

(From Hayakawa T., et.al.: Prevalence of impaired activities of daily living and the impact of stroke and lower limb fracture in elderly persons in Japan, CVD prevention)¹¹⁾

図3 A: 男女別にみた ADL 低下に対する脳卒中の人口寄与危険度割合
B: 男女別にみた ADL 低下に対する下肢骨折の人口寄与危険度割合

る。自立から5年間に死亡した者は男性で20%、女性で10%であり、男性の方が2倍高かった。

1994年にADL低下が低下していたが、5年の間に自立した者は男女とも20%いた。ここでは図表では示さないが、年齢別にみると前期高齢群ほど自立に戻った者が多く、早期にADLが低下してしまった者に対して積極的なりハビリテーションを実施する必要があると考えられた。1994年にADLが低下しており、5年後も引き続き低下していた者は男性で35%、女性で50%であることから、女性の方が、ADLが低下してしまった後も長い療養生活が必要であると考えられた。

ADL低下しており、5年間の間に死亡した者は男性で約45%、女性で30%であった。このこ

とから性別でみると男性の方が約1.5倍死亡しやすいことが分かった。また5年間に自立から死亡に至った割合と、ADL低下から死亡に至った割合を比較すると、低下者からの死亡が男女とも2.5倍から3倍高いことが明らかになった。このことから、ADL低下は、単に介護問題を引き起こすだけでなく、死亡に至りやすいことから、ADL低下予防は重要な要件である。

ADLの各項目別でみてみると、低下の発生は屋外歩行、入浴、屋内移動、着替え、トイレ、食事の順に低下していたおり、先行研究と同様の結果が得られた¹⁰⁾。

自立を妨げる要因として、図3に示すように、ADL低下に対する脳卒中の人口寄与危険度

割合は男性で54%、女性では22%であった¹¹⁾。また、同じくADL低下に対する下肢骨折の人口寄与危険度割合は男性の3%に対して女性では30%であった¹¹⁾。このことから、ADL低下をきたす疾患として、脳卒中と下肢骨折が主要な原因であることが明らかとなり、脳卒中の重要な危険因子である高血圧、喫煙、耐糖能異常はADL低下を予防する上でも重要な要因であるといえる。

おわりに

本研究の第一の特徴は、特定の地域ではなく国民を代表する無作為抽出集団の追跡調査であることである。二つの循環器疾患基礎調査で調べた、血圧値、血清総コレステロール値、血糖値、尿酸、身長、体重などの検査値や、食習慣、飲酒習慣、

喫煙習慣、運動習慣などの生活習慣が、その後の主要な死因にどのように影響を及ぼしているのかを明らかにする研究である^{12)~15)}。加えて65歳以上の高齢者に対してADLや生活の質(QOL)を、全国の保健所を通じて調査したことにより、寝たきり予防の要因やADL低下要因の検討ができた¹¹⁾。今回、計4回のADL・QOL調査より、国民のADL低下状況が明らかになり、また推移を見ることができた。この成果は、「健康日本21」の策定時に基礎資料として利用されている。

今後、この研究班は予防対策の実践に役立つ健康危険度評価表を作成することを目標としている。これは、保健指導や医療の現場において、簡単に容易に利用可能で分かりやすい評価表の作成を試みる予定である¹⁶⁾。

文 献

- 1) 厚生省公衆衛生局：昭和55年循環器疾患基礎調査報告。日本心臓財団，東京，1982。
- 2) 厚生省保健医療局：第4次循環器疾患基礎調査(平成2年)報告。(財)循環器病研究振興財団，東京，1993。
- 3) 循環器病予防研究会監修：第5次循環器疾患基礎調査結果，中央法規出版，東京，2003。
- 4) 循環器疾患基礎調査追跡調査委員会：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：「1980年循環器疾患基礎調査」追跡調査報告書。日本循環器管理研究協議会，東京，1995。
- 5) 循環器疾患基礎調査成績に基づく医療のガイドライン作成事業班：循環器疾患基礎調査成績に基づく医療のガイドライン作成事業報告書。日本循環器管理研究協議会，東京，1996。
- 6) 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研究班：厚生科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業 平成11年度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 報告書，2000年。
- 7) 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研究班：厚生科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業 平成12年度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 報告書，2001年。
- 8) 寺尾敦史，ほか：日本における大規模疫学試験からわかったこと NIPPON DATA. The Lipid 12 (3)：275-280，2001。
- 9) 古谷野亘，ほか：地域老人における活動能力の測定—老研式活動能力指標の開発—。日本公衛誌，第34巻第3号：109-114，1987。
- 10) 藤田委由，ほか：生活活動能力に基づく老化年齢推定式の作成。日衛誌 54：467-473，1999。
- 11) Hayakawa T, et al：Prevalence of Impaired Activities of Daily Living and the Impact of Stroke and Lower Limb Fracture in Elderly Persons in Japan. CVD Prevention 3(3)：187-194，2000。
- 12) 上島弘嗣，ほか：循環器疾患の疫学と予防。最新医学 53(1)：29-35，1998。
- 13) 上島弘嗣，ほか：NIPPON DATA：高齢者の循環器疾患による生活の質低下予防に関する研究。循環器科 48：139-145，2000。
- 14) 上島弘嗣，ほか：日本人における高血圧症の評価と対策—NIPPON DATA より—。最新医学51巻臨時増刊号：661-669，1996。
- 15) 早川岳人，ほか：NIPPON DATA. KEY WORD 分子高血圧，先端医学社：292-293，2002。
- 16) 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：厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業 平成14年度報告書，2003年。

研究成果の要約

魚摂取と健康

Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T et al. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99 *American Journal of Medicine* 2005; 118: 239-245.

【背景】

男女ともわが国は世界最長寿国であり、健康で自立生活できる年齢＝健康寿命もわが国が世界 1 位であることから判断して元気な高齢者が多いことも事実である。

日本人の魚摂取量が多いことは知られていて、これが長寿の秘訣の一つだという魚仮説は従来からあった。世界の数地域・国の魚消費量と心筋梗塞死亡率を比較するような研究をエコロジカル（生態学的）研究というが、エコロジカル研究はわが国で心筋梗塞が少ない一因に豊富な魚摂取があることを示唆したが、エコロジカル研究には大きな限界がある。一地域内での魚摂取と心筋梗塞死亡率、総死亡率などの関係を検討する研究が必要であった。

【方法】

NIPPON DATA80 研究のデータベースを用いてこの点を検討した。1980 年に無作為抽出した全国 300 ヶ所において 30 才以上の男女を対象として検診を行い、食事栄養調査、生活習慣調査と血液生化学検査を行った。その後 19 年間追跡した。追跡開始時にすでに脳梗塞、心筋梗塞の既往のある対象は除外した計 9,252 例（男 4,070、女 5,182）を食事栄養調査結果によって魚摂取頻度を 5 段階に分け、各摂取群の総死亡率、心筋梗塞死亡率などを解析した。

【結果】

魚摂取頻度と性、年齢、血糖、総コレステロール値、血圧、肥満度、喫煙、飲酒などの因子で調整した総死亡率は週に 1～2 回魚摂取群を基準とすると 1 日 2 回以上魚摂取群の総死亡率は 0.99(95%信頼区間:0.77-1.27)と変わらないことが判明した。また疾患別死亡においても有意差を示すものはなかった。

【考案・結論】

今回の結果から魚仮説を証明することは出来なかった。その原因は恐らく日本人の大半が有効性を示す閾値以上の魚摂取があり、比較基準とすべき月 1 回程度の魚摂取をする対象が極めて少なく比較統計が不可能であったことに起因すると考えられる。

Table Relative risks of all-cause and cause-specific mortality according to fish consumption among 8,879 men and women.-----NIPPON DATA80: 1980-99-----

| | 2+/day | 1/day | 1/2 days | 1-2/wk | seldom | Trend P |
|--|------------------|------------------|------------------|--------|------------------|---------------|
| Total Person-Years | 9738 | 50488 | 50066 | 39149 | 4433 | |
| All-cause Death, N | 138 | 584 | 496 | 450 | 77 | (total=1,745) |
| /1000 person-years | 14.2 | 11.6 | 9.9 | 11.5 | 17.4 | |
| RR1 (95%CI) | 0.98 (0.76-1.26) | 1.01 (0.87-1.19) | 0.96 (0.84-1.10) | 1 | 1.10 (0.86-1.42) | 0.87 |
| RR2 (95%CI) | 1.00 (0.77-1.29) | 1.03 (0.88-1.20) | 0.98 (0.85-1.12) | 1 | 1.12 (0.87-1.44) | 0.98 |
| RR3 (95%CI) | 0.99 (0.77-1.27) | 1.03 (0.88-1.20) | 0.98 (0.85-1.12) | 1 | 1.12 (0.87-1.44) | 0.94 |
| Stroke Death, N | 26 | 101 | 80 | 67 | 14 | (total=288) |
| /1000 person-years | 2.7 | 2 | 1.6 | 1.7 | 3.2 | |
| RR1 (95%CI) | 1.21 (0.67-2.19) | 1.17 (0.80-1.70) | 1.07 (0.76-1.50) | 1 | 1.37 (0.75-2.48) | 0.96 |
| RR2 (95%CI) | 1.28 (0.71-2.32) | 1.20 (0.82-1.75) | 1.10 (0.78-1.54) | 1 | 1.34 (0.74-2.44) | 0.50 |
| RR3 (95%CI) | 1.26 (0.70-2.29) | 1.20 (0.82-1.75) | 1.09 (0.78-1.53) | 1 | 1.34 (0.73-2.44) | 0.52 |
| Cerebral Hemorrhage Death, N | 5 | 19 | 26 | 12 | 1 | (total=63) |
| /1000 person-years | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | |
| RR1 (95%CI) | 0.94 (0.21-4.20) | 1.00 (0.39-2.57) | 1.73 (0.83-3.61) | 1 | 0.60 (0.08-4.73) | 0.98 |
| RR2 (95%CI) | 0.93 (0.20-4.28) | 0.99 (0.38-2.55) | 1.74 (0.84-3.64) | 1 | 0.56 (0.07-4.41) | 0.97 |
| RR3 (95%CI) | 0.92 (0.20-4.23) | 0.99 (0.38-2.56) | 1.77 (0.84-3.69) | 1 | 0.55 (0.07-4.37) | 0.98 |
| Cerebral Infarction Death, N | 15 | 60 | 40 | 43 | 7 | (total=165) |
| /1000 person-years | 1.5 | 1.2 | 0.8 | 1.1 | 1.6 | |
| RR1 (95%CI) | 1.06 (0.48-2.34) | 1.08 (0.67-1.79) | 0.85 (0.54-1.34) | 1 | 1.00 (0.43-2.30) | 0.97 |
| RR2 (95%CI) | 1.11 (0.50-2.47) | 1.11 (0.67-1.85) | 0.87 (0.55-1.37) | 1 | 1.01 (0.44-2.33) | 0.70 |
| RR3 (95%CI) | 1.09 (0.48-2.43) | 1.11 (0.67-1.84) | 0.86 (0.54-1.36) | 1 | 1.00 (0.43-2.23) | 0.72 |
| Coronary Heart Disease Death, N | 9 | 37 | 39 | 32 | 7 | (total=142) |
| /1000 person-years | 0.9 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 1.6 | |
| RR1 (95%CI) | 0.80 (0.31-2.06) | 0.86 (0.48-1.54) | 1.06 (0.65-1.74) | 1 | 1.48 (0.63-3.43) | 0.42 |
| RR2 (95%CI) | 0.86 (0.33-2.23) | 0.90 (0.50-1.61) | 1.10 (0.67-1.80) | 1 | 1.45 (0.62-3.37) | 0.51 |
| RR3 (95%CI) | 0.91 (0.35-2.35) | 0.91 (0.51-1.62) | 1.07 (0.66-1.76) | 1 | 1.47 (0.63-3.39) | 0.54 |

