

Table 2 The number of deaths according to underlying cause of death (ICD 9* codes) stratified by age group amongst 4035 males and 5181 females during the 13.2-year follow-up

Causes of death	ICD9 code	Total n	Age stratification (years)			
			30-59		60-	
			n	%	n	%
Male						
Cardiovascular	393-459	231	53	22.9	178	77.1
Coronary	410-414	39	13	33.3	26	66.7
All stroke	430-438	112	22	19.6	90	80.4
Cerebral haemorrhage	431-432	30	7	23.3	23	76.7
Cerebral infarction	433, 434, 437.7a, 7b	60	6	10.0	54	90.0
Others	435-437.0-, 6, 8, 9, 438, 430	22	9	40.9	13	59.1
Cancer	140-208	206	84	40.8	122	59.2
Esophagus	150	7	1	14.3	6	85.7
Stomach	151	55	20	36.4	35	63.6
Lung	162	46	21	45.7	25	54.3
Liver	155, 199.1c	23	15	65.2	8	34.8
Pancreas	157	17	12	70.6	5	29.4
Rectum	154	8	1	12.5	7	87.5
Leukaemia	204-208	3	2	66.7	1	33.3
Others		47	12	25.5	35	74.5
Non-cardiovascular, non-cancer		201	54	26.9	147	73.1
Pneumonia	480-486	43	2	4.7	41	95.3
Accident, poisoning and suicide	800-999	35	23	65.7	12	34.3
Others		123	29	23.6	94	76.4
Total		638	191	29.9	447	70.1
Female						
Cardiovascular	393-459	231	32	13.9	199	86.1
Coronary	410-414	40	5	12.5	35	87.5
All stroke	430-438	104	14	13.5	90	86.5
Cerebral haemorrhage	431-432	18	4	22.2	14	77.8
Cerebral infarction	433, 434, 437.7a, 7b	52	3	5.8	49	94.2
Others	435-437.0-, 6, 8, 9, 438, 430	34	7	20.6	27	79.4
Cancer	140-208	147	59	40.1	88	59.9
Esophagus	150	1	0	0.0	1	100.0
Stomach	151	37	12	32.4	25	67.6
Lung	162	19	8	42.1	11	57.9
Liver	155, 199.1c	10	3	30.0	7	70.0
Pancreas	157	6	1	16.7	5	83.3
Rectum	154	4	2	50.0	2	50.0
Breast	174-175	10	9	90.0	1	10.0
Uterus	179-182	7	2	28.6	5	71.4
Leukaemia	204-208	8	3	37.5	5	62.5
Others		45	19	42.2	26	57.8
Non-cardiovascular, non-cancer		190	36	18.9	154	81.1
Pneumonia	480-486	37	3	8.1	34	91.9
Accident, poisoning and suicide	800-999	29	14	48.3	15	51.7
Others		124	19	15.3	105	84.7
Total		568	127	22.4	441	77.6

*ICD9 means the 9th International Classification of Disease. Cause of deaths with at least five cases in either males or females are shown.

pancreas cancer, leukaemia and 'accident, poisoning and suicide' for males and breast cancer for females, over 50% of deaths occurred before 60 years.

Table 3 shows the number of deaths and multi-variate-adjusted RR for all cardiovascular, cancer, noncardiovascular and noncancer diseases and

all-cause mortality according to TC stratification. The mortality for all cardiovascular diseases was the highest in the hypercholesterolaemia group, although it was not statistically significant in either sex. A significantly higher RR was revealed when both sexes were combined, RR 1.41 (95% CI 1.02–1.93). The mortality for cancer was not associated with the TC level in either sex. The hypocholesterolemia group was positively associated with an increased risk of noncardiovascular, noncancer disease mortality; RR 1.56 (95% CI 1.13–2.17) for males, 1.51 (95% CI 0.99–2.30) for females and 1.49 (95% CI 1.15–1.93) when males and females were combined. The hypocholesterolemia group was also positively associated with an increased risk for total mortality; RR 1.21 (95% CI 0.99–1.46) for males, 1.44 (95% CI 1.12–1.84) for females and 1.25 (95% CI 1.07–1.45) when males and females were combined.

Table 4 shows the number of deaths and multivariate-adjusted RR for coronary heart disease, stroke, cerebral haemorrhage, cerebral infarction, stomach cancer, liver cancer and lung cancer according to TC stratification. The mortality for coronary heart disease suggested a positive graded relation with the TC level in both males and females; RR for the hypercholesterolaemia group was 4.76 (95% CI 1.91–11.9) for males, 1.99 (95% CI 0.79–5.03) for females and 2.93 (95% CI 1.52–5.63) when males and females were combined.

The mortality for stroke was not associated with the TC level in either sex. The mortality for cerebral haemorrhage was the highest in the hypocholesterolemia group in males; RR 2.70 (95% CI 1.09–6.68). The hypocholesterolemia group was positively associated with an increased risk for liver cancer; RR 1.87 (95% CI 0.78–4.56) for males, 3.68 (95% CI 0.72–18.9) for females and 2.40 (95% CI 1.11–5.18) when males and females were combined. The mortalities for cerebral infarction, stomach cancer and lung cancer were not associated with the TC level in either sex. We combined the whole stroke except for cerebral haemorrhage as an independent variable. However, there was no relationship between the whole mortality stroke except for cerebral haemorrhage and TC levels, and the mortalities for pneumonia and 'accident, poisoning and suicide' were not associated with the TC levels, either (data not shown in the table).

The association between TC levels and cause-specific or all-cause mortality was investigated after excluding deaths within the first 5 years of follow-up (Table 5). The significant relation between hypercholesterolaemia and an increased risk for all cardiovascular diseases disappeared in this analysis; however, the magnitude of RR still remained the same, although it did not reach statistical significance due to the small numbers of cases. The mortality for coronary heart disease still suggested a positive graded relation with the TC level; RR for the hypercholesterolaemia group was 5.26 (95% CI 1.81–15.3) for males, 1.40 (95% CI 0.43–4.57) for females and 2.66 (95% CI 1.21–5.86) when males and females were combined.

The significant relation between hypocholesterolemia and an increased risk for noncardiovascular and noncancer disease or all-cause mortality disappeared in both sexes. The number of deaths due to cerebral haemorrhage or liver cancer was too small to permit valid multivariate analysis of risk factor analysis amongst the four groups. We only estimated multivariate-adjusted RRs of hypocholesterolemia for cerebral haemorrhage or liver cancer compared with the nonhypocholesterolemia group when males and females were combined. They were 2.06 (95% CI 0.80–5.52) for cerebral haemorrhage and 2.60 (95% CI 1.03–6.57) for liver cancer (data not shown in the table).

The crude mortality for coronary heart disease in the normal group was 0.51 per 1000 person-years, so the multivariate-adjusted mortality for coronary heart disease with hypercholesterolaemia was 1.49 per 1000 person-years (the crude rate, 0.51, multiplied by multivariate RR of hypercholesterolaemia, 2.93). The crude mortality for liver cancer in the standard group was 0.23 per 1000 person-years, so the multivariate-adjusted mortality for liver cancer with hypocholesterolemia was 0.55 per 1000 person-years (the crude rate, 0.23, multiplied by multivariate RR of hypocholesterolemia, 2.40). So the multivariate-adjusted attributable risk of hypercholesterolaemia for coronary heart disease was 0.98 per 1000 person-years. It was threefold higher than that of hypocholesterolemia for liver cancer; 0.32 per 1000 person-years. The attributable risk percentage of hypercholesterolaemia was 66% for coronary heart disease and the attributable risk percentage of hypocholesterolemia was 58% for liver cancer.

Table 3 The number of deaths and multivariate-adjusted RRs* (95% CIs) for major causes of death according to serum total cholesterol level

Baseline serum cholesterol level (stratum mean) [†] mmol L ⁻¹	Cardiovascular			Cancer		Non-cardiovascular, non-cancer		All-cause		
	No. of persons	Person-years	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	
Male										
<4.14 (3.75)	851	10 688	53	1.01 (0.72, 1.43)	61	1.11 (0.80, 1.54)	69	1.56 (1.13, 2.17)	183	1.21 (0.99, 1.46)
4.14–5.16 (4.65)	1937	25 310	106	1.00	102	1.00	86	1.00	294	1.00
5.17–6.20 (5.59)	1002	13 212	56	1.32 (0.94, 1.84)	36	0.83 (0.57, 1.23)	40	1.14 (0.78, 1.67)	132	1.10 (0.89, 1.35)
6.21–(6.70)	245	3256	16	1.45 (0.85, 2.47)	7	0.67 (0.31, 1.44)	6	0.64 (0.28, 1.48)	29	0.93 (0.63, 1.37)
Female										
<4.14 (3.75)	952	12 612	33	1.34 (0.90, 2.01)	26	1.42 (0.90, 2.26)	31	1.51 (0.99, 2.30)	90	1.44 (1.12, 1.84)
4.14–5.16 (4.65)	2325	31 027	94	1.00	65	1.00	77	1.00	236	1.00
5.17–6.20 (5.59)	1453	19 381	69	0.85 (0.62, 1.17)	42	0.79 (0.53, 1.17)	64	0.99 (0.71, 1.39)	175	0.87 (0.71, 1.06)
6.21–(6.70)	451	5906	35	1.42 (0.95, 2.12)	14	0.83 (0.46, 1.49)	18	0.88 (0.52, 1.49)	67	1.06 (0.80, 1.40)
Male and female combined										
<4.14 (3.75)	1803	23 300	86	1.06 (0.82, 1.38)	87	1.22 (0.93, 1.59)	100	1.49 (1.15, 1.93)	273	1.25 (1.07, 1.45)
4.14–5.16 (4.65)	4626	56 338	200	1.00	167	1.00	163	1.00	530	1.00
5.17–6.20 (5.59)	2455	35 592	125	1.01 (0.80, 1.27)	78	0.81 (0.61, 1.06)	104	1.05 (0.82, 1.36)	307	0.96 (0.83, 1.11)
6.21–(6.70)	696	9161	51	1.41 (1.02, 1.93)	21	0.75 (0.47, 1.19)	24	0.81 (0.52, 1.25)	96	1.01 (0.81, 1.26)

*RR, relative risk; 95% CI, 95% Confidence Interval. RR was adjusted for age, serum albumin, body mass index, hypertension, diabetes, cigarette smoking category and alcohol intake category.

