normotensive individuals. *ISRN Nutr* 2012; 2013: 301213.
- 10) Kubota Y, Higashiyama A, Sugiyama D, et al. Association between impairment of salty taste recognition and masked hypertension based on home blood pressure in Japanese residents: the KOBE study. *Hypertens Res* 2018; 41: 756-762.
- 11) Michikawa T, Nishiwaki Y, Okamura T, et al. The taste of salt measured by a simple test and blood pressure in Japanese women and men. *Hypertens Res* 2009; 32: 399-403.
- 12) Kudo A, Kitamura A, Imano H, et al. Salt taste perception and blood pressure levels in population-based samples: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Br J Nutr* 2021; 125: 203-211.
- 13) 蓑原美奈恵, 伊藤宜則, 大谷彦彦, 他. 健常成人の味覚識別能に関する研究 喫煙との関連性について. *日本衛生学雑誌* 1988; 43: 607-615.
- 14) Barragan R, Coltell O, Portoles O, et al. Bitter, sweet, salty, sour and umami taste perception decreases with age: sex-specific analysis, modulation by genetic variants and taste-preference associations in 18 to 80 year-old subjects. *Nutrients* 2018; 10: 1539.
- 15) Jiang RS, Lin WJ. Taste function in healthy Taiwanese adults. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2019; 12: 1179550619845331.
- 16) Sato H, Wada H, Matsumoto H, et al. Differences in dynamic perception of salty taste intensity between young and older adults. *Sci Rep* 2022; 12: 7558.
- 17) Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, et al. Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and Gamma-glutamyl transpeptidase: the KOBE study. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 2016; 51: 173-183.
- 18) Hattori H, Hirata A, Kubo S, et al. Estimated 24 h

- urinary Sodium-to-Potassium Ratio is related to renal function decline: a 6-year cohort study of Japanese urban residents. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 5811.
- 19) 野澤美樹, 桑原和代, 久保田芳美, 他. 横断研究による推定24時間尿中ナトリウム・カリウム比およびBMIと血圧との関連. *日本公衆衛生雑誌* 2020; 67: 722-733.
- 20) Nishimoto K, Hirota R, Egawa M, et al. Clinical evaluation of taste dysfunction using a salt-impregnated taste strip. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996; 58: 258-261.
- 21) 田谷 元, 桑原和代, 東山 綾, 他. 都市住民における非特異的ストレス指標 K6 の悪化予測因子の探索: 神戸研究. *日本公衆衛生雑誌* 2020; 67: 509-517.
- 22) Tanaka T, Okamura T, Miura K, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 97-103.
- 23) Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med* 2002; 32: 959-976.
- 24) Kessler RC, Barker PR, Colpe LJ, et al. Screening for serious mental illness in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 184-189.
- 25) Sakurai K, Nishi A, Kondo K, et al. Screening performance of K6/K10 and other screening instruments for mood and anxiety disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 434-441.
- 26) 青木三恵子, 岡田友佳, 小池文彦, 他. hTAS2Rs を指標にした味覚受容体発現への喫煙の影響. *日本味と匂学会誌* 2010; 17: 371-374.
- 27) Kale YS, Vibhute N, Belgaumi U, et al. Effect of using tobacco on taste perception. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 2699-2702.
- 28) Cheruel F, Jarlier M, Sancho-Garnier H. Effect of cigarette smoke on gustatory sensitivity, evaluation of the deficit and of the recovery time-course after smoking cessation. *Tob Induc Dis* 2017; 15: 15.
- 29) 大和田国夫, 田中平三, 伊東正明, 他. 加齢に伴う味覚の感受性の変動に関する研究. *日本衛生学雑誌* 1972; 27: 243-247.
- 30) Veček NN, Mucalo L, Dragun R, et al. The association between salt taste perception, Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Nutrients* 2020; 12: 1164.
- 31) Kawamura M, Hashimoto T, Ogino T, et al. Seasonal variation in the daily urinary sodium excretion in outpatients from the Morioka region of northern Japan. *Intern Med* 2017; 56: 1321-1329.
- 32) 小林由紀子, 石井有理, 寺本祐之. 社員食堂における減塩食と減塩情報の提供が24時間尿中 Na 排泄量(食塩換算量)におよぼす影響. *栄養学雑誌* 2019; 77: 46-53.
- 33) Silva CS, Dias VR, Almeida JA, et al. Effect of heavy consumption of alcoholic beverages on the perception of sweet and salty taste. *Alcohol Alcohol* 2016; 51: 302-306.
- 34) Karita K, Harada M, Yoshida M, et al. Factors associated with dietary habits and mood states affecting taste sensitivity in Japanese college women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2012; 58: 360-365.
- 35) Everett SA, Warren CW, Sharp D, et al. Initiation of cigarette smoking and subsequent smoking behavior among U.S. high school students. *Prev Med* 1999; 29: 327-333.
- 36) 阪上雅史. 「第112回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」味覚障害の診断と治療. *日本耳鼻咽喉科学会総会* 2012; 115: 8-13.
- 37) 西元謙吾, 大堀純一郎, 下変哲也, 他. ソルセイブ検査における味覚閾値の再現性について: 正常者での検討(第1報). *口腔・咽頭科* 2005; 17: 309-315.
- 38) 西岡亜季, 植田真知, 松浦仁美, 他. 職域男性の肥満・高血圧・脂質異常と食生活との関連—愛媛県愛南町地域診断モデル事業の取り組みから—. *厚生の指標* 2016; 63: 26-32.