Total person-years of follow-up, death case number (N), mortality per 1000 person-years (/1000 person-years), relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) are shown. RR1 (model 1): age and sex adjusted. RR2 (model 2): adjusted by age, sex, smoking, alcohol drinking, hypertension, body mass index and diabetes. RR3 (model 3): adjusted by model 2 covariates and total cholesterol



ELSEVIER

CLINICAL RESEARCH STUDY

Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99

Yasuyuki Nakamura, MD,^a Hirotsugu Ueshima, MD,^b Tomonori Okamura, MD,^b Takashi Kadowaki, MD,^b Takehito Hayakawa, PhD,^c Yoshikuni Kita, MD,^b Shinji Tamaki, MD,^d Akira Okayama, MD^e for the NIPPON DATA80 Research Group*

^aCardiovascular Epidemiology, Faculty of Home Economics, Kyoto Women's University;

^bDepartment of Health Science, Shiga University of Medical Science;

^cDepartment of Public Health Science, Shimane University School of Medicine;

^dDepartment of Medicine, Kohka Public Hospital; and

^eDepartment of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center.

KEYWORDS:

Fish;
Epidemiology;
Japanese;
All-cause mortality;
Coronary heart disease;
Cerebral infarction;
Cerebral hemorrhage

PURPOSE: Although high consumption of fish may be one of the contributing factors for Japanese longevity, no epidemiological study using Japanese data has tested this hypothesis.

SUBJECTS AND METHODS: The relationship between fish consumption and all-cause as well as cause-specific mortality was analyzed using the database of NIPPON DATA80. At baseline in 1980, history, physical, and blood biochemical measurement and a nutritional survey by the food-frequency method were performed in randomly selected community-based subjects aged 30 years and over in Japan. After exclusion of subjects with significant comorbidities at baseline, we followed 3 945 men and 4 934 women for 19 years. Men and women were analyzed comprehensively. Age- and sex-adjusted and multivariate adjusted relative risk for all-cause or cause-specific mortality was calculated using a Cox proportional hazards model with delayed entry.

RESULTS: During 19 years of followup, there were 1 745 deaths. Subjects were divided into 5 groups according to fish consumption frequency. The multivariate Cox analyses showed that relative risks for subjects who ate fish more than twice daily compared with those of subjects who ate 1 to 2 times weekly were 0.99 (95% confidence intervals: 0.77-1.27) for all-cause, 1.26 (0.70-2.29) for stroke, 0.92 (0.20-4.23) for cerebral hemorrhage, 1.09 (0.48-2.43) for cerebral infarction, and 0.91 (0.35-2.35) for coronary heart disease mortality.

CONCLUSION: Our results did not provide evidence in support of the fish hypothesis, perhaps because the majority of the Japanese subjects in the study ate fish more than the threshold level shown to be beneficial in the previous studies.

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

Requests for reprints should be sent to Yasuyuki Nakamura, MD, Cardiovascular Epidemiology, Department of Living and Welfare, Faculty of Home Economics, Kyoto Women's University, 35 Imakumano Kitahiyoshi-cho, Higashiyama-ku, Kyoto 605-8501, Japan.

E-mail address: nakamury@kyoto-wu.ac.jp.

*For a list of the investigators and members of the NIPPON DATA80 Research Group, please see the appendix of reference 28.

The current life expectancy of the Japanese is the longest in the world,¹ and their nutritional intake pattern is likely to contribute at least in part to their longevity. The fish intake of the Japanese is relatively high,^{2,3} and ecological studies across several culturally different countries generated a hypothesis that high fish intake may be one of the factors for Japanese longevity.³⁻⁶ Seven out of the 11 primary prospective cohort studies have found beneficial effects of fish intake on coronary heart disease events, coronary heart disease death, sudden cardiac death, or all-cause mortal-

ity.⁷⁻¹⁷ Furthermore, 2 interventional studies on postmyocardial infarction patients,^{18,19} 3 case control studies,²⁰⁻²² and 3 subanalyses of the primary studies²³⁻²⁵ also demonstrated protective effects of fish against coronary heart disease. However, no epidemiological study on the Japanese population living in Japan has examined the above hypothesis. Ideally, in order to probe the hypothesis, the association between fish consumption and health outcome within the Japanese population living in Japan must be demonstrated. Accordingly, we analyzed the relationship between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality using the database of the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80), which includes more than 10 000 subjects in Japan who were followed for 19 years.²⁶⁻²⁸

Methods

Subjects

The subjects in this cohort were participants in the 1980 National Survey on Circulatory Disorders.²⁹ A total of 10 546 community-based subjects aged 30 years and over in 300 randomly selected health districts throughout Japan participated in the survey, which consisted of history-taking, physical examinations, blood tests, and a self-administered questionnaire on lifestyle, including an essential nutritional survey by the food-frequency method. In the previous study, the cohort was followed until 1994 (NIPPON DATA80)²⁶⁻²⁸, but for the present study, we extended the follow-up period until 1999 (NIPPON DATA80, 1980-99). The overall population aged 30 years and over in the 300 participating health districts numbered 13 771. Therefore, the participation rate of the survey was 76.6% (10 546 of 13 771) before exclusion for reasons mentioned below.

We reviewed the residence records of all the study subjects to check whether they were alive or dead. In case of deaths, the causes were examined. To clarify the cause of death, we used the National Vital Statistics. In accordance with Japan's Family Registration Law, all death certificates issued by physicians were forwarded to the Ministry of Health and Welfare via the public health centers in the district of residency. The underlying causes of death were coded according to the 9th International Classification of Disease for the National Vital Statistics until the end of 1994 and according to the 10th International Classification of Disease from the beginning of 1995. We confirmed death in each district by computer-matching of data from the Vital Statistics, using the district, sex, and dates of birth and death as key codes.

Of 10 546 subjects, a total of 1 667 were excluded for the following reasons: past history of coronary disease, stroke, cancer or significant comorbidities such as renal

insufficiency: 539; some missing information at the baseline survey: 258; and lost to followup: 870. At the beginning of the study in 1980, we were allowed to record the present address of each subject, but not the permanent address. These 870 subjects included those who changed their addresses more than a certain number of times and we lost their present addresses. Without their present addresses, we could not link to their vital records. We analyzed the remaining 8 879 subjects (3 945 men and 4 934 women). There was no significant difference between subjects who were lost to followup and those who were censored with regard to, for instance, sex-specific mean total cholesterol (191 vs. 188 mg/dl for men, 194 vs. 192 mg/dl for women, respectively). Therefore, the potential bias regarding the 870 subjects lost to followup is thought to be negligible. Permission to use the 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 for Ethical Issues (No. 12-18, 2000).

Biochemical and baseline examinations

The baseline surveys were conducted by public health centers. Baseline blood pressures were measured by trained observers using a standard mercury sphygmomanometer on the right arm of seated subjects after at least 5 minutes of rest. Hypertension was defined as systolic blood pressure 140 mmHg or higher, diastolic blood pressure 90 mmHg or higher, use of antihypertensive agents, or any combination of these criteria. Height in stocking feet and weight in light clothing were measured. The body mass index was calculated as weight (kg) divided by the square of height (m²).

A lifestyle survey was carried out using a self-administered questionnaire, which asked about the usual average consumption of 31 food items. Fish consumption was queried using 5 categories: 2 times or more per day, about 1 time per day, about 1 time per 2 days, about 1 to 2 times per week, and less than once per week. Public health nurses rechecked information with subjects regarding fish and other food consumption, smoking, drinking habit, and present and past medical histories.