[†]The conversion factor from SI units (mmol L⁻¹) to conventional units (mg dL⁻¹) for cholesterol is 38.7.

Table 4 The number of deaths and multivariate-adjusted RRs (95% CIs)[†] for the subgroups of causes of death according to serum total cholesterol level

Baseline serum cholesterol level (stratum mean)* mmol L ⁻¹	Cardiovascular										Cancer					
	Coronary heart disease					Stroke					Stroke subgroup					
	No. of person-years	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	RR (95% CI)	No. of deaths	RR (95% CI)	Cerebral hemorrhage	Cerebral infarction	Stomach	Liver	Lung
Male																
<4.14 (3.75)	851	10 688	6	0.93 (0.35, 2.48)	29	1.16 (0.72, 1.88)	11	2.70 (1.09, 6.68)	11	0.56 (0.27, 1.16)	16	0.96 (0.51, 1.79)	11	1.87 (0.78, 4.56)	13	0.99 (0.50, 1.98)
4.14-5.16 (4.65)	1937	25 310	14	1.00	49	1.00	9	1.00	32	1.00	30	1.00	10	1.00	25	1.00
5.17-6.20 (5.59)	1002	13 212	11	1.83 (0.81, 4.13)	30	1.48 (0.93, 2.37)	7	1.67 (0.60, 4.59)	17	1.39 (0.75, 2.55)	7	0.57 (0.25, 1.31)	2	0.49 (0.11, 2.27)	6	0.59 (0.23, 1.47)
6.21-(6.70)	245	3256	8	4.76 (1.91, 11.9)	4	0.73 (0.26, 2.06)	3	2.59 (0.68, 9.89)	0	-	2	0.63 (0.15, 2.67)	0	-	2	0.90 (0.21, 3.92)
Female																
<4.14 (3.75)	952	12 612	4	0.89 (0.29, 2.73)	12	1.18 (0.61, 2.25)	1	0.43 (0.05, 3.44)	9	1.86 (0.82, 4.21)	6	1.44 (0.55, 3.78)	3	3.68 (0.72, 18.9)	3	
4.14-5.16 (4.65)	2325	31 027	15	1.00	43	1.00	9	1.00	20	1.00	14	1.00	3	1.00	9	
5.17-6.20 (5.59)	1453	19 381	14	1.16 (0.55, 2.43)	35	0.84 (0.53, 1.33)	3	0.31 (0.08, 1.16)	19	1.10 (0.51, 2.10)	14	1.31 (0.61, 2.79)	2	0.72 (0.12, 4.40)	6	†
6.21-(6.70)	451	5906	7	1.99 (0.79, 5.03)	14	0.73 (0.26, 2.06)	5	1.33 (0.42, 4.25)	4	0.77 (0.26, 2.32)	3	0.95 (0.27, 3.36)	2	2.35 (0.37, 14.9)	1	
Male and female combined																
<4.14 (3.75)	1803	23 300	10	0.81 (0.39, 1.69)	41	1.14 (0.78, 1.67)	12	1.74 (0.83, 3.68)	20	0.88 (0.51, 1.50)	22	1.11 (0.68, 1.87)	14	2.40 (1.11, 5.18)	10	1.11 (0.60, 2.05)
4.14-5.16 (4.65)	4262	56 338	29	1.00	92	1.00	18	1.00	52	1.00	44	1.00	13	1.00	34	1.00
5.17-6.20 (5.59)	2455	32 592	26	1.46 (0.84, 2.54)	65	1.08 (0.60, 1.68)	10	0.83 (0.38, 1.84)	36	1.14 (0.73, 1.77)	21	0.87 (0.51, 1.48)	4	0.60 (0.19, 1.88)	12	0.67 (0.34, 1.31)
6.21-(6.70)	696	9161	15	2.93 (1.52, 5.63)	18	1.00 (0.60, 1.68)	8	2.17 (0.91, 5.16)	4	0.46 (0.17, 1.30)	5	0.74 (0.29, 1.90)	2	0.90 (0.20, 4.09)	3	0.63 (0.19, 2.12)

*The conversion factor from SI units (mmol L⁻¹) to conventional units (mg dL⁻¹) for cholesterol is 38.7.

†RR, relative risk; 95% CI, 95% Confidence Interval. RR was adjusted for age, serum albumin, body mass index, hypertension, diabetes, cigarette smoking category and alcohol intake category.

‡Multivariate-adjusted relative risk was not calculated because of the small numbers.

Table 5 Multivariate-adjusted RRs (95% CIs)* excluding deaths within the first 5 years of follow-up according to serum total cholesterol level

Baseline serum cholesterol level (stratum mean) [†] mmol L ⁻¹	No. of persons	Person-years	All cardiovascular RR (95% CI)	Coronary RR (95% CI)	Non-CVD, non-cancer RR (95% CI)	All-cause RR (95% CI)
Male						
<4.14 (3.75)	851	10 688	0.93 (0.62, 1.40)	0.91 (0.28, 2.97)	1.24 (0.84, 1.83)	1.13 (0.90, 1.41)
4.14–5.16 (4.65)	1937	25 310	1.00	1.00	1.00	1.00
5.17–6.20 (5.59)	1002	13 212	1.44 (0.99, 2.09)	2.09 (0.82, 5.31)	1.00 (0.64, 1.56)	1.10 (0.86, 1.40)
6.21– (6.70)	245	3256	1.54 (0.84, 2.80)	5.26 (1.81, 15.3)	0.54 (0.19, 1.48)	0.94 (0.61, 1.46)
Female						
<4.14 (3.75)	952	12 612	1.14 (0.68, 1.93)	0.58 (0.12, 2.69)	1.48 (0.92, 2.39)	1.34 (0.99, 1.81)
4.14–5.16 (4.65)	2325	31 027	1.00	1.00	1.00	1.00
5.17–6.20 (5.59)	1453	19 381	0.94 (0.65, 1.35)	1.53 (0.69, 3.42)	1.02 (0.71, 1.47)	0.91 (0.73, 1.15)
6.21– (6.70)	451	5906	1.37 (0.84, 2.22)	1.40 (0.43, 4.57)	1.00 (0.58, 1.73)	1.04 (0.76, 1.44)
Male and female combined						
<4.14 (3.75)	1803	23 300	0.95 (0.69, 1.31)	0.70 (0.28, 1.76)	1.27 (0.94, 1.72)	1.16 (0.97, 1.39)
4.14–5.16 (4.65)	4262	56 338	1.00	1.00	1.00	1.00
5.17–6.20 (5.59)	2455	32 592	1.13 (0.87, 1.47)	1.81 (0.98, 3.359)	0.99 (0.75, 1.32)	0.98 (0.84, 1.16)
6.21– (6.70)	696	9161	1.44 (0.99, 2.09)	2.66 (1.21, 5.86)	0.83 (0.52, 1.33)	1.01 (0.78, 1.30)

*RR, relative risk; 95% CI, 95% Confidence Interval. RR was adjusted for age, serum albumin, body mass index, hypertension, diabetes, cigarette smoking category and alcohol intake category.

[†]The conversion factor from SI units (mmol L⁻¹) to conventional units (mg dL⁻¹) for cholesterol is 38.7.

Discussion

To our knowledge, this is the first prospective study concerning the relationship between the serum cholesterol level and long-term cause-specific mortality in a randomly selected population throughout Japan. We observed a graded positive relationship between the serum TC level and coronary mortality. This association persisted after excluding deaths in the first 5 years of the follow-up. Although the hypocholesterolemia group was significantly associated with an increased risk of liver cancer or noncardiovascular, noncancer disease or all-cause mortality, these associations, except for liver cancer, disappeared after excluding deaths in the first 5 years of the follow-up.

Most cohort studies after the NHLBI Conference [5] concluded that the positive association between low TC and noncoronary mortality resulted from subclinical disease or confounding factors such as heavy drinking, smoking and lower socio-economic status [8, 11]. In the present study, we did not investigate the pre-existing cancer and chronic inflammatory diseases such as collagen disease or obstructive pulmonary disease, although the subjects with cardiovascular disease were excluded from

the analysis. However, the analysis excluding deaths in the first 5 years of the follow-up was adequate to adjust for the confounding effect of subjects who had subclinical disease or unhealthy status with a low cholesterol level at the baseline survey. We have confirmed that the purpose of the cholesterol screening in Japan is to identify subjects with hypercholesterolaemia who have a lifetime risk for coronary heart disease similar to that in Western populations.

The number of deaths due to stroke was threefold higher than that of coronary heart disease in the present study. In addition to previous epidemiological studies in Japan, there was no positive relationship between the cholesterol level and stroke [24, 25].

We used National Vital Statistics for the underlying causes of death and we believe that it is reliable enough to perform our analyses. In Japan's system, medical doctors who were in charge of each dead subject issued death certificates based on their clinical examination and treatment before death. Because Computed tomography (CT) scanners were becoming very common in the beginning of 1980s and the proportion of stroke patients who had CT scanning was 84–88% in the 1980s [26] and over

90% in the first half of 1990s [27], even in rural areas in Japan, the diagnoses of stroke using National Vital Statistics were considered to be reliable. The ratio of cerebral infarction to cerebral haemorrhage in the present study was 2–3, which agrees with previous epidemiologic studies during recent years in Japan [26–28].

Concerning the subgroup categories of stroke, we only observed an inverse relationship between hypocholesterolemia and cerebral haemorrhage, although its relation disappeared after 5 years of follow-up. Some previous studies [5, 24], but not all [29], reported that hypocholesterolemia was associated with the higher risk of cerebral haemorrhage with the existence of hypertension. The relationship in the present study might be due to an acute combined effect between hypertension and hypocholesterolemia. However, in the present study, of 48 subjects with cerebral haemorrhage, there were only eight subjects without hypertension. Furthermore, of 11 cerebral haemorrhagic subjects with hypocholesterolemia, there was only one subject without hypertension. To clarify this effect, we need a larger study to allow us a subgroup analysis categorized by the existence of hypertension. There was no relationship between serum cholesterol and cerebral infarction as opposed to the findings from Western populations that hypercholesterolaemia is related to thrombotic type cortical infarction. This may be due to Japan's much lower prevalence of thrombotic-type cortical infarction which should relate to cholesterol level [30]. Because the National Vital Statistics in our study period did not require the subcategorized diagnosis for cerebral infarction, we did not analyse the relationship between TC levels and subgroup categories of cerebral infarction.

