

トサミンの意義を検討した。次ぎに 30 歳以上の全集団について、総死亡をエンドポイントとして、長期生命予後に与える血清フルクトサミンレベルの効果を解析した。

ヘモグロビン(Hb)A1c6.0%以上、または随時血糖値 200mg/dl 以上と現在、過去に糖尿病として診療された者を「糖尿病」として除外した。また、収縮期血圧 140mmHg 以上 and/or 拡張期血圧 90mmHg 以上と降圧薬服用者を高血圧と定義した。コレステロールレベルはこれまでの NIPPON DATA 解析成果から 240mg/dl 以上を「高脂血症」した。30 歳以上全年齢でのフルクトサミンを 5 分位として、各層の総死亡累積死亡曲線を Kaplan-Meier 法により比較した。また、生命予後関連因子を共変量として Cox 比例ハザードモデルで総死亡におけるフルクトサミン各レベルの相対危険を解析した。

さらに、本結果の妥当性を検討するために、教室が実施している地域疫学研究(端野・壮瞥町)研究との統合研究を行試みた。数値は平均値±標準偏差値で示し、群間の平均値の比較は ANOVA を用いた。p<0.05 を以って有意水準とした。

【結果】30 歳から 64 歳までの糖尿病患者を除く集団での諸量を男女別に表 1 に示した。対象の平均年齢は男性 47.2±9.7 歳 (2542 名)、女性 46.7±9.7 歳 (3630 名)、フルクトサミン平均血中濃度は男性 254.7±18.2μmol/L、女性 256.6±18.2μmol/L とフルクトサミン濃度に男女差はないことが示され、またフルクトサミンのヒストグラム(図 1)を求めると男女ともに正規分布を示し、その分布範囲も男女同様であった。表 3 にはフルクトサミンと関連因子の相関解析の結果を示す。非糖尿病患者集団ではフルクトサミンは随時血糖値、HbA1c 値と弱い正相関が認められた。しかしながら、フルクトサミンは HbA1c を含む物質として測定されているが、その関連は弱いものであった(図 2)。女性では年齢との有意な正の相関が認められたが、男性では関連が認められない。体格指数(BMI)とフルクトサミンは男女ともに弱い負の相関を示し、BMI が大きい者ではフルクトサミン濃度は低い傾向であった。フルクトサミンと最も強い関連を示したのは血中アルブミン濃度であり、男性 r=0.392、女性 r=0.472 (図 2)であった。フルクトサミンを従属変数とした重回帰分析では年齢(正)、血中アルブミン(正)、喫煙歴(負：非喫煙者でフルクトサミンは高値)、HbA1c(正)、BMI(負)が有意な関連因子として抽出されたが、血圧値、脂質値などとの関連は存在しなかった。

30 歳以上の全年齢について非糖尿病患者のフルクトサミンと生命予後との関連を検討した。血清フルクトサミン濃度 5 分位の男女別の諸量の比較を表 4 に示した。表 5 に血清フルクトサミン濃度 5 分位毎の総死亡率、がん死亡率、循環器疾患死亡率、脳卒中死亡率を示した。何れもフルクトサミン濃度が最高位で死亡率が上昇する傾向が示された。Kaplan-Meier 法で総死亡を endpoint とした累積生存率を描出すると、フルクトサミン濃度が最高位で累積生存率は低下し、これは Log-rank 法による検討で有意な低下となった(図 3)。Cox の比例ハザードモデルから非糖尿病患者の生命予後規定因子の解析を行った。モデルにはフルクトサミン濃度 5 分位、性、年齢、BMI、脂質(総コレステ

ロール値)、血中アルブミン値、血圧(収縮期血圧値)、循環器疾患既往を組入れた。血清アルブミン値は年齢、性、血圧、アルブミン値とともに有意な生命予後規定因子となった。他の予後規定因子で調整してもフルクトサミンレベル最高位の総死亡の相対危険を1.578(95%信頼区間1.217~2.046)であった。本年度、教室が継続して実施している疫学調査の一般住民1500名の検討でも生命予後規定関連因子として、血圧値、血糖値、血中インスリン値、喫煙が抽出された。

【考察】一般住民における予後規定因子として年齢、性、既往歴に加えて血圧値、血糖値、喫煙などが上げられる。これらは循環器疾患や、悪性新生物の発症を介して予後に影響を与えている。今回非糖尿病患者集団の検討では、フルクトサミンはこれらの因子とは独立して予後規定因子として同定された。

フルクトサミンは血清の糖化蛋白の総称である。生体内の比較的半減期の長いヘモグロビンやアルブミンなどの蛋白質は、しだいにN末端または側鎖のアミノ基にグルコースのアルデヒド基が非酵素的に結合して、糖化蛋白を生成する。生成された糖化蛋白は、側鎖結合が安定なフルクトース構造をとるためにフルクトサミンと命名された。したがってHbA1c、グリコアルブミンもフルクトサミンである。今回の検討ではフルクトサミンは有意だが、同じ血糖レベルの長期指標であるHbA1cとの関連は弱く、非糖尿病患者ではフルクトサミンとHbA1cとはその動態に相違が有ることが伺われた。血清フルクトサミンの内訳は、グリコアルブミン約60~80%、グリコa1-G1 1%、グリコa2-G1 2%、グリコβ-G1 約30%、グリコγ-G1 約10%であると報告され、今回の検討で血中アルブミンと比較的強い正の相関を示したことを説明する。