Non-fasting blood samples were drawn and centrifuged within 60 minutes of collection and then stored at -70°C until analysis. Total cholesterol was analyzed in a sequential autoanalyzer (SMA12/60; Technicon, Tarrytown, NY) at a single laboratory (Osaka Medical Center for Health Science and Promotion). This laboratory is a member of the Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN),^{30,31} and the precision and accuracy for the measurement of serum cholesterol were certified in the Lipid Standardization Program administered by the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. The serum concentration of glucose was measured by the cupric-neocuproline method.³² Diabetes was defined as a serum glu-

Table 1 Baseline characteristics according to fish consumption among 3 945 men and 4 934 women: -NIPPON DATA80: 1980-99----

| | 2+/day | 1/day | 1/2 days | 1-2/wk | Seldom | P (χ^2 or ANOVA) |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| N | 569 | 2911 | 2865 | 2269 | 265 | |
| Male (%) | 56 | 47 | 43 | 39 | 45 | <0.0001 |
| Age (year) | 53.4 \pm 12.0 | 50.8 \pm 12.9 | 49.4 \pm 13.1 | 50.3 \pm 13.5 | 53.0 \pm 13.8 | <0.0001 |
| Body mass index (kg/m ²) | 22.8 \pm 3.2 | 22.8 \pm 3.1 | 22.6 \pm 3.1 | 22.7 \pm 3.3 | 22.4 \pm 2.9 | 0.13 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 187 \pm 36 | 189 \pm 33 | 189 \pm 33 | 188 \pm 34 | 187 \pm 35 | 0.45 |
| Hypertension (%) | 53 | 46 | 42 | 44 | 49 | <0.0001 |
| Diabetes (%) | 6.2 | 5.3 | 5.1 | 4.6 | 9.1 | 0.03 |
| Current smoker (%) | 36 | 35 | 31 | 32 | 36 | 0.002 |
| Alcohol drinker (%) | 51 | 47 | 44 | 40 | 42 | <0.0001 |

Data are shown in % or mean \pm SD ANOVA = analysis of variance.

cose concentration of 200 mg/dl or greater and/or self-reporting of diabetes.

Statistical analysis

SAS version 8.02 for Windows (SAS Institute, Cary, NC) was used throughout the study. Men and women were analyzed comprehensively. The chi-square test was used to compare dichotomous variables, and a one-way analysis of variance was used to compare means among the 5 groups according to fish consumption.

Age- and sex-adjusted and multivariate adjusted relative risk for all-cause or cause-specific mortality was calculated using a Cox's proportional hazard model with delayed entry (left truncation) (model 1). For multivariate analyses, age (left truncation), sex, cigarette smoking (current smoker or not) and alcohol intake (occasional and daily drinker or not), hypertension (dichotomous), body mass index (<27 kg/m² or \geq 27 kg/m²), and diabetes (dichotomous) were entered as covariates (model 2). The third model (model 3) included all the model 2 covariates and serum total cholesterol concentration (linear). The 1 to 2 times per week fish consumption group was taken as the reference. To examine for sex differences, interaction terms of fish consumption and sex were used. There were no interactions between them on mortality. Tests of linear trends across groups were conducted by assigning an ordinal value from 1 to 5 for each level of consumption, and modeling this as a continuous variable in separate Cox proportional hazards models.

Linear hypotheses about the regression coefficients were tested for all the covariates mentioned above. All of them became linear by modeling them as described, except for the fish consumption continuous variable. All *P* values were two-tailed, and *P* < 0.05 was considered significant. Data are presented as the mean \pm standard deviation (SD) unless stated otherwise.

Results

Baseline characteristics

The baseline characteristics in each fish consumption category for men and women combined are shown in Table 1. Relatively few subjects (6% and 3% of the total subjects) were in the more than twice per day or less than once per week groups. Except for these two extreme categories, there were more than 2 200 subjects in each category. The mean age was higher and there were more subjects with hypertension and diabetes in these two extreme categories. Among the subjects who ate fish more than twice per day, there were more men, and thus alcohol drinkers were most frequent among the groups. Total cholesterol concentration and body mass index were not different among the 5 groups.

Fish consumption and outcome: age- and sex-adjusted outcome and multivariate Cox analyses

Table 2 shows the total person-years, numbers of cases, mortality per 1 000 person-years, relative risks, and 95% confidence intervals by age and sex-adjusted (model 1), and multivariate-adjusted (models 2 and 3) deaths due to all causes, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, and coronary heart disease for each category of fish consumption. All-cause and cause-specific mortality were not different among the groups no matter what kinds of model were used, and all the relative risks were near 1.0 with the all confidence intervals crossed 1.0, and the *P* values for trend were more than 0.4. The model 3 multivariate Cox analyses showed that relative risks for subjects who ate fish more than twice daily compared with those of subjects who ate fish 1 to 2 times weekly were 0.99 (95% confidence intervals: 0.77-1.27) for all-cause, 1.26 (0.70-2.29) for stroke, 0.92 (0.20-4.23) for cerebral hemorrhage, 1.09 (0.48-2.43) for cerebral infarction, and 0.91 (0.35-2.35) for coronary heart disease mortality.

Table 2 Relative risks of all cause and cause-specific mortality according to fish consumption among 8 879 men and women: NIPPON DATA80: 1980-99

| | 2+/day | 1/day | 1/2 days | 1-2/wk | Seldom | Trend P |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|--------|------------------|-----------------|
| Total person-years | 9738 | 50488 | 50066 | 39149 | 4433 | |
| All-cause death, N | 138 | 584 | 496 | 450 | 77 | (total = 1,745) |
| /1 000 person-years | 14.2 | 11.6 | 9.9 | 11.5 | 17.4 | |
| RR1 (95%CI) | 0.98 (0.76-1.26) | 1.01 (0.87-1.19) | 0.96 (0.84-1.10) | 1 | 1.10 (0.86-1.42) | 0.87 |
| RR2 (95%CI) | 1.00 (0.77-1.29) | 1.03 (0.88-1.20) | 0.98 (0.85-1.12) | 1 | 1.12 (0.87-1.44) | 0.98 |
| RR3 (95%CI) | 0.99 (0.77-1.27) | 1.03 (0.88-1.20) | 0.98 (0.85-1.12) | 1 | 1.12 (0.87-1.44) | 0.94 |
| Stroke death, N | 26 | 101 | 80 | 67 | 14 | (total = 288) |
| /1 000 person-years | 2.7 | 2 | 1.6 | 1.7 | 3.2 | |
| RR1 (95%CI) | 1.21 (0.67-2.19) | 1.17 (0.80-1.70) | 1.07 (0.76-1.50) | 1 | 1.37 (0.75-2.48) | 0.96 |
| RR2 (95%CI) | 1.28 (0.71-2.32) | 1.20 (0.82-1.75) | 1.10 (0.78-1.54) | 1 | 1.34 (0.74-2.44) | 0.50 |
| RR3 (95%CI) | 1.26 (0.70-2.29) | 1.20 (0.82-1.75) | 1.09 (0.78-1.53) | 1 | 1.34 (0.73-2.44) | 0.52 |
| Cerebral hemorrhage death, N | 5 | 19 | 26 | 12 | 1 | (total = 63) |
| /1 000 person-years | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | |
| RR1 (95%CI) | 0.94 (0.21-4.20) | 1.00 (0.39-2.57) | 1.73 (0.83-3.61) | 1 | 0.60 (0.08-4.73) | 0.98 |
| RR2 (95%CI) | 0.93 (0.20-4.28) | 0.99 (0.38-2.55) | 1.74 (0.84-3.64) | 1 | 0.56 (0.07-4.41) | 0.97 |
| RR3 (95%CI) | 0.92 (0.20-4.23) | 0.99 (0.38-2.56) | 1.77 (0.84-3.69) | 1 | 0.55 (0.07-4.37) | 0.98 |
| Cerebral infarction death, N | 15 | 60 | 40 | 43 | 7 | (total = 165) |
| /1 000 person-years | 1.5 | 1.2 | 0.8 | 1.1 | 1.6 | |
| RR1 (95%CI) | 1.06 (0.48-2.34) | 1.08 (0.67-1.79) | 0.85 (0.54-1.34) | 1 | 1.00 (0.43-2.30) | 0.97 |
| RR2 (95%CI) | 1.11 (0.50-2.47) | 1.11 (0.67-1.85) | 0.87 (0.55-1.37) | 1 | 1.01 (0.44-2.33) | 0.70 |
| RR3 (95%CI) | 1.09 (0.48-2.43) | 1.11 (0.67-1.84) | 0.86 (0.54-1.36) | 1 | 1.00 (0.43-2.32) | 0.72 |
| Coronary heart disease death, N | 9 | 37 | 39 | 32 | 7 | (total = 142) |
| /1 000 person-years | 0.9 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 1.6 | |
| RR1 (95%CI) | 0.80 (0.31-2.06) | 0.86 (0.48-1.54) | 1.06 (0.65-1.74) | 1 | 1.48 (0.63-3.43) | 0.42 |
| RR2 (95%CI) | 0.86 (0.33-2.23) | 0.90 (0.50-1.61) | 1.10 (0.67-1.80) | 1 | 1.45 (0.62-3.37) | 0.51 |
| RR3 (95%CI) | 0.91 (0.35-2.35) | 0.91 (0.51-1.62) | 1.07 (0.66-1.76) | 1 | 1.47 (0.63-3.39) | 0.54 |

Total person-years of follow-up, death case number (N), mortality per 1 000 person-years (/1,000 person-years), relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) are shown. RR1 (model 1): age and sex adjusted. RR2 (model 2): adjusted by age, sex, smoking, alcohol drinking, hypertension, body mass index and diabetes. RR3 (model 3): adjusted by model 2 covariates and total cholesterol.

Thus, there appeared to be little association between fish consumption and all-cause mortality in the Japanese population of the present study. Some of the results for cause-specific mortality appear to support a protective effect; however, uncertainty is so large that no strong conclusion can be made.