The prevalence of hepatitis C virus (HCV) is higher in Japan than in Western countries [31] and the infectious rate of hepatitis B virus (HBV) is higher in Asian and Pacific areas, including Japan, than in other parts of the world [32]. The infection of these viruses causes chronic hepatitis and liver cirrhosis which may cause hypocholesterolemia, and it tends to result in an increased risk of death from liver cancer. These viral infections in Japan were mainly due to transfusion of more than 30 years ago and we recently reported that the past history of transfusion was significantly associated with hypocholesterolemia in a rural Japanese community [33]. It may be a possible cause of the positive association

between hypocholesterolemia and higher mortality from liver cancer, although we did not measure blood antigens or antibodies for HBV or HCV in the present study.

The mean level of total blood cholesterol varied according to the populations [34, 35]. The difference in serum total cholesterol level of the middle-aged and elderly people between Japanese and Western populations remained at approximately 0.52 mmol L⁻¹ (20 mg dL⁻¹) or more, although the level in the former has increased whilst that of the latter has declined between 1970 and 1990 [35–37]. Furthermore, age-adjusted coronary mortality in Japan has declined from 1970 to 1990 despite the increase in serum cholesterol, which remains far lower than that in Europe [35] or the United States [38]. These situations in Japan may keep the attributable risk of hypercholesterolaemia for coronary heart disease far lower and decrease the cost-effectiveness of cholesterol screening compared with the Western populations.

However, the decrease in coronary heart disease mortality between 1960 and 1990 has been smaller in the two largest metropolitan city areas in which lifestyles are more westernized [39]. The age-adjusted incidence of coronary heart disease increased between 1963 and 1994 in urban Japanese, although it has plateaued since 1987 [40]. These results suggest that the attributable risk of hypercholesterolaemia for coronary heart disease and the cost-effectiveness of cholesterol screening in Japan will increase in the future. Furthermore, case fatalities of coronary heart disease in Japan are much lower than in other countries, including most Western countries (10–20% vs. 34–83%) [40–42], which may suggest that the absolute or attributable risk of coronary incidence is greater than that of coronary mortality in the present study.

One drawback of the present study is the possible underestimation of these relations of the serum cholesterol level to long-term cause-specific mortality, because they were based on only one cholesterol measurement per person, thus tending to produce misclassification by regression dilution bias [43]. Another is the lack of measurements of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, whose blood concentration is higher in the Japanese than Caucasians [44]. Further studies are needed using the average of two or more baseline measurements

of the total and HDL cholesterol in the Japanese general population.

In conclusion, it is important to continue cholesterol screening programmes in Japan, especially for males, to prevent the development of coronary heart disease. However, the usefulness of screening for females or age-specific benefit for screening has to be clarified in further investigations. The relationship between hypocholesterolemia and hepatic viral infection should be further investigated.

Acknowledgements

This study was performed under the auspices of the Japanese Association for Cerebro-Cardiovascular Disease Control with a research grant from the Ministry of Health and Welfare, Japan (H11-Choju-046).

The authors thank Masakazu Nakamura, Lipid Reference Laboratory, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, for his excellent control for lipid measurement. We also thank Dr Akira Sekikawa, Pittsburgh University, for his valuable comments, and Dr Sohel Reza Choudury, a former research associate of Shiga University of Medical Science, for his cooperation in this research.

References

- Weinshall L, Johnson O, Jansson JH *et al.* Perceived health modifies the effect of biomedical risk factors in the prediction of acute myocardial infarction. An incident case-control study from northern Sweden. *J Intern Med* 1998; **243**: 99–107.
- Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU *et al.* Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; **320**: 671–6.
- National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486–97.
- The Ministry of Health and Welfare. *Manual for Health Examination under Health and Medical Service Law for the Elderly*. (in Japanese). Tokyo: Japan Public Health Association 1987.
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M *et al.* Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; **86**: 1046–60.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D *et al.* Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 1490–500.
- Schuit AJ, Van Dijk CE, Dekker JM, Schouten EG, Kok FJ. Inverse association between serum total cholesterol and cancer mortality in Dutch civil servants. *Am J Epidemiol* 1993; **137**: 966–76.
- Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992; **267**: 70–6.
- Iso H, Naito Y, Kitamura A *et al.* Serum cholesterol and mortality in a Japanese population. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**: 961–9.
- Tamakoshi A, Ohno Y, Yamada T *et al.* Serum cholesterol and cancer mortality in Japanese civil service workers: findings from a nested case-control study. *J Epidemiol* 1993; **3**: 99–107.
- Wannamethee G, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Low serum total cholesterol concentrations and mortality in middle aged British men. *BMJ* 1995; **311**: 409–13.
- Iribarren C, Reed DM, Chen R *et al.* Low serum cholesterol and mortality. Which is the cause and which is the effect? *Circulation* 1995; **92**: 2396–403.
- Zureik M, Courbon D, Ducimetiere P. Decline in serum total cholesterol and the risk of death from cancer. *Epidemiology* 1997; **8**: 137–43.
- Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Munster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentration in smokers but not in nonsmokers. *Circulation* 1997; **96**: 2128–36.
- Stamler J, Daviglus ML, Garside DB *et al.* Relationship between baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and longevity. *JAMA* 2000; **284**: 311–8.
- Song YM, Sung J, Kim JS. Which cholesterol level is related to the lowest mortality in a population with mean cholesterol level: a 6.4 year follow-up study of 482472 Korean Men. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 739–47.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; **358**: 351–5.
- Hashimoto A, Goto T, Uchibori M *et al.* Risk and benefit cholesterol lowering drugs to prevent coronary heart disease in Japan (in Japanese). *J Jpn Atheroscler Soc* 1998; **26**: 157–64.
- Pignone MP, Phillips CJ, Atkins D, Teutsch SM, Mulrow CD, Lohr KN. Screening and treating adults for lipid disorders. *Am J Prev Med* 2001; **20**: 77–89.
- Ministry of Health and Welfare. *National Survey on Circulatory Disorders (in Japanese)*. Tokyo: Japan Heart Foundation, 1982.
- Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H *et al.* Prevalence of impaired activities of daily living and impact of stroke and lower limb fracture on it in Japanese elderly people. *CVD Prevention* 2000; **3**: 187–94.
- Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980–1994. *Eur J Epidemiol* 2001; **17**: 461–8.
- Myers GL, Kimberly MM, Waymack PP, Smith SJ, Cooper GR, Sampson EJ. A reference method laboratory network for cholesterol: A model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. *Clin Chem* 2000; **46**: 1762–72.
- Shimamoto T, Komachi Y, Inada H *et al.* Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989; **79**: 503–15.

- 25 Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I *et al.* Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000; 31: 2616–22.
- 26 Sankai T, Miyagaki T, Iso H *et al.* A population-based study of the proportion by type of stroke determined by computed tomography scan (in Japanese). *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1991; 38: 901–9.
- 27 Kita Y, Okayama A, Ueshima H *et al.* Stroke incidence and case fatality in Shiga, Japan 1989–1993. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1059–65.
- 28 Omae T, Oita J, Ueda K. The Japanese experience in hemorrhagic stroke. *J Hypertens* 1994; 12: S19–23.
- 29 Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and hemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001; 357: 922–5.
- 30 Sankai T, Iso H, Shimamoto T *et al.* A nested case-control study of risk factors for intracerebral hemorrhage and cerebral infarction classified by computed tomographic findings (in Japanese). *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1992; 39: 410–20.
- 31 Tanaka H, Tsukuma H. Hepatitis C virus. In: Tooze ed. *Cancer Survey*, Vol. 33. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999; 213–35.
- 32 Chen Z, Keech A, Collins R *et al.* Prolonged infection with hepatitis B virus and association between low blood cholesterol concentration and liver cancer. *BMJ* 1993; 306: 890–4.
- 33 Mao X, Okamura T, Choudhury SR *et al.* What unfavorable factors are associated with low serum total cholesterol in a Japanese population? *J Epidemiol* 2002; 12: 271–9.
- 34 Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–7.
- 35 Kastarrinen M, Tuomilehto J, Vartiainen E *et al.* Trends in lipids levels and hypercholesterolaemia in hypertensive and normotensive Finnish adults from 1982 to 1997. *J Intern Med* 2000; 247: 53–62.
- 36 National Center for Health Statistics. *Health, United States, 2000, with Adolescent Health Chart book*. Hyattsville, MD, USA: National Center for Health Statistics, 2000.
- 37 Okayama A, Ueshima H, Marmot MG, Nakamura M, Kita Y, Yamakawa M. Changes in total serum cholesterol and other risk factors for cardiovascular disease in Japan, 1980–1989. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1038–47.
- 38 Saito I, Folsom AR, Aono H, Ozawa H, Ikebe T, Yamashita T. Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and USA. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 837–44.
- 39 Okayama A, Ueshima H, Marmot M, Elliott P, Choudhury SR, Kita Y. Generational and regional differences in trends of mortality from ischemic heart disease in Japan from 1969 to 1992. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1191–8.
- 40 Kitamura A, Iso H, Iida M *et al.* Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Medical* 2002 112: 104–9.
- 41 Funabashi N, Shima M, Adachi M, Watanabe S, Masuda Y. Analysis of the treatment of acute myocardial infarction using ambulance records in Japanese cities. *Jpn Circ J* 1999; 63: 170–6.
- 42 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547–55.
- 43 MacMahon S, Peto R, Cutler J *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, Part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
- 44 Moriyama Y, Okamura T, Inazu A *et al.* A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev Med* 1998; 27: 659–67.

Appendix

NIPPON DATA80 Research group:

NIPPON DATA80: 'National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and Its Trend in the Aged'.

Chairman: Hirotsugu Ueshima (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga).

Consultant: Osamu Iimura (Hokkaido JR Sapporo Hospital, Sapporo, Hokkaido).