Determinants of salt taste threshold among urban residents: the KOBE study

Minami WAKAKO*, Mizuki SATA*, Yoshimi KUBOTA^{2*}, Yoko NISHIDA^{3*}, Sachimi KUBO^{4*}, Aya HIGASHIYAMA^{5*}, Takumi HIRATA^{*,6*}, Aya KADOTA^{7*}, Aya HIRATA*, Junji MIYAZAKI*, Mizuki KAWAHARA^{8*}, Kazuyo KUWABARA*, Daisuke SUGIYAMA^{9*,10*}, Naomi MIYAMATSU^{8*}, Yoshihiro MIYAMOTO^{11*} and Tomonori OKAMURA^{*,12*}

Key words : salty taste, smoking habits, salt intake, taste threshold, lifestyle

Objectives Though having a high salt taste threshold has been associated with hypertension, its exact determinants remains unclear. This study aimed to identify the determinants of salt taste threshold in a community-based population and to determine the relationship between salt taste thresholds and the simultaneous presence of multiple determinants.

Methods Of the 1,117 participants of the baseline survey of the Kobe study, a cohort study of healthy urban residents, aged 40–74 years, with no history of cancer or cardiovascular diseases, nor undergoing treatment for hypertension, diabetes, or dyslipidemia, was conducted. Among them, 1,116 underwent the salt taste threshold test, and urine samples were collected to determine their estimated salt intake. The salt taste threshold test was carried out using SALSAVE[®], with a salt taste threshold of 0.6% defined as normal, and that of 0.8% or more defined as high. A binomial logistic regression model was used, with high salt taste threshold as the objective variable, and life and family status, education, smoking and alcohol drinking status, intake status of salt dried fish, stress indicators, and daily salt intake (estimated from the urine sample) as the explanatory variables. A binomial logistic regression analysis was conducted, through multivariate analysis using the forced entry method, with factors influencing salt taste threshold as explanatory variables, and salt taste threshold (normal/high) as the objective variable. This analysis was performed excluding the urinary sodium-to-potassium ratio to account for multicollinearity with the estimated daily salt intake.

Results The mean age was 60.9±9.0 years for men, and 58.0±8.7 years for women. The salt taste threshold was normal in 80.9% ($n=903$) of the participants (73.6% [$n=251$] men and 84.1% [$n=652$] women), and high in 19.1% ($n=213$) of the participants (26.3% [$n=90$] men and 15.9% [$n=123$] women). Multivariate analysis revealed that smoking habits were significantly associated with a higher salt taste threshold, with an odds ratio (95% confidence interval) of 2.51 (1.33–4.74) for all participants. The odds ratio for a high salt taste threshold was 1.45 (1.03–2.03) for the top 25% estimated daily salt intake group, showing a significant association with a high salt taste threshold. In the analysis by sex, smoking habits were associated with higher salt taste thresholds, while an association with estimated daily salt intake was observed only in men.

Conclusion Smoking status and estimated daily salt intake were associated with higher salt taste thresholds in healthy urban residents.

* Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

2* Department of Environmental and Preventive Medicine, School of Medicine, Hyogo Medical University

3* Osaka Institute of Public Health

4* Tezukayama Gakuin University Faculty of Human Sciences

5* Department of Hygiene, Wakayama Medical University

6* Institute for Clinical and Translational Science, Nara Medical University

7* NCD Epidemiology Research Center, Shiga University of Medical Science

8* Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science

9* Keio University Faculty of Nursing and Medical Care

10* Health Management, Keio University

11* Open Innovation Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

12* Cohort Study Team, Center for Cluster Development and Coordination, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Hyogo, Japan