Discussion

Although the majority of the prospective cohort studies have found an inverse association between fish consumption and risk of coronary heart disease or all-cause mortality^{7,10,12-15,17,18} (Table 3), the 4 cohort studies did not find such associations^{8,9,11,16} (Table 3). One of these was the study on the Japanese American population living in Hawaii, and the authors speculated that almost everyone in the study population ate some fish regularly and their consumption level might have been higher than that which provided the maximal effect.⁹ "How much fish consumption is necessary to elicit a cardiovascular protective effect?" is the central question. A U.S. Physicians Health Study by Albert and coworkers found a threshold of fish consumption at 1 serving per week for preventing sudden cardiac death.¹³ The study by Mozaffarian and coworkers found that more than 2 servings of fish per week were associated with lower risk for coronary heart

disease.¹⁷ Two recent meta-analyses suggested that further reduction in coronary heart disease mortality might be attained by consuming fish more than once per week; however, definitive conclusions were not made because of lack of significant trend *P* values.^{33,34} Taking the above evidence together, the recent U.S. Dietary Guidelines 2005 recommends 2 servings of fish per week to decrease risk of heart disease,³⁵ and the United Kingdom Scientific Advisory Committee on Nutrition recommends at least two portions of fish a week to reduce the risk of death from heart disease.³⁶ The results of the present study agree with the above recommendations and other reports that demonstrated the benefit of 1 to 2 servings of fish weekly and no further benefits at higher intake.

The majority of the epidemiological studies took the less than 1 fish consumption per month group as the reference for statistical analysis.^{7,9,11-13,15-17} Fish consumption in Japan has been reported to be around 100 g per day on the average, whereas in North America it has been reported to be a quarter of that.^{2,3,37} In the present study, only a few subjects consumed fish less than once per week. Therefore, it is understandable that significant beneficial effects of fish consumption were not demonstrated in the present study, perhaps because the majority of the Japanese subjects in the study ate fish more than the threshold level shown to be beneficial in the previous studies.

Table 3 Summary of epidemiological and interventional studies investigating fish consumption and CHD morbidity, mortality or all-cause mortality

| Study type | Author | Yr of pub | Population | No. of subjects | Exposure comparison category (fish intake etc) | Outcome measures | RR (95% CI) etc |
|---------------------|---------------------------|-----------|--|--|--|--|--|
| Cohort | Kromhout ⁷ | 1985 | Dutch | 852 men for 20 yrs, 78 CHD deaths | 0 g/day vs 30–44 g/day | CHD death | 0.36 (0.14–0.93) |
| Cohort | Vollset ⁸ | 1985 | Norwegian | 11 000 men for 13 yrs, 2587 deaths | 0–4 times/mo vs \geq 25/mo | all-cause, CHD death | NS for trend |
| Cohort | Curb ⁹ | 1985 | Japanese Hawaiian | 7615 men for 12 yrs | almost never vs almost daily, and 0 g/day vs $>$ 168 g/day | CHD death | NS for trend |
| Cohort | Norell ¹⁰ | 1986 | Swedish | 10 966 men & women, twins for 15 years; 1195 deaths | no & low vs high intake | MI death | 0.70 (0.50–0.98) |
| Cohort | Ascherio ¹¹ | 1995 | US, Health Professionals Follow-up Study | 44 895 men for 6 yrs; 1543 coronary events | $<$ 1/mo vs \geq 6/wk | CHD event | 1.14 (0.86–1.51) |
| Cohort | Daviglus ¹² | 1997 | US, Chicago Western Electric Study | 1882 men for 30 yrs (47 153 PY); 430 CHD deaths | 0 g/day vs \geq 35 g/day | CHD death | 0.62 (0.40–0.94) |
| Cohort | Albert ¹³ | 1998 | US, Physicians' Health Study | 20 551 men for 11 yrs; 133 SCD | $<$ 1/mo vs \geq 1/wk | SCD | 0.48 (0.24–0.96) |
| Cohort | Yuan ¹⁴ | 2001 | Chinese in Shanghai | 18 244 men for 12 yrs | \geq 200 g/wk vs $<$ 50 g/wk | MI, all-cause death | MI: 0.41 (0.22–0.78) all-cause: 0.7 (0.69–0.91) |
| Cohort | Hu ¹⁵ | 2002 | US, the Nurses' Health Study | 84 688 women for 16 yrs | $<$ 1/mo vs \geq 5/wk | fatal and nonfatal CHD | 0.69 (0.52–0.93) |
| Cohort | Osler ¹⁶ | 2003 | Danish | 4 513 men and 3 984 women for 5–18 yrs | $<$ 1/mo vs 1/wk | all-cause and CHD death, CHD event | NS |
| Cohort | Mozaffarian ¹⁷ | 2003 | US | 3 910 men & women for 9.3 yrs | $<$ 1/mo vs \geq 1/mo | CHD death, CHD arrhythmic death and nonfatal CHD | Trend P = 0.002 |
| Intervention | Burr ¹⁸ | 1989 | UK, 2nd. MI Prevention (DART) | 2003 post-MI men | no advice vs fish advice | all-cause death | 0.71 (0.54–0.93) |
| Intervention | GISSI group ¹⁹ | 1999 | Italian, GISSI 2nd. MI Prevention | 11 324 men & women post-MI for 3.5 yrs | 1/2 received supplementary n-3 PUFA | nonfatal MI, stroke, death | 0.85 (0.74–0.98) |
| Case-control | Gramenzi ²⁰ | 1990 | Italian women, post-MI & controls | 287 women post-MI & 649 hospital controls | low 1/3 vs high 1/3 | MI | 0.6 (P < 0.05) |
| Case-control | Siscovick ²¹ | 1995 | US | 334 primary cardiac arrest & 493 controls | 0 vs 4.1–7.4 g n-3/mo | primary cardiac arrest | 0.50 (0.4–0.8) |
| Case-control | Guallar ²² | 2002 | Israeli & Europeans | 684 men post-MI & 724 controls | adipose-tissue DHA levels in quintiles; Q1 vs Q5 | MI | 0.59 (0.30–1.19) (trend P = 0.02) |
| Subanalyse | Rodriguez ²³ | 1996 | Japanese Hawaiian | 8006 men for 23 yrs | in $>$ 30/day cigarette smoker, fish $<$ 2/wk vs \geq 2/wk | CHD death | 0.50 (0.28–0.91) |
| Nested case-control | Albert ²⁴ | 2002 | US, Physicians' Health Study | 94 sudden cardiac death case in 17 yrs vs 184 controls | n-3 quartile 1 vs 4 | SCD | 0.10 (0.02–0.48) |
| Cohort | Hu ²⁵ | 2003 | US, the Nurses' Health Study | 5103 type 2 diabetic women for 16 yrs | $<$ 1/mo vs \geq 5/wk | fatal, nonfatal CHD, all-cause death | CHD: 0.36 (0.20–0.66), death: 0.48 (0.29–0.80) |

Abbreviations: pub = publication, RR = relative risk, CI = confidence intervals, vs = versus, CHD = coronary heart disease, NS = statistically not significant, MI = myocardial infarction, SCD = sudden cardiac death, PUFA = poly-unsaturated fatty acids, DHA = docosahexaenoic acid, wk = week, mo = month, yr = year.

The proposed potential mechanisms by which fish consumption or omega-3 fatty acids may reduce risk for cardiovascular disease are related to reducing susceptibility to ventricular arrhythmia and to an antithrombotic effect, hypotriglyceridemic effect, antiatheroscle-

rotic effect, promotion of nitric oxide-induced endothelial relaxation, and a mildly hypotensive effect.³⁸ Although clinical studies have demonstrated an increase in bleeding time and/or a decrease in platelet aggregability with fish oil administration,^{39–52} epidemiological stud-

ies have denied the risk of increasing cerebral hemorrhage associated with fish consumption.⁴¹⁻⁴⁵

Limitations of the study

As stated earlier, there was no low/negligible fish intake group for appropriate comparison purposes in the present study. That is a limitation of this study.

We used mortality data as end points, which may have led to the misclassification of the cause of deaths. However, it has been reported that the death certificate diagnosis for stroke and cancer in Japan is quite accurate.^{46,47} Because computed tomography scanners were becoming commonplace at the beginning of the 1980s, 84-88% of stroke patients had computed tomography scanning in that decade⁴⁷ and that percentage rose to over 90% by the first half of the 1990s⁴⁹ even in rural areas of Japan; therefore, the diagnoses of stroke in the National Vital Statistics were considered to be reliable. The ratio of cerebral infarction to cerebral hemorrhage in the present study was 2.6 to 1, which is similar to that of epidemiologic studies during the past 20 years in Japan.⁴⁸⁻⁵⁰ However, it has also been reported that most cases of sudden cardiac death are described on Japanese death certificates as "coronary heart disease," "heart failure," or "unknown cause."⁵¹ Lack of reliable sudden death data in the present study is the other limitation, because some of the previous studies on fish consumption and outcome reported that fish consumption was associated with a reduction in sudden cardiac death.^{13,24} Furthermore, mortality statistics for coronary heart disease may have been underestimated by the end of 1994 using ICD9, because deaths coded "heart failure" might hide some coronary events.⁵¹⁻⁵³

It was unfortunate that we did not measure fatty acid biomarker to validate the food frequency questionnaire used in the present study for fish consumption.

Acknowledgments

This study was supported by a grant-in-aid from the Ministry of Health and Welfare under the auspices of the Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, a Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, and a Health and Labor Sciences Research Grant (Comprehensive Research on Aging and Health: H11-Chouju-046, H14-Chouju-003).