Participating Researchers: Minoru Iida (Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka), Kazuo Ueda (Division of Internal Medicine, School of Health Science, Kyushu University, Fukuoka), Akira Okayama (Department of Hygiene and Public Health, Iwate Medical University, School of Medicine, Iwate), Kazunori Kodama (Department of Health Science, Institute of Health Science, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima), Koryo Sawai (Japanese Association for Cerebrocardiovascular Disease Control, Tokyo), Shigeo Shibata (Clinical Nutrition, Kagawa Nutrition University, Saitama), Shigemichi Tanaka (Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Teine Keijinkai, Hokkaido), Tsutomu Hashimoto (Department of Public Health, Wakayama Medical College), Hiroshi Horibe (Sugiyama Jogakuen University, School of Life studies, Nagoya), Masumi Minowa (National Institute of Public Health, Tokyo), Hiroshi Yanagawa (Saitama Prefectural University, Saitama).

Participating Research Associates: Katsuhiko Kawaminami (Department of Epidemiology, National Institute of Public Health, Tokyo), Toshihiro Takeuchi, Mitsuru Hasebe, Fumitsugu Kusano and members of 300 Public Health Centers in Japan, Fumiyoshi Kasagi (Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima), Yoshikuni Kita, Takehito Hayakawa, Soheil R. Choudhury (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Shiga).

Received 11 June 2002; revision received 9 October 2002; accepted 30 October 2002.

Correspondence: Tomonori Okamura, Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowa-cho, Otsu City, Shiga, 520-2192 Japan (fax: +81 77 543 9732; e-mail: tokamura@belle.shiga-med.ac.jp).

研究成果の要約

耐糖能異常が病型別脳卒中死亡に及ぼす影響

— 日本人の代表的集団 NIPPON DATA 80 の 19 年間の追跡結果より —

小野田敏行, 西 信雄, 岡山 明, 齋藤重幸, 上島弘嗣 厚生指標 2004; 51:10-16.

【研究の目的】わが国の近年における脳卒中死亡率の低下は、成人における血圧の持続的な低下傾向が大きく寄与していると考えられる。その一方で脳卒中の危険因子として注目される糖尿病の有病率は上昇傾向にある。本研究では血糖値が総死亡および脳卒中死亡に及ぼす影響を明らかにするとともに、脳卒中の病型別の影響についても検討した。

【研究方法】1980 年、全国から無作為抽出された 300 調査区の満 30 歳以上の全住民を対象とする循環器疾患基礎調査受診者を 19 年間追跡した (NIPPON DATA 80)。受検時 30~74 歳の者のうち脳卒中既往がなく、随時血糖値を測定した 9,074 人 (男 3,984 人, 女 5,090 人) を解析対象とした。追跡期間中の死亡例は 1,524 人 (男 861 人, 女 663 人) であった。ネオカプロン銅法による血糖値は血糖値階級別に 4 等分した (≤ 112 , 113-122, 123-138, ≤ 139 (mg/dl))。糖尿病の既往のある者は最も高い階級に分類し、Mantel-Haenszel 法により年齢を調整して 112mg/dl 以下群に対する各群の全死亡、全脳卒中および型別死亡の相対危険度を求めた。また、血糖値が脳卒中の型別死亡に及ぼす影響について Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量を調整して求めた。

【結果】男女ともに血糖値が最も高い階級で全死亡および全脳卒中死亡の相対危険度が有意に上昇し、線形トレンド検定においても有意であった。脳卒中の型別の検討では、女性において 123-138mg/dl の階級で脳梗塞死亡が有意に上昇したが、他の階級および男性では有意ではなかった。年齢調整および多変量調整の血糖 10mg/dl (真糖法換算値 8.9mg/dl) 上昇による全死亡、全脳卒中死亡では男女の全死亡、全脳卒中死亡、男性の脳梗塞死亡および女性の脳出血死亡において有意な関連がみられた (下表参照)。

表 随時血糖値 10mg/dl (真糖法換算 8.9mg/dl) 上昇あたりの全脳卒中死亡と脳卒中型別死亡の Cox ハザード比 (95%信頼区間)

	年齢調整ハザード比*	多変量調整ハザード比**
男		
全死亡	1.04 (1.03-1.05)	1.04 (1.03-1.05)
全脳卒中死亡	1.05 (1.03-1.08)	1.05 (1.03-1.08)
脳梗塞死亡	1.06 (1.04-1.09)	1.07 (1.04-1.10)
脳出血死亡	1.05 (0.99-1.10)	1.05 (0.99-1.11)
他脳卒中死亡	1.00 (0.91-1.11)	0.98 (0.87-1.11)
女		
全死亡	1.04 (1.02-1.05)	1.04 (1.02-1.05)
全脳卒中死亡	1.06 (1.02-1.10)	1.04 (1.01-1.08)
脳梗塞死亡	1.05 (0.99-1.12)	1.03 (0.97-1.10)
脳出血死亡	1.09 (1.05-1.14)	1.08 (1.04-1.13)
他脳卒中死亡	1.00 (0.90-1.11)	0.99 (0.89-1.10)

注 + 年齢を調整

++ 年齢, 最高血圧, 血圧治療状況, BMI, 喫煙, 飲酒, 血清総コレステロール値を調整

【メッセージ】本研究により血糖値の上昇が男女ともに脳卒中死亡の危険因子となることが示された。脳卒中死亡は減少傾向にはあるが、高齢者の生活の質を考えるとわが国で最も重要な疾患と考えることができる。また、糖尿病は増加傾向にあり、糖尿病が脳卒中を介して要介護の要因となっている可能性がある。今後糖尿病の治療とともに予防に関する対策を推進する必要がある。

耐糖能異常が病型別脳卒中死亡に及ぼす影響

—日本人の代表的集団NIPPON DATA 80の19年間の追跡結果より—

オノダ トシユキ ニシ ノブオ オカヤマ アキラ サイトウ シゲユキ ウエシマ ヒロツグ
 小野田 敏行*1 西 信雄*2 岡山 明*3 齋藤 重幸*4 上島 弘嗣*5

目的 日本人の代表集団において随時血糖値が脳卒中死亡に及ぼす影響を病型別に検討する。

方法 1980年に厚生省により全国から無作為抽出された300調査区の満30歳以上の全住民を対象に行われた循環器疾患基礎調査受検者10,897人を客体とした。同調査では病歴および生活問診ならびに身体計測, 血圧測定, 血液化学検査が行われた。1994年および1999年に追跡調査が行われ, 生死が明らかとなった9,638人のうち, 循環器疾患基礎調査受検時30歳以上75歳未満で随時血糖測定が行われ, かつ脳卒中既往なしの者9,074人を解析対象とした。観察期間中の死亡については死亡統計と照合して死因を特定した。

結果 解析対象者の平均観察年数は男17.3年, 女17.9年であり, 追跡期間中に観察された死亡は1,524人, うち脳卒中死亡は男126人, 女104人であった。随時血糖値の上昇は男女とも有意に全脳卒中死亡を上昇させた。脳卒中の型別の検討では男において脳梗塞, 女において脳出血が随時血糖値の上昇にともない有意に増加した。その他の脳卒中死亡と随時血糖値の間には関連はみられなかった。

結論 耐糖能異常が脳卒中死亡に及ぼす影響について全脳卒中や脳梗塞のみではなく従来明らかではなかった脳出血においてもみられたことから, 今後脳卒中予防のためさらに糖尿病対策をすすめる必要性が確認された。

キーワード コホート研究, 脳血管疾患, 糖尿病, 死因統計

I はじめに

わが国の脳卒中の年齢調整死亡率は1960年代に最も高かったが, それ以降低下傾向にあり¹⁾, 平成12年には昭和40年と比較して男女とも約80%減少した²⁾。しかし, 近年の人口の高齢化により死亡数はむしろ増加傾向にある。国際比較においても先進国中ではいまだ中程度のグループに属している³⁾。

脳卒中の危険因子として加齢, 高血圧, 喫煙, 過度の飲酒, 糖尿病などが挙げられる^{4)~7)}。脳卒中の危険因子のうち, 特に血圧は脳卒中に及ぼ

す影響が大きい。わが国の近年における脳卒中死亡率の低下は, 成人における血圧の持続的な低下傾向が大きく寄与しているものと考えられる¹⁾⁸⁾。一方, 糖尿病の有病率は持続的に上昇傾向にある。1997年の全国調査によると, 糖尿病の可能性のあるものは690万人, 糖尿病の疑いを否定できないものは670万人であり, さらに増加する傾向にあるとされている⁹⁾。糖尿病は神経障害, 腎障害, 眼病変を中心とした細血管の病変をひき起こすとともに, 脳卒中・虚血性心疾患などの循環器疾患の危険因子となることが注目されている⁹⁾。しかし, わが国の一般集団にお

* 1 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座講師 * 2 同助教授 * 3 同教授

* 4 札幌医科大学医学部内科学第二講座講師 * 5 滋賀医科大学福祉保健医学講座教授

いて糖尿病あるいは耐糖能異常が脳卒中の発症や死亡を有意に増加させたとする報告は、異なる時期に開始した2つのコホート集団で脳卒中死亡の有意な増加が観察された久山町研究¹⁰⁾しかない。しかし、同研究においても脳卒中の病型別の検討では脳梗塞のみが有意であり、脳出血については糖尿病あるいは耐糖能異常の影響はいまだ明らかではない。

本研究では、1980年循環器疾患基礎調査の受検者を追跡した日本人のコホート集団を用いて、血糖値が総死亡、脳卒中死亡に及ぼす影響を明らかにするとともに、脳梗塞・脳出血等の病型別の影響についても検討する。

II 対象と方法

(1) 開始時調査

1980年、全国から無作為抽出された300調査区の満30歳以上の全住民13,771人を調査対象として厚生省による循環器疾患基礎調査が実施された¹¹⁾。調査の受検者は10,897人(受検率79.1%)であり、現病歴、既往歴、喫煙習慣と飲酒習慣の問診および身体計測、血圧測定、血液化学検査が行われた。現病歴、既往歴、喫煙習慣と飲酒習慣については、被検者に自記式質問票をあらかじめ配布し、受検日に調査員が回収して聞き取り確認を行った。