References

- World Health Organization (WHO) Press Release, released in Washington, D.C. and Geneva, Switzerland, June 4, 2000 (<http://www.who.int/inf-pr-2000/en/pr2000-life.html>).
- Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, et al. Dietary intake and serum total cholesterol level: their relationship to different lifestyles in several Japanese populations. *Circulation*. 1982;66:519-526.
- Iso H, Sato S, Folsom AR, et al. Serum fatty acids and fish intake in rural Japanese, urban Japanese, Japanese American and Caucasian American men. *Int J Epidemiol*. 1989;18(2):374-381.
- Hirai A, Hamazaki T, Terano T, et al. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet*. 1980;2:1132-1133.
- Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular disease. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1982;28:441-453.
- Zhang J, Sasaki S, Amano K, et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med*. 1999;28:520-529.
- Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1205-1209.
- Vollset SE, Heuch I, Bjelke E. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;313:820-821.
- Curb JD, Reed DM. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;313:821-822.
- Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. (Letter). *Br Med J*. 1986;293:426.
- Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med*. 1995;332:977-982.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1046-1053.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279:23-28.
- Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*. 2001;154:809-816.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002;287:1815-1821.
- Osler M, Andreassen AH, Hoidrup S. No inverse association between fish consumption and risk of death from all-causes, and incidence of coronary heart disease in middle-aged, Danish adults. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:274-279.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003;107:1372-1377.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-761.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-455.
- Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, et al. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *Br Med J*. 1990;300:771-773.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*. 1995;274:1363-1367.
- Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:1747-1754.
- Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1996;94:952-956.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*. 2002;346:1747-1754.

25. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, et al. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation*. 2003;107:1852–1857.
26. Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, et al. Prevalence on impaired activities of daily living and impact of stroke and lower limb fracture on it in Japanese elderly people. *CVD Prevention*. 2000;3:187–194.
27. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, et al. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA80, 1980–1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and Its Trend in the Aged. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:461–468.
28. Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, et al. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med*. 2003;253:169–180.
29. Japanese Ministry of Health and Welfare. National Survey on Circulatory Disorders (in Japanese). Japan Heart Foundation, Tokyo. 1982.
30. Myers GL, Kimberly MM, Waymack PP, et al. A reference method laboratory network for cholesterol: a model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. *Clin Chem*. 2000;46:1762–1772.
31. Nakamura M, Sato S, Shimamoto T. Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the U.S. cholesterol reference method laboratory network. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10:145–153.
32. Bittner D, McCleary M. The cupric-phenanthroline chelate in the determination of monosaccharides in whole blood. *Am J Clin Pathol*. 1963;40:423–424.
33. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109:2705–2711.
34. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*. 2004;35:1538–1542.
35. The U.S. Dietary Guideline, 2005. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/>.
36. The UK Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2004. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/>; <http://www.sacn.gov.uk/>.
37. Ye Y. Historical consumption and future demand for fish and fishery products: exploratory calculations for the years 2015/2030. FAO Fisheries Circulars - C946. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome 1999 (http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/DOCREP/005/X3216E/X3216E00.HTM).
38. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2745–2757.
39. Thorngren M, Gustafson A. Effects of 11-week increases in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet*. 1981;2(8257):1190–1193.
40. Cobiac L, Clifton PM, Abbey M. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs. fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:1210–1216.
41. Schmidt EB, Lervang HH, Varming K, et al. Long-term supplementation with n-3 fatty acids. I: Effect on blood lipids, haemostasis and blood pressure. *Scand J Clin Lab Invest*. 1992;52:221–228.
42. Imano H, Iso H, Sato S, et al. Determinants of platelet aggregation in 50–70-year-old men from three Japanese communities. *Atherosclerosis*. 2002;165:327–334.
43. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, et al. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke: a population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke*. 1994;25:51–59.
44. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey) *Arch Intern Med*. 1996;156: 537–542.
45. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA*. 2001;285:304–312.
46. Hasuo Y, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Accuracy of diagnosis on death certificates for underlying causes of death in a long-term autopsy-based population study in Hisayama, Japan; with special reference to cardiovascular diseases. *J Clin Epidemiol*. 1989;42:577–584.
47. Ron E, Carter R, Jablon S, Mabuchi K. Agreement between death certificate and autopsy diagnoses among atomic bomb survivors. *Epidemiology*. 1994;5:48–56.
48. 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;38:901–909.
49. Kita Y, Okayama A, Ueshima H, et al. Stroke incidence and case fatality in Shiga, Japan, 1989–1993. *Int J Epidemiol*. 1999;28:1059–1065.
50. Omae T, Oita J, Ueda K. The Japanese experience in hemorrhagic stroke. *J Hypertens*. 1994;12:S19–S23.
51. Saito I, Folsom AR, Aono H, et al. Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol*. 2000;29:837–844.
52. Tokashiki T, Muratani A, Kimura Y, et al. Sudden death in the general population in Okinawa: incidence and causes of death. *Jpn Circ J* 1999;63:37–42.
53. Baba S, Ozawa H, Sakai Y, et al. Heart disease deaths in a Japanese urban area evaluated by clinical and police records. *Circulation*. 1994;89:109–115.

研究成果の要約

NIPPON DATA80を用いた健康評価チャート作成：脳卒中および冠動脈疾患

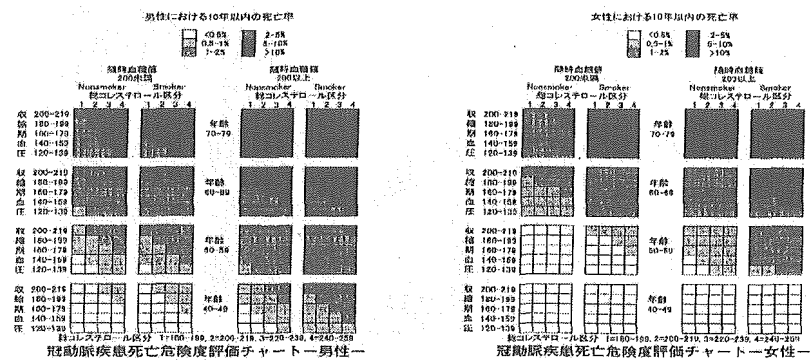
Kasagi F., Kodama K., Hayakawa T, et al. Health assessment charts based on NIPPON DATA80: Coronary heart disease and stroke. 日循予防誌 2005; 40: 22-27.

【研究の目的】個人が持っている要因の各レベルに対応して、ある疾患による死亡や発生確率を表示したチャートは、個人そのもののリスクあるいは個人のリスクの位置付けが見た目で容易に把握され、保健指導あるいは臨床現場で有用なツールである。欧米には、このようなチャートは存在するが、日本人に適用できるチャートはない。そこで、日本人を代表する追跡調査である NIPPON DATA 80 に基づいて、脳卒中および冠動脈心疾患死亡確率を表示する日本独自の健康評価チャートを作成することを目的とした。

【研究方法】全国から無作為抽出された 300 地区に居住する 1980 年の循環器疾患基礎調査受診者を対象に 1999 年まで死亡追跡調査(NIPPON DATA80)を実施し生死が判明できた 9,638 人のうち、1980 年時の検査項目に不明があった 47 名を除外し、更に、脳卒中及び冠動脈疾患に既往歴のある 256 名を除いた 9,335 名、男性 4,091 人(平均年齢 50.3±13.1 歳)、女性 5,244 人(平均年齢 50.8±13.3 歳)を対象にして統計解析した。

【結果】健康評価チャートを作成する上で考慮された要因である年齢、収縮期血圧、総コレステロール、随時血糖値、喫煙のあらゆる組み合わせで 10 年以内の死亡率を計算し、その計算された死亡率をレベルに応じ分割して色づけした脳卒中および冠動脈疾患の健康度評価チャートを下図に示している。冠動脈疾患を例にして、例えば、ある男性が年齢 65 歳で喫煙者、収縮期血圧 170mmHg、総コレステロール 210mg/dl、随時血糖値 220mg/dl であったとすると、10 年以内に 5-10%の確率で冠動脈疾患死亡が起こると推測され、もし、この男性が禁煙すれば死亡確率は 2-5%に減少するし、更に随時血糖値が 220mg/dl 未満に下がれば死亡確率は 1-2%へと低下することがみてとれる。

【メッセージ】本健康評価チャートは、年齢、性別、喫煙習慣、血圧水準、耐糖能異常の有無、血清総コレステロール値、等の個人が持っている要因の各レベルに対応した死亡確率が色づけで示されており、自らの健康度を見た目で容易に把握することができると共に、生活習慣の改善や予防対策を講ずるとい個人への動機付けに利用することができる。



原 著

NIPPON DATA80 を用いた健康評価チャート作成： 脳卒中および冠動脈疾患

笠置文善* 児玉和紀* 早川岳人^{2*} 岡山 明^{3*}
上島弘嗣^{4*} NIPPON DATA80研究班

要 約 日本を代表する集団の19年に及ぶ死亡追跡調査成績 (NIPPON DATA 80) に基づいて、脳卒中や冠動脈疾患死亡のリスク評価チャートを作成した。この健康評価チャートは、年齢、性別、喫煙習慣、血圧水準、耐糖能異常の有無、血清総コレステロール値、等の個人が持っている要因の各レベルに対応した死亡確率が色づけで示されており、自らの健康度を見た目で容易に把握することができると共に、生活習慣の改善や予防対策を講ずるとい個人への動機付けに利用することもできる。

類似のチャートは、米国フラミンガム研究やニュージーランドのものが冠動脈疾患に関して存在するが、これらは日本国民にそのまま当てはまるものではない。日本の代表集団10,000人を対象として追跡調査したNIPPON DATA80は、日本人に起こっている要因と死亡との関連が適切に表現されている調査であり、最もこのようなチャートを作成するに適した成績である。このチャートは広く国民の健康増進に役立つものと期待できる。

キーワード：健康評価チャート，追跡調査，NIPPON DATA，生存解析，脳卒中，冠動脈疾患
(日循予防誌 40：22-27, 2005)

I 緒 言

個人が持っている要因の各レベルに対応して、ある疾患による死亡や発生確率を表示したチャートは、個人そのもののリスクあるいは個人のリスクの位置付けが見た目で容易に把握され、生活習慣の改善や予防対策を講ずるとい個人への動機付けの面で保健指導あるいは臨床現場で有用なツールである。このような個別リスクを定量化したチャートとして、Framingham研究に基づいた冠疾患スコア¹⁾やEuropean task force on coronary preventionによって作成された冠リスクチャート²⁾があるが、これらは欧米人を対象としたチャートであり我が国にそのまま適用できるとは言い難い。

日本の代表集団約10,000人を対象として1980年から19年間追跡調査したNIPPON DATA80は、日本人に起こっている要因と死亡との関連が適切に

反映されている調査であり、日本独自のチャートを作成するに適した成績である。

そこで、我々は日本人に適用できるチャートを作成するという観点から、このNIPPON DATA 80に基づいて、脳卒中および冠動脈心疾患死亡確率を表示する健康評価チャートを作成した。

II 方 法

NIPPON DATA 80は、1980年循環器疾患基礎調査³⁾対象者約10,000人を1999年までの19年間に亘って死亡追跡した調査成績である。循環器疾患基礎調査は、我が国における循環器疾患及びその危険因子の実態を知り、循環器疾患の予防と治療に資することを目的として、ほぼ10年おきに行われており、層化無作為抽出により選択された日本を代表する30歳以上を対象とする横断調査である。

NIPPON DATAは、この循環器疾患基礎調査を断面調査のみに終わらせることなく、対象者を死亡追跡調査したものである^{4), 5)}。この追跡調査によって、我が国を代表する若年者から高齢者にわたる広い範囲の年齢層において循環器疾患の危険因子を明らかにすることができ、循環器疾患の疫学・予防研究にとって有用な情報源となっている。従って、NIPPON DATAは、日本人に起こってい

*放射線影響研究所疫学部

(〒732-0815 広島市比治山公園5-2)

²*島根大学医学部環境保健医学講座公衆衛生学

³*国立循環器病センター循環器病予防検診部

⁴*滋賀医科大学福祉保健医学講座

受付日 2004年8月16日・受理日 2004年10月4日

る危険要因と死亡との関連が適切に反映された成績であり、日本独自のチャートを作成するに最も適している。なお、NIPPON DATA は National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged の略称であり、1980年の循環器基礎調査対象者の追跡調査である NIPPON DATA 80 と 1990年の循環器基礎調査対象者の追跡調査である NIPPON DATA 90 とがある。

本論文は、NIPPON DATA 80 に基づいている。1980年の循環器基礎調査対象者を1999年まで死亡追跡調査を実施し生死が判明できた9,638人のうち、1980年のベースライン時の、本論文が必要とする検査項目に不明があった47名を除外し、更に、脳卒中及び冠動脈疾患に既往歴のある256名を除いた9,335名が本解析対象者である。男性4,091人（平均年齢50.3 ± 13.1歳）、女性5,244人（平均年齢50.8 ± 13.3歳）である。

NIPPON DATA 80では、19年間追跡のエンドポイント評価指標は死亡であり、死亡とベースライン時の要因との関連付けをCox比例ハザードモデルで行った。ベースライン時に要因xを持っている個人の死亡確率を求めるために、まず生存確率を推定した。Cox比例ハザードモデルの下では、要因xを持っている人の時間tにおける生存確率S(t;x)は、 $S(t;x) = [S_0(t)]^{\exp(\beta x)}$ で与えられる。ここで、 $S_0(t)$ は、基準ハザードに対応する生存率である。更に、集団での要因の平均 \bar{x} を用いれば、 $S(t;x) = \{[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}\}^{\exp(\beta(x-\bar{x}))}$ となる。右辺の $[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}$ は、対象集団での要因の平均 \bar{x} を持っている人の時間tにおける生存率になっている。従って、要因の平均 \bar{x} の生存確率 $[S_0(t)]^{\exp(\beta \bar{x})}$ を求めれば、それを $\exp(\beta(x-\bar{x}))$ 乗した形で、要因xに対応した生存確率S(t;x)が推定されることになる。死亡確率は、従って、 $1 - S(t;x)$ である。このようにして、要因xに対応した死亡確率が推定される。回帰係数 β および基準ハザード $\lambda_0(t)$ に対応する生存率 $S_0(t)$ は、統計ソフトSASを用いて推定した。

考慮されたベースライン時の要因は、年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖値、喫煙である。喫煙は非喫煙者と喫煙者の二区分に分割し、随時血糖値は、脳卒中では140mg/dlをカットオフとする二区分、冠動脈心疾患では200mg/dlをカットオフとする二区分に分割した。この140および200の選択は、脳卒中および冠動脈心疾患死亡率に及ぼす随時血糖値の有意性の予備的検討に基づいて考慮された。

III 結 果

1980年から1999年までの19年間に、脳卒中死

亡者は312人観測され1,000人年対1.93、冠動脈心疾患死亡者は131人観測され1,000人年対0.81であった。性・年齢別1,000人年対死亡率を図1に示している。考慮された要因である年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖値、喫煙の脳卒中および冠動脈心疾患死亡に対する回帰係数をCox比例ハザードモデルに基づいて推定した。表1にその回帰係数および集団での要因の平均値に対応する10年目における生存率を性・疾患別に示している。これらの回帰係数と10年目における生存率を使って、ベースライン時年齢、収縮期血圧、総コレステロール、随時血糖区分、喫煙区分、のあらゆる組み合わせで10年以内の死亡率が計算され、その計算された死亡率をレベルに応じて適当に分割して色づけしリスク評価チャートを作成した。10年以内の死亡率の具体的な計算方法は付録に記述している。作成された健康評価チャートを性・疾患別に図2から図5に示している。

例えば、図4は、男性における10年以内の冠動脈疾患死亡確率を%表示しており、<0.5、0.5-0.99、1.0-1.99、2.0-4.99、5.0-9.99、10.0%以上の6区分でパターン化した。個人が持っている要因の各レベルに対応して10年以内の冠動脈疾患死亡%が見た目で把握でき個人のリスクを知る上で容易なチャートとなっている。例えば、ある個人が年齢65歳で喫煙者、収縮期血圧170mmHg、総コレステロール210mg/dl、随時血糖値220mg/dlであったとすると、10年以内に5-10%の確率で冠動脈疾患死亡が起こると推測される。これがこのリスク評価チャートの利用法である。更に、このリスク評価チャートを用いれば、個人の持っている要因をどれ

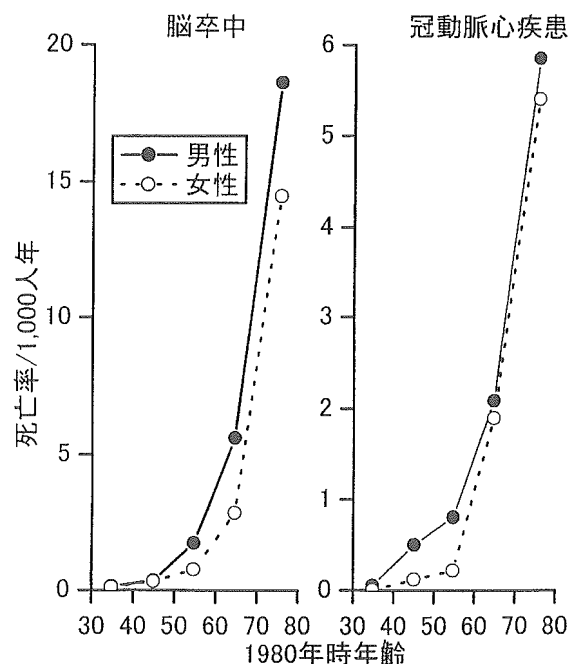


図1 性・年齢別1,000人年対死亡率

表1 脳卒中および冠動脈心疾患に対する要因の回帰係数

| 要 因 | 脳卒中 | | 冠動脈心疾患 | |
|---------------------|---------|---------|--------|--------|
| | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| 年 齢 | 0.1290 | 0.1288 | 0.1017 | 0.1489 |
| 収縮期血圧 | 0.0154 | 0.0161 | 0.0132 | 0.0044 |
| 総コレステロール | -0.0028 | -0.0016 | 0.0123 | 0.0038 |
| 随時血糖値 140mg/dl以上の有無 | 0.3104 | 0.2104 | | |
| 200mg/dl以上の有無 | | | 0.6756 | 1.223 |
| 喫煙の有無 | 0.3604 | 0.3599 | 0.3885 | 0.7611 |
| 平均値に対する10年時点の生存率* | 0.9967 | 0.9972 | 0.9974 | 0.9992 |