現病歴、既往歴では、「脳卒中」「高血圧」「心筋梗塞」「狭心症」「弁膜症」「その他の心臓病」「腎臓病」「糖尿病」「痛風」の9つの疾患名を示し、既往または現在の疾患を選択させた。「高血圧」を選択した場合には、現在の高血圧薬の服薬について「飲んだことがない」「毎日飲んで」「時々飲んで」「以前飲んで今は飲んでいない」のいずれかを選択させた。喫煙習慣は「以前からほとんどすわない」「今すっている」「今はやめているが以前すった」のいずれかを選択させ、喫煙および禁煙群ではさらに喫煙量について「1日20本以内」「21本以上40本以下」「41本以上」のいずれかを選択させた。飲酒習慣は「以前からほとんど飲まない」「毎日飲む」「ときどき飲む」「今はやめているが以前飲んだ」

のいずれかを選択させた。飲酒量については調査しなかった。

身長は裸足にて、単位をcmとして小数点以下1位まで測定した。体重は単位をkgとして小数点以下1位まで測定し、あらかじめ家庭で測定した衣服重量を差し引いた¹²⁾。

血圧測定は訓練された保健婦が標準水銀血圧計を用いて行った。5分間の安静の後、椅座位にて測定部位が心臓と同じ高さにくるような姿勢として、右腕の上腕部位にて測定した。最高血圧はエッチング・スワン聴診点の第1点、最低血圧は第5点とした。

血液化学検査は随時採血で行い、被検者の食後から採血時までの経過時間を記録し、同一の検査機関で測定した。血糖は還元法であるネオカプロン銅法によって測定した。総コレステロールはリーバーマン・パーチャッド直接法によって国際標準化プログラムの精度管理下に測定した。

(2) 追跡調査

1980年の循環器疾患基礎調査受検者について、調査を担当した300地区の管轄保健所の協力により、1994年に生年月日と現住所を調査した。保健所で情報を得られなかった地域住民については電話帳と調査当時の住宅地図を用いて調査し、住民基本台帳法にもとづき住民票の請求を行った。転出例では、生死と現住所が明らかとなるまで住民票の除票から得た転出先に繰り返し住民票の請求を行った。死亡例では、住民票の除票から死亡年月日と死亡時住所を同定した。以上の手続きにより生死と現住所が明らかとなった男4,244人、女5,394人の計9,638人(91.2%)についての振り返りコホート集団NIPPON DATA 80 (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trend in the Aged 80)を設定した¹³⁾。

死亡例については、総務省の許可の下、人口動態統計テープと照合して1994年まではICD-9、1995年以降はICD-10の分類による死因分類を得た。死亡統計と照合して得られた原死因を

1994年まではICD-9の簡単分類に従い、脳血管疾患(58-60)、脳出血(58)、脳梗塞(59)、その他の脳血管疾患(60)に分類した。1995年以降はICD-10の分類に従い、脳血管疾患(I60-I69)、脳出血(I61,I69.1)、脳梗塞(I63,I69.3)、その他の脳血管疾患(I60-I69の残り)に分類した。

(3) 対象

NIPPON DATA 80の9,638人のうち、初回調査時に30歳以上75歳未満であった者9,177人(男4,047人,女5,130人)から、脳卒中既往ありと回答した91人(男59人,女32人)と初回調査時に随時血糖値が測定されなかった12人(男4人,女8人)を除いた9,074人(男3,984人,女5,090人)を解析対象とした。

解析対象者の平均観察年数は男17.3年,女17.9年であった。追跡期間中の死亡例は1,524人(男861人,女663人)、死亡例の平均観察年数は男女とも11.8年であった。期間中観察された死亡のうち1,511人(99.1%)について、人口動態統計からICD-9またはICD-10の死因分類を得ることができた。このうち脳卒中死亡は男126人(死亡率1.8(対1000人年)、以下同様)、女104人(1.1)であった。病型別では脳梗塞で男性74人(1.1)、女性45人(0.5)であり、脳出血では男性29人(0.4)、女性28人(0.3)であった。

(4) 解析方法

初回調査時の高血圧治療について毎日服薬および時々服薬の群を高血圧治療群、その他を非治療群の2群に分類した。ネオカプロン銅法による血糖値は血糖値階級別に4等分した(112mg/dl以下,113~122mg/dl,123~138mg/dl,139mg/dl以上)。この時、糖尿病の既往ありと回答した者(男168人,女105人)は最も高い階級に分類した。なお、ネオカプロン銅法では酵素法による血糖値に比較して1.127倍の高値を示すことが報告されている¹⁴⁾ため、真糖法換算値=ネオカプロン銅法による測定値/1.127として、真糖法換算値も各表に併記した。

多変量解析では喫煙状況を、吸わないを0、1日1本以上20本以内を1、1日21本以上40本

以内を2、1日41本以上を3として用いた。飲酒習慣は、ほとんど飲まないを0、時々飲むを1、毎日飲むを2とした。また、禁煙の有無を1と0、禁酒の有無を1と0として用いた。

5歳階級ごとに人年法によりカテゴリ別年齢階級別死亡率を求めた。また、基準となるカテゴリにおける死亡率に対する各カテゴリの年齢階級別相対危険度を求め、Mantel-Haenszel法により年齢調整相対危険度と信頼区間を求めた。直線性の検定では、線形トレンド検定とMantel検定を行った。血糖値が年齢および他の因子を調整した脳卒中の型別死亡に及ぼす影響については、Cox proportional hazard modelを用いて性別にハザード比を算出した。以上の計算には統計ソフトSPSS ver 9.0を用いた。

III 結 果

開始時調査における性別血糖値階級別の各項目の値を表1に示した。男性では血糖値階級が高くなるほど年齢、血圧、BMI、高血圧治療率が有意に高かったが、血清総コレステロール値、飲酒習慣、喫煙習慣には差がみられなかった。女性でも男性と同様、血糖値階級が高くなるほど年齢、血圧、BMI、高血圧治療率が上昇し、さらに血清総コレステロール値の有意な上昇も認められた。

血糖値と全死亡、全脳卒中および脳卒中型別(脳梗塞、脳出血、その他の脳卒中)年齢調整死亡率との関連を表2に示した。年齢調整死亡率は、男性の全死亡では血糖値112mg/dl(真糖値換算値99.3mg/dl,以下同様)以下群で8.2(対1000人年,以下同様)と最も低かった。また、139mg/dl(122.5mg/dl)以上では11.3と最も高かった。全脳卒中死亡でも同様に血糖値112mg/dl(99.3mg/dl)以下で1.0と最も低く、139mg/dl(122.5mg/dl)以上で1.9と最も高い値を示した。脳卒中の型別死亡では脳梗塞で血糖値階級が高くなるほど死亡率が高い傾向がみられた。脳出血、その他の脳卒中では血糖値階級との関連は明らかではなかった。女性においても全死亡、全脳卒中死亡、脳梗塞および脳出血死亡で

血糖値階級が高くなるほど死亡率も高い傾向がみられたが、その他の脳卒中では関連が明らかではなかった。

表3に血糖値階級が最も低い階級を基準に、血糖値階級別の年齢調整相対危険度と95%信頼

区間を示した。男性では血糖値が最も高い階級で全死亡および全脳卒中死亡の相対危険度が基準の階級に対して有意に上昇し、線型トレンド検定においても有意であった。脳梗塞および脳出血死亡では相対危険度が上昇する傾向がみら

表1 性別・随時血糖値階級別にみた開始時調査における年齢、血圧、BMI、総コレステロール値（平均値±標準偏差）、高血圧治療率と生活習慣（%）

	血糖値階級(真糖法換算値)				傾向性検定
	112mg/dl以下 (99.3mg/dl以下)	113~122 (99.4~108.2)	123~138 (108.3~122.4)	139mg/dl以上 (122.5mg/dl以上)	
男					
人数(人)	995	976	942	1 071	
血糖値(mg/dl)	102±10	117±3	130±5	169±54	
換算血糖値(mg/dl)	(91±9)	(104±3)	(115±4)	(150±48)	
年齢(歳)	47.2±11.3	47.5±11.0	48.6±11.9	52.7±12.3	<0.001
最高血圧(mmHg)	133±19	136±19	139±20	143±21	<0.001
最低血圧(mmHg)	82±12	84±12	84±13	84±12	<0.001
BMI*(kg/m ²)	22.2±2.7	22.8±2.8	22.7±2.9	22.7±2.9	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	185±32	186±32	187±34	188±34	0.059
高血圧治療率(%)	5.2	6.8	8.6	14.4	<0.001
喫煙あり(%)	65.9	63.1	61.9	65.2	0.649
禁煙あり(%)	18.0	17.5	18.8	17.4	0.888
飲酒あり(%)	48.2	51.6	48.6	45.5	0.097
禁酒あり(%)	5.1	3.5	4.7	6.0	0.198
女					
人数(人)	1 311	1 257	1 296	1 226	
血糖値(mg/dl)	103±9	117±3	130±4	167±48	
換算血糖値(mg/dl)	(92±8)	(104±2)	(115±4)	(148±42)	
年齢(歳)	45.1±11.1	47.9±11.4	50.6±11.7	54.2±11.6	<0.001
最高血圧(mmHg)	127±19	131±20	134±21	140±22	<0.001
最低血圧(mmHg)	77±11	79±11	80±12	82±12	<0.001
BMI*(kg/m ²)	22.3±3.2	22.9±3.3	23.0±3.2	23.4±3.7	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	185±32	188±33	193±35	197±35	<0.001
高血圧治療率(%)	5.2	9.1	11.5	17.0	<0.001
喫煙あり(%)	9.2	8.8	8.3	8.6	0.475
禁煙あり(%)	2.1	1.6	2.3	2.5	0.306
飲酒あり(%)	2.6	3.5	3.3	2.0	0.412
禁酒あり(%)	1.8	1.1	1.3	1.8	0.989

注 *BMI: Body Mass Index

表2 性別・随時血糖値階級別にみた観察人年、全死亡数、全脳卒中死亡数、型別死亡数と年齢調整死亡率(対1000人年)

(単位 人, ()内対1000人年)