*：対象集団における要因の平均値を持つ人の追跡10年時点での生存率

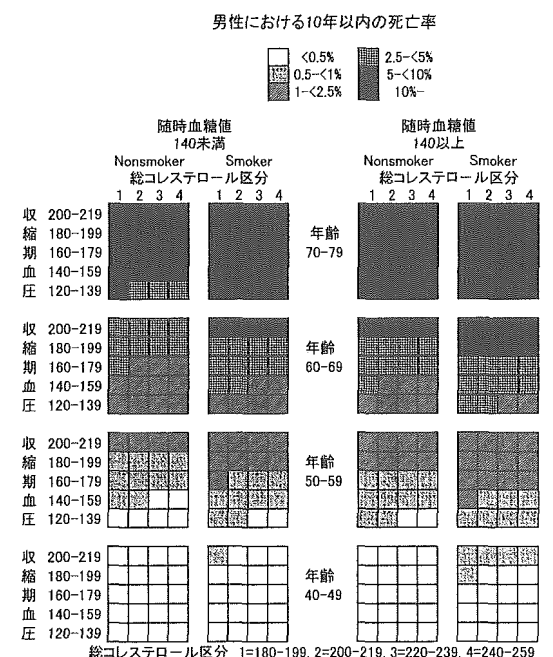


図2 脳卒中疾患死亡危険度評価チャート—男性—

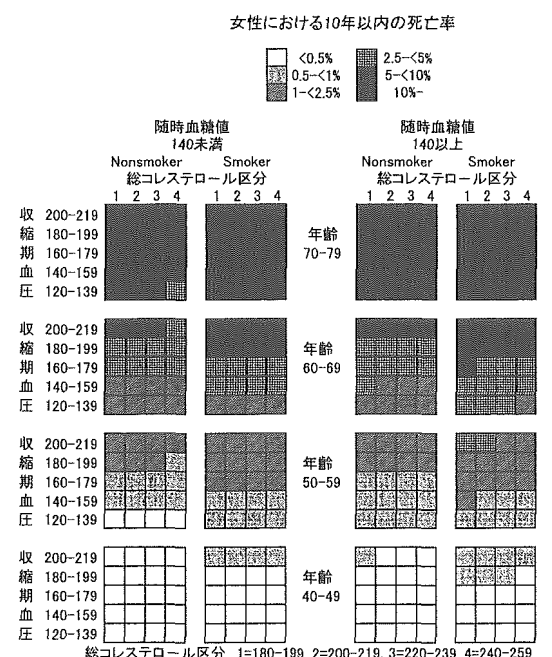


図3 脳卒中疾患死亡危険度評価チャート—女性—

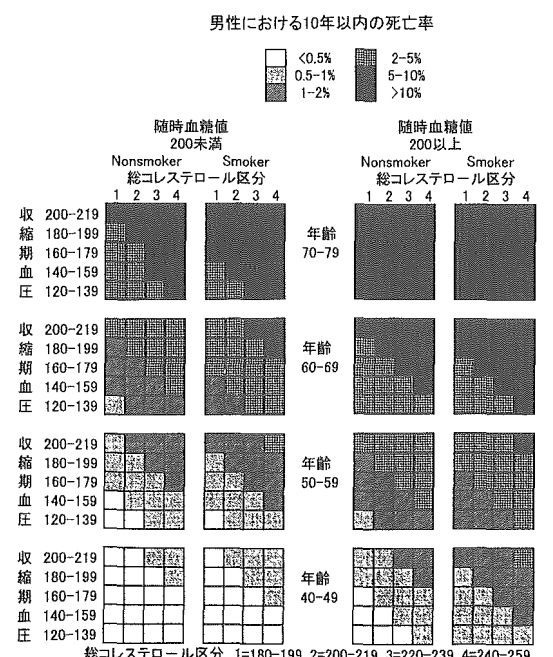


図4 冠動脈疾患死亡危険度評価チャート—男性—

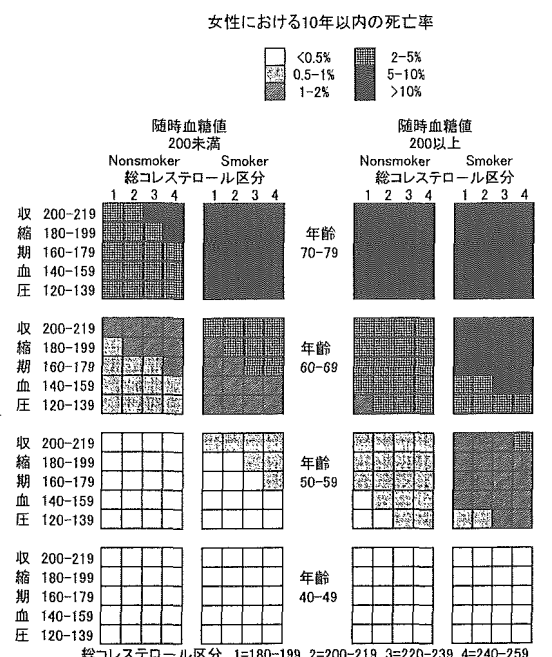


図5 冠動脈疾患死亡危険度評価チャート—女性—

だけ下げればどれだけのリスクが減少するのかを推測することができる。例えば、上記の個人が禁煙すれば死亡確率は2-5%に減少するし、更に随時血糖値が220mg/dl未満に下がれば死亡確率は1-2%へと減少することがみてとれる。確かに、要因のレベルを下げればそれがそのままリスクの減少に繋がるという根拠があるとはいえないものの、少なくとも生活習慣の改善などの個人への動機付けに利用することができるものと思われる。

IV 考 察

長期にわたる追跡調査に基づいて、ある特定の疾患の発症あるいは死亡に関わる因子の有意性を検討するリスク因子解析の研究が種々の集団を対象にして行なわれてきた。このようなリスク因子解析から、血圧、総コレステロール、喫煙の各要因は虚血性心疾患の発症に寄与する主要で有意な危険因子であるという重要な知見が確認された⁶⁾。

しかしながら、危険因子の有意性自体は種々に論じられてはきたが、危険因子のレベルに応じた予後発症確率そのものを定量的に示す作業が残されている。これは、集団における有意性の議論から個人個人の危険因子レベルに対応した個別リスク解析という個人を目的とする観点であり、特に、生活習慣の改善や予防対策を講ずるとい個人への動機付けの面で有用性は高いと考えられる⁶⁾。

そこで本論文では、1980年から19年に及ぶ死亡追跡調査であるNIPPON DATA 80に基づいて、脳卒中および冠動脈心疾患の死亡リスク評価チャートを作成した。考慮された要因は、年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖値、喫煙であり、これらの要因のレベルに応じて、10年以内の死亡確率の%表示が図としてパターン化されている。死亡率をどのように分割してパターン化するかは、このチャートを用いる場面を念頭に入れて作成する必要があると思われる。本論文では、広い年齢層を1つのチャートで表示したが、10歳階級の年齢毎にチャートを作成すれば、もっと細かな死亡確率のパターン表示が可能であり、生活習慣改善に向けて保健指導の場で更にインパクトのあるチャートとなるものと思われる。

最後に、本論文では要因の一つとして考慮した血糖値は随時血糖値であり、ここで示された評価チャートがそのまま、住民健診や職場健診の場で行なわれる空腹時血糖値への対応付けは厳密な意味ではできない。しかしながら、老人保健法では、随時血糖値200mg/dlは「要医療」区分に入り空腹時血糖値140mg/dlに対応している。随時血糖値140mg/dlは、HbA_{1c}の値如何ではあるが「要指導」区分へのカットオフポイントとなっており、

空腹時血糖値110mg/dlに対応している。従って、本論文で用いた脳卒中の評価チャートの140mg/dlあるいは冠動脈心疾患に対する200mg/dlは、「要指導」あるいは「要医療」区分に対応していると理解して適応したとしても、本評価チャートの趣旨である生活習慣の改善や予防対策を講ずるとい個人への動機付けへの提供には充分答えられると思われる。

謝 辞

本研究は厚生労働省科学研究費補助金(7A-2とH11-長寿-046、H14-長寿-003)の助成を受けて実施された。

NIPPON DATA80 研究班

主任研究者

上島弘嗣(滋賀医科大学福祉保健医学講座)

顧問

飯村 攻(札幌鉄道病院)、上田一雄(医療情報健康財団)、尾前照雄(ヘルスC&Cセンター)、柳川洋(埼玉県立大学)

分担研究者

飯田稔(関西女子短期大学)、岡山明(国立循環器病センター病院集団検診部門)、岡村智教・喜多義邦(滋賀医科大学福祉保健医学講座)、児玉和紀・笠置文善((財)放射線影響研究所疫学部)、斉藤重幸(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教室)、中村好一(自治医科大学保健科学講座公衆衛生学部門)、早川岳人・谷原真一(島根大学医学部保健医学講座公衆衛生学)、堀部博(恵泉クリニック)、箕輪真澄(国立保健医療科学院疫学部)、澤井廣量((社)日本循環器管理研究協議会)、寺尾敦史(滋賀県彦根保健所)、橋本勉(和歌山県赤十字血液センター)

研究協力者

S R Choudhury (Department of Community Medicine, School of Medical Sciences, University Sains Malaysia)、川南勝彦(国立保健医療科学院公衆衛生政策部)、清原裕(九州大学医学部附属病院第二内科)、草野文嗣・竹内敏博・長谷部碩(前全国保健所長会)

(本論文の要旨は、第39回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会：一般演題において発表された)

文 献

- 1) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk

- factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- 2) Wood D, DeBacker G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
 - 3) 厚生省公衆衛生局. 昭和55年循環器疾患基礎調査報告. 東京: 日本心臓財団, 1983.
 - 4) 上島弘嗣. 1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究 (NIPPON DATA). *日本循環器管理研究協議会雑誌*, 1997; 31: 231-237.
 - 5) 上島弘嗣, 岡山 明, 澤井廣量, 他. 厚生省循環器疾患基礎調査の追跡調査の成果とその意義 - NIPPON DATA 80および90 -. *厚生指標*, 1999; 46, 7号: 17-20.
 - 6) 児玉和紀. 健康者における心血管病リスクをいかに評価するか. *Heart View* 2002; 6: 659-667.
 - 7) 斎藤重幸, 島本和明. 随時血糖値とヘモグロビンA_{1c}. *動脈硬化・老年病予防健診マニュアル*. 上島弘嗣, 小澤利男編. 東京: メジカルビュー社, 2001; 60-61.