	総数	血糖値階級(真糖法換算値)			
		112mg/dl以下 (99.3mg/dl以下)	113~122 (99.4~108.2)	123~138 (108.3~122.4)	139mg/dl以上 (122.5mg/dl以上)
男					
観察人年	69 016	17 552	17 229	16 564	17 671
全死亡	861(9.7)	164(8.2)	179(9.9)	180(9.1)	338(11.3)
全脳卒中死亡	126(1.5)	17(1.0)	25(1.6)	30(1.6)	54(1.9)
脳梗塞死亡	74(1.1)	9(0.6)	14(0.9)	21(1.2)	30(1.0)
脳出血死亡	29(0.3)	4(0.2)	5(0.4)	5(0.2)	15(0.5)
その他死亡 ²⁾	23(0.3)	4(0.2)	6(0.3)	4(0.2)	9(0.4)
女					
観察人年	91 273	23 946	22 784	23 245	21 298
全死亡	663(5.0)	107(4.2)	128(4.5)	170(4.7)	258(6.5)
全脳卒中死亡	104(0.8)	13(0.6)	14(0.5)	34(0.8)	43(1.1)
脳梗塞死亡	45(0.3)	3(0.1)	6(0.2)	19(0.5)	17(0.4)
脳出血死亡	28(0.2)	3(0.1)	3(0.1)	8(0.2)	14(0.4)
その他死亡 ²⁾	31(0.3)	7(0.4)	5(0.2)	7(0.2)	12(0.4)

注 1) ()内は年齢調整死亡率(対1000人年)である。

2) 脳卒中死亡のうち、脳梗塞死亡と脳出血死亡を除いた死亡

表3 性別・随時血糖値階級にみた全死亡，全脳卒中死亡，脳卒中別死亡の年齢調整相対危険度

相対危険 (95%信頼区間)

	血糖値階級 (真糖法換算値)				傾向性検定
	112mg/dl以下 (99.3mg/dl以下)	113~122 (99.4~108.2)	123~138 (108.3~122.4)	139mg/dl以上 (122.5mg/dl以上)	
男					
全死亡	1	1.13 (0.91-1.40)	1.02 (0.82-1.26)	1.33 (1.10-1.60)	0.005
全脳卒中死亡	1	1.57 (0.85-2.89)	1.57 (0.87-2.81)	1.86 (1.11-3.12)	0.031
脳梗塞死亡	1	1.68 (0.73-3.86)	2.01 (0.94-4.29)	1.71 (0.83-3.53)	0.121
脳出血死亡	1	1.32 (0.36-4.87)	1.11 (0.29-4.21)	2.43 (0.87-6.80)	0.112
他脳卒中死亡	1	1.57 (0.44-5.58)	0.98 (0.26-3.71)	1.62 (0.55-4.82)	0.594
女					
全死亡	1	1.04 (0.81-1.35)	1.13 (0.88-1.44)	1.59 (1.27-2.00)	0.014
全脳卒中死亡	1	0.95 (0.45-2.03)	1.79 (0.92-3.48)	2.27 (1.21-4.24)	0.028
脳梗塞死亡	1	1.59 (0.40-6.36)	3.94 (1.23-12.6)	3.29 (0.99-10.9)	0.074
脳出血死亡	1	1.02 (0.23-4.60)	1.93 (0.48-7.80)	3.38 (0.95-12.0)	0.049
他脳卒中死亡	1	0.63 (0.20-2.02)	0.74 (0.25-2.15)	1.33 (0.54-3.31)	0.985

れたが有意ではなかった。女性においても男性同様，全死亡および全脳卒中死亡で最も血糖値が高い階級において有意な上昇がみられた。また，脳梗塞では123~138mg/dl (108.3~122.4 mg/dl) の階級で有意な上昇がみられた。

年齢調整および多変量調整の血糖10mg/dl (8.9mg/dl) 上昇による全死亡，全脳卒中死亡および脳卒中病型別死亡のハザード比を表4に示した。全死亡および全脳卒中死亡では，男女ともに年齢調整および多変量調整のいずれにおいても有意であった。病型別では，男は脳梗塞死亡で有意な関連がみられた。脳出血死亡では年齢調整および多変量調整のいずれにおいても上昇の傾向を認めたが有意ではなかった (年齢調整：p=0.102，多変量調整：p=0.141)。女性の病型別では脳出血死亡のみで有意な関連が認められた。脳梗塞死亡では年齢調整および多変量調整のいずれにおいても上昇の傾向を認めたが，有意ではなかった (p=0.129，p=0.297)。

IV 考 察

脳卒中は虚血性心疾患や悪性新生物と比べ平均在院日数が長く¹⁵⁾，要介護状態の原因が脳血管疾患と分類されるものが全体の要介護者の27.7%を占める¹⁶⁾。このため，2000年から開始された国民の健康づくり運動「健康日本21」において，循環器疾患分野での目標として，血圧低下のための目標，たばこ・飲酒対策の充実，健

表4 随時血糖値10mg/dl (真糖法換算8.9mg/dl) 上昇あたりの全脳卒中死亡と脳卒中別死亡のCoxハザード比 (95%信頼区間)

	年齢調整ハザード比 ⁺	多変量調整ハザード比 ⁺⁺
男		
全死亡	1.04 (1.03-1.05)	1.04 (1.03-1.05)
全脳卒中死亡	1.05 (1.03-1.08)	1.05 (1.03-1.08)
脳梗塞死亡	1.06 (1.04-1.09)	1.07 (1.04-1.10)
脳出血死亡	1.05 (0.99-1.10)	1.05 (0.99-1.11)
他脳卒中死亡	1.00 (0.91-1.11)	0.98 (0.87-1.11)
女		
全死亡	1.04 (1.02-1.05)	1.04 (1.02-1.05)
全脳卒中死亡	1.06 (1.02-1.10)	1.04 (1.01-1.08)
脳梗塞死亡	1.05 (0.99-1.12)	1.03 (0.97-1.10)
脳出血死亡	1.09 (1.05-1.14)	1.08 (1.04-1.13)
他脳卒中死亡	1.00 (0.90-1.11)	0.99 (0.89-1.10)

注 ⁺ 年齢を調整
⁺⁺ 年齢，最高血圧，血圧治療状況，BMI，喫煙，飲酒，血清総コレステロール値を調整

康診断を受ける人の増加などが掲げられた¹⁷⁾。糖尿病も健康日本21の9分野の中で独立した項目として位置づけられ，糖尿病患者が増加しつつある現在，糖尿病と循環器疾患の関連を明らかにすることが重要である。

本研究では，血糖が高いことが男女ともに全脳卒中の危険因子になることが示された。血糖値階級別では最も高い群で男女ともに年齢調整相対危険度が有意に上昇した。したがって，糖尿病域に到達していない場合にも，血糖値上昇は脳卒中死亡を増加させる可能性がある。糖尿病特有の合併症は糖尿病となって長期間経過した後に発症すると考えられているが，今後は糖尿病を発症したものばかりでなく軽度な糖代謝異常者を考慮した対策も重要と考えられた。

(1) 脳卒中型別との関連について

血糖値と病型別脳卒中との関連は脳梗塞を除き、わが国ではほとんど報告されていない。脳梗塞では久山町研究などで糖代謝との関連が報告されている。諸外国では脳梗塞では有意な関連が報告されているのに対し、脳出血ではその関連性は報告により異なる¹⁸⁾。本研究では、脳卒中死亡の主要部分を占める脳梗塞で血糖値との関連がみられたばかりでなく、女性では脳出血でも血糖値との有意な関連がみられた。糖尿病性の血管病変では閉塞性の変化ばかりでなく、血管の脆弱性をひき起こす¹⁹⁾ことから脳出血の原因となりうる可能性がある。その他の脳卒中には分類不能とくも膜下出血が含まれるが、これとの関連は明らかではなかった。また、本研究は人口動態統計に基づく死因を用いており、脳出血の診断が不正確な可能性は否定できないが、わが国の脳卒中診断の多くはCT、近年ではMRIが用いられており、診断精度は諸外国より高いと考えられる。本報告で示した脳出血死亡が血糖値レベルと関連しているとの研究成果について、CTに基づいた精度管理下にて発症登録を行うコホート研究で確認する必要がある。

(2) 研究の限界

本研究に用いた日本の代表集団はもともとコホート集団としてデザインされたものではない。1980年、厚生省が循環器疾患基礎調査委員会(重松逸造委員長)の下で行った循環器疾患基礎調査により記録されていた匿名化データについて、1994年、研究グループが住所と生年月日から、当時調査を実施した300保健所の協力により個人を特定して14年間の生死を明らかにした振り返りコホートである。調査当初からコホート集団として設定された対象ではないため、追跡期間中の疾病の発症状況、生活習慣の変化の調査は行われていない。

また、血糖値はグルコースに特異的な測定法である真糖法ではなく、血液中の還元物質を定量するネオカプロン銅法を用いた。したがって、真糖法での結果より高いと考えられるが、血糖以外の物質の割合は個人差があり、真の血糖値

との個別的な変換は困難である。そこで血糖値との関連を検討するにはネオカプロン銅法の値を用いて行い、真糖法での換算値を各表に示した。本報告における血糖値と脳卒中死亡との関連は、真糖法との関連より低く見積もられている可能性がある。

さらに本研究で用いた血糖値は空腹時ではなく随時血糖であり、空腹時血糖とは意義が異なると考えられる。特に食後2時間以内の場合には血糖は大きく上昇している可能性がある。そこで、食後2時間以内を除いて解析を行ったが、大きな差は認められなかった(解析結果を示さず)。

また本研究では、死因に人口動態統計での原死因を用いた。追跡期間中の1995年にそれまでの死因分類ICD-9がICD-10に変更された。ICD-10ではくも膜下出血(I60, I69.0)が新たに分類されたが、ICD-9による分類と整合性を図るため、その他の脳卒中に分類し、同一の死因分類となるようにした。しかし、原死因の確定は妥当性を検討しておらず、また、ICD-10適用に際して死亡診断書記載ルールの変更があったことから、死因分類が異なっている可能性は否定できない。脳卒中の病型別では脳梗塞、脳出血、その他の脳卒中に区分して解析したが、死亡診断書に脳卒中と記載された場合には脳梗塞や脳出血であってその他の脳卒中に区分されている可能性がある。しかしこれらの死因分類はわが国の死因そのものであり、死亡の動向やそれに基づく対策の検討にはむしろ適した情報と考えられる。