付 録

10年以内の死亡率の具体的計算方法を、男性に

おける冠動脈心疾患死亡を例として示す。ベースライン時の要因である年齢 (*age*)、収縮期血圧 (*sbp*)、総コレステロール (*tc*)、随時血糖値220以上の有無 (*bsc*)、喫煙の有無 (*smkc*) の回帰係数 β は、 $\beta = (0.1017, 0.0132, 0.0123, 0.6756, 0.3885)$ と推定された (表1)。ここで、随時血糖値220以上の有無と喫煙の有無は、有は1、無は0の二値データである。更に、対象集団での各要因の平均 ($\overline{age}, \overline{sbp}, \overline{tc}, \overline{bsc}, \overline{smkc}$) = (50.27, 138.35, 186.08, 0.039, 0.633) であり、この集団平均に対応する生存確率は、追跡10年時点での生存率は0.9974と推定された (表1)。従って、ある与えられた要因 $x = (age, sbp, tc, bsc, smkc)$ を持つ人の追跡10年時点の生存率は、 $S(10;x) = (0.9974)^{\{\exp(0.1017(age-50.27)+0.0132(sbp-138.35)+0.0123(tc-186.08)+0.6756(bsc-0.039)+0.3885(smkc-0.633))\}}$ を計算すれば求められる。追跡10年内での死亡率は、従って、 $1 - S(10;x)$ である。

例えば、収縮期血圧170、総コレステロール230、随時血糖200以上、非喫煙、年齢65歳の人の10年生存率を求めるならば、 $age=65, sbp=170, tc=230, bsc=1, smkc=0$ を代入して、 $S(10;x) = (0.9974)^{\{\exp(0.1017(65-50.27)+0.0132(170-138.35)+0.0123(230-186.08)+0.6756(1-0.039)+0.3885(0-0.633))\}}$ = 0.956、従って、10年以内の死亡率 $1 - S(10;x)$ は4.4%となる。

ABSTRACT

Health assessment charts based on NIPPON DATA 80: Coronary heart disease and stroke

Fumiyoshi Kasagi*¹, Kazunori Kodama*¹, Takehito Hayakawa*²,
Akira Okayama*³, Hirotsugu Ueshima*⁴,
and NIPPON DATA Research Group

*¹Department of Epidemiology, Radiation Effects Research Foundation

*²Department of Public Health, School of Medicine, Shimane University

*³Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center

*⁴Department of Health Science, Shiga University of Medical Science

Risk assessment charts for mortality due to coronary heart disease and stroke have been developed on the basis of results from the NIPPON DATA 80, a 19-year follow-up study on a cohort representing the Japanese general population. These health assessment charts show in color the probability of death estimated by rating risk factors for each individual such as age, sex, smoking habits, blood pressure level, presence/absence of glucose intolerance, and total serum cholesterol, enabling those assessed to easily understand their own health level. The charts can be used for motivating people to improve their lifestyles and take preventive measures against relevant diseases.

With regard to coronary heart disease, similar charts developed from the U.S. Framingham Heart Study and in a New Zealand study are also available, but it is unlikely that those charts are valid for the Japanese population. The NIPPON DATA 80 followed up a representative Japanese population of 10,000 individuals, properly describing the association between relevant deaths and factors observed among the Japanese population. Hence, the data obtained are ideal for use in development of charts of this kind. These charts are expected to contribute to enhancement of health among the Japanese people in a broad manner.

Key Words : *Health assessment chart, Follow-up study, NIPPON DATA, Survival analysis, Stroke, Coronary heart disease*

Received Aug. 16, 2004. Accepted Oct. 4, 2004.

(JJCDP 40:22-27, 2005)

冠動脈疾患死亡のリスク評価チャート

——NIPPON DATA からの知見

Risk appraisal chart for coronary heart disease death——Lessons from NIPPON DATA

笠置文善 児玉和紀〔(財)放射線影響研究所疫学部〕

Fumiyoshi KASAGI and Kazunori KODAMA

◎日本を代表する集団の19年に及ぶ死亡追跡調査成績に基づいて、冠動脈疾患死亡のリスク評価チャートを作成した。このチャートは個人がもっている要因の各レベルに対応した冠動脈疾患死亡%が色づけで示されており、個人のリスクを見た目で容易に把握することができるとともに、生活習慣の改善や治療への対応という個人への動機づけに利用することもできる。本稿では、NIPPON DATA 研究班で作成したこの冠動脈疾患死亡リスク評価チャートを参考例にして、各研究者が各自の追跡調査に基づいて独自のリスク評価チャートが作成できるように、個人のリスクを算出する方法の概念および統計解析ソフト SAS を用いた具体的な方法について解説する。



リスク評価チャート, 追跡調査, NIPPON DATA, 生存解析

長期にわたる追跡調査に基づいて、ある特定の疾患の発症あるいは死亡にかかわる因子の有意性を検討するリスク因子解析の研究が種々の集団を対象にして行われてきた。このようなリスク因子解析から、血圧、総コレステロール、喫煙の各要因は、虚血性心疾患の発症に寄与する主要で有意な危険因子であるという重要な知見が確認された。

しかし、危険因子の有意性自体は種々に論じられてはきたが、危険因子のレベルに応じた予後発症確率そのものを定量的に示す作業が残されている。これは集団における有意性の議論から、個人個人の危険因子レベルに対応した個別リスク解析というテーラーメイド医療をめざす観点であり、この作業はとくに对个人を対象にしている臨床現場への応用という面で有用性は高いと考えられる。

そこで、本稿では著者らの所属する NIPPON DATA 研究班で作成した冠動脈疾患死亡リスク評価チャートを参照しながら、研究者が各自の追跡

調査に基づいて各自のリスク評価チャートを作成できるように、この個別リスクの算出を行うための方法について解説する。

リスク評価チャート

個別リスクを定量化したツールとして、Framingham 研究に基づいた冠疾患スコア表³⁾や European task force on coronary prevention によって作成された冠リスクチャート⁴⁾があるが、これらは欧米人を対象としたチャートでありわが国にそのまま適用できるとはいいがたい。

そこで、わが国を代表する集団を19年死亡追跡調査した NIPPON DATA 80 を資料として、わが国における冠動脈疾患死亡のリスク評価チャートを作成した。考慮された要因は年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖値、喫煙である。図1は男性における10年以内の冠動脈疾患死亡確率を%表示しており、<0.5, 0.5~0.99, 1.0~1.99, 2.0~4.99, 5.0~9.99, 10.0%以上の6区分でパターン化した。個人がもっている要因の各レ

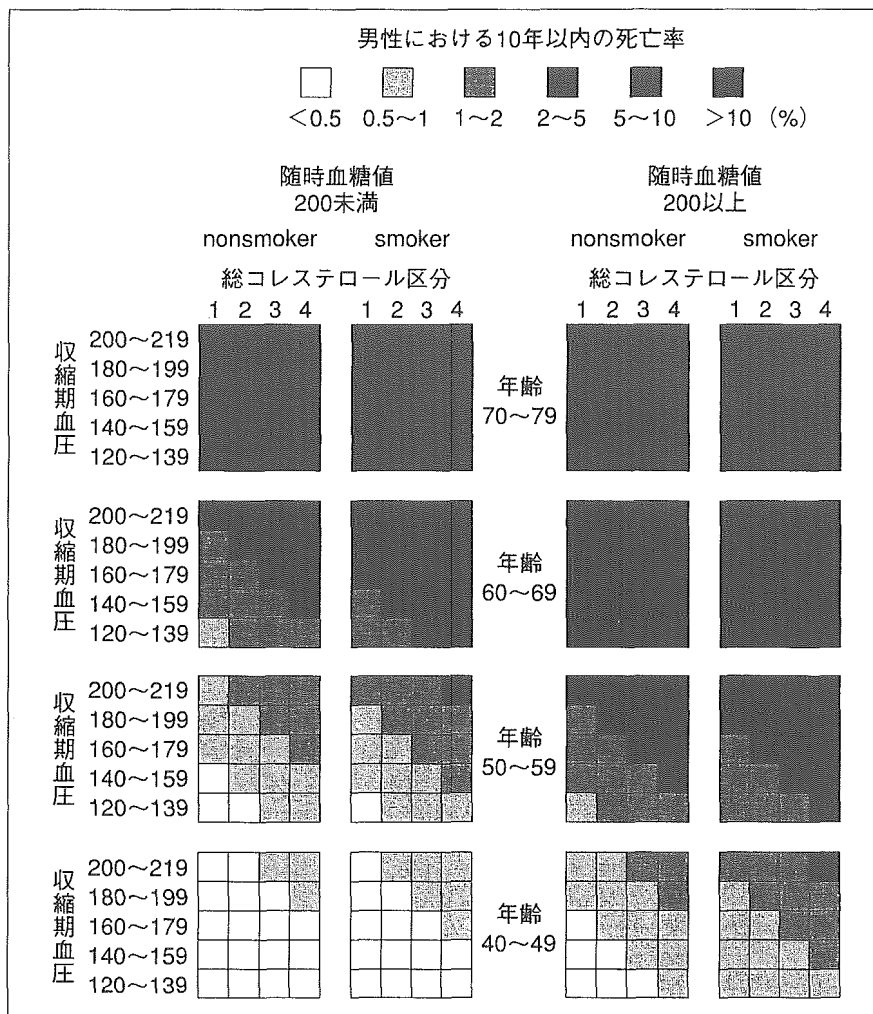


図1 冠動脈疾患死亡のリスク評価チャート—NIPPON DATA 80

要因：年齢，血圧，総コレステロール，随時血糖，喫煙。

総コレステロール区分；1=180~199, 2=200~219, 3=220~239, 4=240~

259.

ベルに対応して10年以内の冠動脈疾患死亡%が見た目で把握でき、個人のリスクを知るうえで容易なチャートとなっている。たとえば、ある個人が年齢65歳で喫煙者、収縮期血圧170 mmHg、総コレステロール210 mg/dl、随時血糖値220 mg/dlであったとすると10年以内に5~10%の確率で冠動脈疾患死亡が起こると推測される。これがこのリスク評価チャートの利用法である。さらに、このリスク評価チャートを用いれば、個人のもっている要因をどれだけ下げればどれだけのリスクが減少するのかを推測することができる。たとえば、上記の個人が禁煙すれば死亡確率は2~5%に減少するし、さらに随時血糖値が220 mg/dl未満に下がれば死亡確率は1~2%へと減少することがみてとれる。たしかに、要因のレベルを下げれ

ばそれがそのままリスクの減少につながるという根拠があるとはいえないものの、すくなくとも生活習慣の改善や治療への対応という個人への動機づけに利用することができるものと思われる。

個別リスクの推定方法

では、このようなリスク評価チャートを作成するにはどうすればよいのか。それにはまず、ある要因をもっているヒトの発症確率を推定する必要がある。NIPPON DATA 80では19年間追跡のエンドポイント評価指標は死亡であり、死亡とベースライン時の要因との関連づけをCox比例ハザードモデルで行うこととしている。Cox比例ハザードモデルは、ベースライン時の要因と追跡期間中に発生するエンドポイント評価指標との関連