(3) 公衆衛生学的考察

脳卒中は減少傾向にはあるが、単独の死因としてはわが国で首位を占めている。いったん発症した場合には後遺症を残さないで回復する場合ばかりでなく、基本的な日常生活動作能力が低下するものが全体の20%を占める。また脳卒中の罹患率は死亡率ほど低下していないと考えられており、高齢者の生活の質を考えるとわが国で最も重要な疾患と考えることができる。また糖尿病は食生活の変化などから増加傾向にあ

り、糖尿病が脳卒中を介して要介護の要因としている可能性が示唆される。今後は糖尿病の治療とともに糖尿病予防に関する対策を推進する必要があると考えられた。

謝辞

本研究は、平成6年度厚生省老人保健事業推進費等補助金による「脳卒中などによる寝たきり・死亡の健康危険度評価システム開発事業」、平成7～9年度厚生省循環器病研究7指-2「高齢者の循環器疾患による生活の質の低下予防策に関する研究」、平成11～13年度厚生科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業「国民の代表集団による高齢者のADL、生活の質低下の予防に関するコホート研究 NIPPON DATA」、平成14～15年度厚生科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業「健康寿命およびADL、QOL低下に影響を与える要因の分析と健康寿命危険度評価テーブル作成に関する研究：NIPPON DATA80・90の19年、10年の追跡調査より」の研究助成を受けた。

なお、本研究の一部は第59回日本公衆衛生学会総会（群馬）にて発表した。

NIPPON DATA 80の研究班

委員長：上島弘嗣（滋賀医科大学福祉保健医学）

顧問：飯村 攻（札幌医科大学）、柳川 洋（埼玉県立大学）

委員：飯田 稔（関西福祉科学大学健康福祉学部福祉栄養学科）、上田一雄（医療情報健康財団）、岡山 明（岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座）、笠置文善、児玉和紀（財団法人放射線医療研究所）、澤井廣量（社団法人日本循環器管理研究協議会）、齋藤重幸（札幌医科大学医学部内科学第二講座）、坂田清美（和歌山県立医科大学公衆衛生学講座）、堀部 博（恵泉クリニック）、簗輪眞澄（国立保健医療科学院疫学部）、寺尾敦史（滋賀県彦根保健所）、中村好一（自治医科大学保健科学講座公衆衛生学部門）、岡村智教（滋賀医科大学福祉保健医学講座）、早川岳人（島根大学医学部環境保健医学講座）

文 献

- 1) Liu L, Ikeda K, Yamori Y. Changes in stroke mortality rates for 1950 to 1997 A great slowdown of decline trend in Japan. *Stroke* 2001; 32(8): 1745-9.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成13年人口動態統計. 東京: 厚生統計協会, 2003.
- 3) World health statistics annual 1995. Geneva: World Health Organization, 1996.
- 4) Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980; 9(6): 722-40.
- 5) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al. Diabetes and the risk of stroke The Honolulu heart Program. *JAMA* 1987; 257(7): 949-52.
- 6) Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352(9143): 1801-7.
- 7) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population The Hisayama Study. *Stroke* 2000; 31(11): 2616-22.
- 8) Ueshima H, Tatara K, Asakura S, et al. Declining trends in blood pressure level and the prevalence of hypertension, and changes in related factors in Japan, 1956-1980. *J Chron Dis* 1987; 40(2): 137-47.
- 9) 厚生省保健医療局生活習慣病対策室. 平成9年糖尿病実態調査.
- 10) 大村隆夫, 上田一雄, 蓮尾裕, 他. 一般住民における耐糖能異常者の予後 (第1報) - 久山町研究の2集団における生存率の比較 -. *糖尿病* 1990; 33(9): 727-35.
- 11) 厚生省公衆衛生局監修. 昭和55年循環器疾患基礎調査報告. 東京: 日本心臓財団, 1983.
- 12) 厚生省公衆衛生局栄養課. 昭和57年版国民栄養の現状. 東京: 第一出版, 1982.
- 13) NIPPON DATA 80 Research group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese-NIPPON DATA 80. *J Human Hypertens* 2003; 17(12): 851-7.
- 14) Sheiko MC, Burkhardt RT, Batsakis JG. Glucose measurements A 1977 CAP Survey analysis. *Am J Clin Pathol* 1979; 72(2 Suppl): 337-40.
- 15) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成11年患者調査. 東京: 厚生統計協会, 2002.
- 16) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成13年国民生活基礎調査. 東京: 厚生統計協会, 2003.
- 17) 健康日本21企画検討会, 健康日本21計画策定検討会. 21世紀における国民健康づくり運動 (健康日本21) について 報告書. 2000.
- 18) Rodriguez BL, D'agostino RD, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33(1): 230-6.
- 19) Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94(6): 1276-82, 1996

研究成果の要約

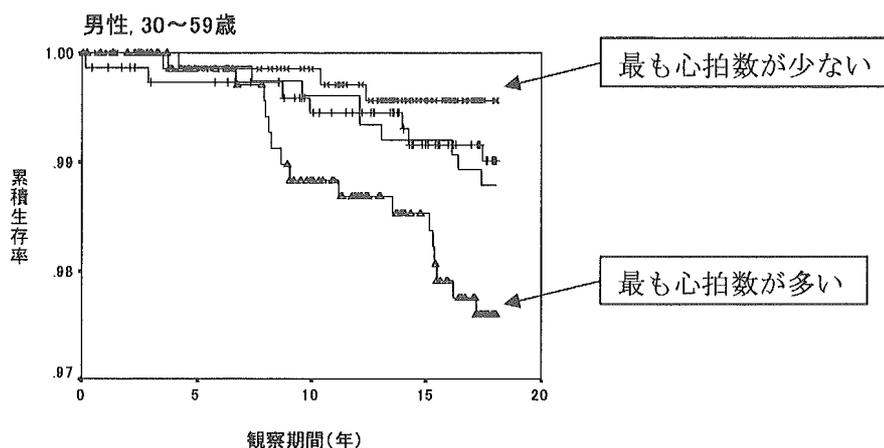
安静時心拍数と死因別死亡、総死亡の関連

Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; 147: 1024-1032.

【研究の目的】臨床的には正常範囲内であっても心拍数の上昇は循環器疾患、特に虚血性心疾患の危険因子として報告されているが、本邦での知見は少ない。本研究では安静時心拍数と死因別死亡との関連を検討した。

【研究方法】全国 300 地区から層化無作為抽出された 1980 年の循環器疾患基礎調査受診者を 1998 年まで追跡した。心拍数は標準 12 誘導心電図の 4 波形の間隔から算出し、頻拍性不整脈、心房粗細動、循環器疾患の既往歴のある者は分析から除外した。8,800 人が追跡対象となり、死因は 1994 年末まで ICD-9、それ以降は ICD-10 で同定した。本邦の死亡診断書では心不全と虚血性心疾患の誤分類が認められるため、両者を一つにした心臓イベントについても検討した。男女別、年代別(30-59 歳、60 歳以上)に 4 群に分けて、最も心拍数が少ない群を基準とした相対危険度を他の要因を調整して求めた。

【結果】30-59 歳の男性では、最も心拍数の多い群 (≥ 74 /分) は、最も少ない群 ($HR < 60$) に比し、有意に循環器疾患死亡、総死亡の相対危険度 (RR) が高かった (RR 2.55、95% CI 1.22-5.31、RR 1.45、95% CI 1.06-2.00)。この傾向は女性でもほぼ同様であった。心拍数は脳卒中とは関連を示さず、心臓イベント死亡の増加と有意な関連を示した(下図参照)。



しかしながらこのような関連は 60 歳以上では認めなかった。

【メッセージ】安静時の心拍数は、日本人の壮年期男女の総死亡、心臓病死亡の危険因子であることが明らかとなった。この背景として、交感神経機能の亢進、潜在的な心疾患や代謝異常の存在が想定されるため、日常診療で心拍数が多い者には注意する必要がある。

Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population

Tomonori Okamura, MD,^a Takehito Hayakawa, PhD,^b Takashi Kadowaki, MD,^a Yoshikuni Kita, PhD,^a Akira Okayama, MD,^c Paul Elliott, FRCP,^d and Hirotsugu Ueshima, MD,^a for the NIPPONDATA80 Research Group† *Otsu, Shimane, and Morioka, Japan, and London, United Kingdom*

Background Several prospective studies have reported resting heart rate (HR) to be a risk factor for certain cause-specific death, together with sex- or age-specific differences in the effects of HR on death. However, there have been few prospective data from non-Western populations.

Methods Cohort study, over 16.5 years to date of death or end of follow-up (November 15, 1998) involving 8800 men and women ≥ 30 years of age randomly selected throughout Japan, who participated in the National Survey on Circulatory Disorders in 1980. Resting HR was determined from 3 consecutive intervals between R waves on the 12-lead electrocardiogram.

Results For middle-aged men (30 to 59 years of age), in the highest quartile of HR, there was a significant positive association with cardiovascular (RR, 2.55; 95% CI, 1.22 to 5.31) and all-cause death (RR, 1.45; 95% CI, 1.06 to 2.00). For middle-aged women, in the highest quartile, there was a significant positive association with noncancer, noncardiovascular (RR, 2.41; 95% CI, 1.04 to 5.59), and all-cause death (RR, 1.94; 95% CI, 1.26 to 3.01). Resting HR also showed a significant positive association with cardiac events but not to stroke. These relations were not evident for elderly subjects (≥ 60 years of age). Results were not affected when deaths within the first 5 years of follow-up were excluded, except for noncancer, noncardiovascular death.

Conclusions High resting HR is an independent predictor of long-term death in the Japanese general population. (Am Heart J 2004;147:1024–32.)

Several prospective studies have reported resting heart rate (HR), even within the normal range, to be a risk factor for death^{1–10} or morbidity^{3,4} from cardiovascular disease, especially from coronary heart disease. Furthermore, some studies have reported that a high resting HR was associated with increased risk of non-

cardiovascular^{2,6,8–10} or all-cause death^{1–3,5,6,8–10} and of osteoporotic fractures.¹⁰ However, most of these studies were performed in Western populations.

In populations with a different lifestyle background compared with Western populations,¹¹ the role of HR in predicting death may be different. Our working hypothesis was that as in Western populations, resting HR was a predictor of cardiovascular or all-cause death in the Japanese general population. We examined this hypothesis using 16.5-year follow-up data from the National Survey on Circulatory Disorders, Japan.

Methods

Populations

A total of 10,546 community dwellers (4640 men and 5906 women), ≥ 30 years of age in 300 randomly selected districts, participated in the survey; they were followed until November 15 in 1998. The current study extended the follow-up period of NIPPONDATA80 study, the details of which have previously been reported.^{12–14} Of the 10,546 participants, 1746 were excluded for the following reasons: past history of coronary heart disease or stroke ($n = 280$), missing infor-

From the ^aDepartment of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan, the ^bDepartment of Environmental Medicine, Shimane Medical University, Shimane, Japan, the ^cDepartment of Hygiene and Preventive Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan, and the ^dDepartment of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, Imperial College, London, United Kingdom. Supported by the Research Grant for Cardiovascular Diseases [7A-2] from the ministry of Health and Welfare, Japan, and a Health and Labor Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan [Comprehensive Research on Aging and Health: H11-Chouju-046, H14-Chouju-003].

†Investigators and members of the research group are listed in References 12, 13, and 14.

Submitted July 21, 2003; accepted December 16, 2003.

Reprint requests: Tomonori Okamura, MD, Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowa-cho, Otsu City, Shiga, 520-2192 Japan.

E-mail: tokamura@belle.shiga-med.ac.jp

0002-8703/\$ - see front matter

© 2004, Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ahj.2003.12.020

Table 1. Age and age-adjusted means and prevalences for baseline characteristics

Risk characteristics	Heart rate quartiles (Stratum mean), beats/min				P
Male	<60 (54.7)	60-65 (62.7)	66-73 (69.2)	74- (81.7)	
Number of participants	960	959	995	942	
Age (y)	50.5 (12.9)	49.7 (13.0)	48.1 (12.9)	50.0 (13.3)	.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	134.3 (0.61)	136.8 (0.61)	139.6 (0.60)	142.2 (0.61)	.024
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81.1 (0.39)	82.8 (0.39)	84.5 (0.39)	85.8 (0.39)	<.001
Pulse pressure (mm Hg)	53.2 (0.44)	54.0 (0.44)	55.1 (0.43)	56.4 (0.45)	.008
Total cholesterol (mmol/L)	4.76 (0.03)	4.73 (0.03)	4.84 (0.03)	4.91 (0.03)	<.001
Glucose (mmol/L)	6.81 (0.06)	7.10 (0.06)	7.25 (0.06)	7.81 (0.07)	<.001
Albumin (g/L)	44.2 (0.08)	44.4 (0.08)	44.4 (0.08)	44.4 (0.08)	.083
BMI (kg/m ²)	22.3 (0.10)	22.4 (0.10)	22.7 (0.10)	22.7 (0.10)	.004
Use of antihypertensive agents (%)	8.3	10.4	8.3	10.4	.179
Hypertension (%)	42.0	46.5	48.5	58.1	<.001
Hypercholesterolemia (%)	5.6	4.9	6.0	8.2	.021
Diabetes (%)	0.7	0.7	1.0	2.2	.006
Daily drinker (%)	47.8	48.2	47.9	48.3	.996
Current smoker (%)	56.5	63.2	64.9	68.9	<.001
Female	<64 (58.8)	64-69 (66.5)	70-77 (73.2)	78- (86.5)	
Number of participants	1140	1221	1351	1232	
Age (y)	51.7 (13.0)	49.4 (13.6)	49.8 (13.5)	49.1 (13.6)	.022
Systolic blood pressure (mm Hg)	130.8 (0.55)	132.0 (0.53)	133.9 (0.51)	138.2 (0.53)	<.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	77.6 (0.34)	78.8 (0.33)	79.8 (0.31)	81.8 (0.32)	<.001
Pulse pressure (mm Hg)	53.2 (0.40)	53.2 (0.38)	54.1 (0.36)	56.4 (0.38)	.010
Total cholesterol (mmol/L)	4.91 (0.03)	4.91 (0.02)	4.92 (0.02)	4.96 (0.02)	.438
Glucose (mmol/L)	6.79 (0.05)	7.05 (0.05)	7.16 (0.05)	7.65 (0.05)	<.001
Albumin (g/L)	43.4 (0.07)	43.5 (0.07)	43.7 (0.07)	43.8 (0.07)	<.001
BMI (kg/m ²)	23.0 (0.10)	22.9 (0.10)	22.8 (0.09)	22.9 (0.10)	.546
Use of antihypertensive agents (%)	14.2	10.2	10.1	9.4	.001
Hypertension (%)	37.3	35.2	38.6	46.7	<.001
Hypercholesterolemia (%)	8.9	8.4	7.7	10.1	.184
Diabetes (%)	0.7	1.0	0.7	1.3	.388
Daily drinker (%)	3.1	2.8	3.3	2.5	.701
Current smoker (%)	7.3	8.5	9.8	9.8	.091

Numbers of parentheses are standard deviation for age and standard error for other variables.
*P < .05.

mation at baseline survey (n = 396), and lost to follow-up (n = 870). Furthermore, participants with arrhythmia affecting HR (n = 200); frequent supraventricular and/or ventricular premature beats (Minnesota code¹⁵; 8-1-1 and/or 8-1-2) or persistent atrial fibrillation or flutter (8-3-1 or 8-3-2) were excluded. This left 8800 participants (3856 men and 4944 women) for inclusion in the analysis.

End point determination

The underlying causes of death for the National Vital Statistics were to be coded according to the 9th International Classification of Disease (ICD-9) by the end of 1994 and the 10th International Classification of Disease (ICD-10) from the beginning of 1995. Some researchers reported that HR was strongly associated with sudden cardiac death.^{2,4} It was reported that most of the cardiac sudden death tended to be described in the Japanese death certificates as "coronary heart disease" or "heart failure" as well as "unknown cause."^{16,17} Furthermore, death statistics for coronary heart disease may have been underestimated by the end of 1994 by using ICD-9 because deaths coded "heart failure" might hide some coronary events.¹⁶⁻¹⁹ We therefore created an extra

category of deaths that combined coronary heart disease with heart failure.

Permission to use National Vital Statistics was obtained from the Management and Coordination Agency, Government of Japan. Approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of Shiga University of Medical Science (No.12-18, 2000).

Baseline examination

During the baseline survey, resting HR was determined by measuring 3 consecutive intervals between R waves on the 12-lead electrocardiograms after the participant had sufficiently rested. Electrocardiograms were read twice by two different researchers according to the Minnesota code; in the event of disagreement, a panel of study epidemiologists and cardiologists made the final coding decision.

Nonfasting blood samples were drawn and centrifuged within 60 minutes of collection. Serum total cholesterol and albumin were analyzed in an auto analyzer (SMA12/60; Technicon, Tarrytown) at one specific laboratory (Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Osaka, Japan). Since April 1975, the laboratory has been certified

Table II. Number of deaths by underlying cause (ICD 9 or ICD 10 codes)

Causes of death	ICD 9 code	ICD 10 code	Total no.	Age stratification (y)	
				30-59 (no.)	>60 (no.)
Male					
Cardiovascular	393-459	I00-I99	291	78	213
Coronary	410-414	I20-25	57	21	36
Heart failure	428	I50	57	14	43
Stroke	430-438	I60-69	141	31	110
Cerebral infarction	433,434,437.7a,7b	I63, I69.3	83	11	72
Cerebral hemorrhage	431-432	I61, I69.1	36	11	25
Cancer	140-208	C00-D48	303	146	157
Stomach	151	C16	73	29	44
Lung	162	C33-34	69	34	35
Liver	155, 199.1c	C22	33	25	8
Pancreas	157	C25	23	15	8
Rectum	154	C19-20	15	6	9
Others			90	37	53
Noncardiovascular, noncancer			281	84	197
Pneumonia	480-486	J12-18	65	5	60
Accident, poisoning and suicide	800-999	S00-T98	46	30	16
Liver disease	570-573	K70-K77	20	9	11
Renal failure*	580-589	N00-N19	11	4	7
Diabetes	250	E10-E14	7	3	4
Others			132	33	99
Total			875	308	567
Female					
Cardiovascular	393-459	I00-I99	276	50	226
Coronary	410-414	I20-25	57	8	49
Heart failure	428	I50	63	13	50
Stroke	430-438	I60-69	123	21	102
Cerebral infarction	433,434,437.7a,7b	I63, I69.3	63	7	56
Cerebral hemorrhage	431-432	I61, I69.1	26	6	20
Cancer	140-208	C00-D48	200	93	107
Stomach	151	C16	44	20	24
Lung	162	C33-34	25	11	14
Liver	155, 199.1c	C22	13	5	8
Pancreas	157	C25	12	5	7
Rectum	154	C19-20	7	4	3
Breast	174-175	C50	15	12	3
Uterus	179-182	C53-C55	9	3	6
Others			75	33	42
Noncardiovascular, noncancer			255	53	202
Pneumonia	480-486	J12-18	54	7	47
Accident, poisoning and suicide	800-999	V01-Y89	36	19	17
Liver disease	570-573	K70-K77	11	4	7
Renal failure*	580-589	N00-N19	17	1	16
Diabetes	250	E10-E14	13	2	11
Others			124	20	104
Total			731	196	535

ICD 9 and ICD 10, the 9th or 10th International Classification of Disease.

*Renal failure due to diabetes was not included.

by the CDC-NHLBI Lipid standardization Program by Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, for the precision and accuracy of cholesterol measurements.²⁰ Hypercholesterolemia was defined as serum cholesterol of ≥ 6.21 mmol/L.

Baseline blood pressures were measured by trained observers, using a standard mercury sphygmomanometer on

the right arm of seated subjects. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, use of antihypertensive agents, or any combination of these. Serum glucose was measured by the cupric-neocuproine method²¹. Diabetes was defined as serum glucose of ≥ 11.1 mmol/L, a history of diabetes, or both. Height in stocking feet and weight in light clothing