血中フルクトサミン量は血清蛋白量が一定であれば過去1~2週間の平均血糖値の高低を反映するものであり、この特性を利用して臨床的には血糖管理指標として用いられる。今回は非糖尿病患者の集団の検討で、更にHbA1cで血糖レベルを補正した解析で、フルクトサミンは生命予後規定因子として同定された。アルブミンの低値は重要な老化指標である。フルクトサミンは血中アルブミンレベルに規定される。アルブミンの低下によりフルクトサミンレベルは低下する。このような関連にもかかわらず、フルクトサミン高値が若年からの生命予後劣化を予測することは、フルクトサミンレベルで示される糖化蛋白産生能(糖化ストレス)が生体器官・組織の障害を介して生命予後に影響を与えるものと推定され、老化指標としてのフルクトサミンの意義も考慮される。

次年度以降は、NIPPONDATA データベースから高血圧や高脂血症など危険因子とフルクトサミンとの関連を詳細に解析する。また今年度の結果を教室が継続している地域研究での地域住民健診と統合、フルクトサミンと他の老化指標との関連を明らかにする。

AST および ALT 異常の総死亡に与える影響

分担研究者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学教室）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院衛生学・予防医学分野）

【要旨】 1990年の循環器基礎疾患調査受診者の内、追跡可能であった8339名から、年齢、性、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、Body Mass Index、AST、ALT、 γ -GTPについて情報の得られた7717名についてCOXの比例ハザードモデルを用いてASTおよびALT異常が総死亡に与えるリスク比を算出した。性及び年齢を調整したモデルではAST>40IU/lおよびALT>40IU/lのいずれも総死亡のリスクが有意に増加していた。また、AST及びALTのそれぞれについて、0以上20IU/l未満の者を基準としてASTおよびALTが10IU/l増加する毎の総死亡のリスクを算出したところ、ASTおよびALTの双方とも20以上30IU/l未満の者のリスクは0以上20IU/l未満の者よりも低くなっていた。また、ASTおよびALTの双方とも30IU/l以上から高値になるにつれて総死亡のリスクが増加する傾向が認められた。

【目的】健康診断における肝機能検査の項目として一般的に aspartate aminotransferase（以後AST）及び alanine aminotransferase（以後ALT）及び gammaglutamyl transpeptidase（以後 γ -GTP）が幅広く用いられている。しかし、ウイルス肝炎や脂肪肝の検出についての有効性はこれまでに検討されているが、軽度の者も含めて肝機能異常を有する者の長期予後が検討されたことはほとんど無い。今回、1990年の循環器基礎疾患調査受診者を対象として、軽度肝機能異常を有する者の総死亡に与える影響について検討した。

【対象と方法】対象者は1990年の循環器基礎疾患調査受診者である。2000年の時点で追跡可能であった8339名から、年齢、性、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、Body Mass Index（以後、BMI）、AST、ALT、 γ -GTPについて情報の得られた7717名を分析対象とした。COXの比例ハザードモデルを用いて性及び年齢を調整した上で肝機能異常が総死亡に与えるハザード比を算出した。解析にあたっては、まずAST>40IU/lまたはALT>40IU/lを肝機能異常と定義し、それぞれが2値化されたカテゴリ変数とした上で肝機能異常が総死亡に与えるリスク比を算出した。また、ASTおよびALTについて20IU/l未満、20以上30IU/l未満、以後10IU/lの幅で階級分けを実施し、それぞれについて20IU/l未満の群を対照として10IU/l増加する毎のハザード比を算出した。統計学的解析にはパッケージソフトPC-SAS（Ver.8.2）を用いた。

【結果】表1に1990年の循環器基礎疾患調査受診時における解析対象者の性及び年齢の分布を示す。男女とも40～49歳の年齢階級に属する者が最も多かった。また、男は

3221人(41.7%)、女は4496人(58.3%)と女が高い割合を占めていた。

表2に2000年の追跡結果別の1990年の時点におけるAST値の分布を示す。AST値の階級で最も人数が多かったのは男では20以上30IU/l未満の者が1592人と最も多く、女では20IU/l未満の者が2103人と、男と女で分布のピークが異なっていた。全体での最大値は405、最小値は5、中央値は21、最頻値は19、平均値は24.15であった。男の方が死亡者数(392人、12.39%)の割合は女(322人、7.34%)より高かった。また、男女ともAST値の高い群の方が死亡者の割合が高くなる傾向が認められた。

表3に2000年の追跡結果別の1990年の時点におけるALT値の分布を示す。ALT値の階級で最も人数が多かったのは男女とも20IU/l未満の者であった。全体での最大値は585、最小値は3、中央値は18、最頻値は13、平均値は23.05であった。男では20IU/l未満の者の死亡数は220人(16.3%)と60IU/l以上の者と近い値になっていた。最も死亡率が低かったのは30以上40IU/l未満の階級の7.0%であった。女では20IU/l未満の者の死亡率は7.15%、20以上30IU/l未満の階級の死亡率は6.6%、30以上40IU/l未満の階級の死亡率は7.2%であり、男とは異なる傾向を認めた。なお、40IU/l以上の群では死亡数は少ないものの、ALT値が増加するにつれて死亡者の割合が高くなる傾向が認められた。

表4に肝機能異常の有無別の追跡結果を男女別に示す。ASTおよびALTがそれぞれ40IU/l未満の者を肝機能正常とした。異常を有する者の中では、男ではALTのみ40IU/l以上であった者が最も多く、女ではASTおよびALTのいずれも40IU/l以上の者が最も多かった。ASTのみ40IU/l以上であった者は男女とも最も少なかった。死亡者の割合は男女ともAST40IU/l以上の者とASTおよびALTのいずれも40IU/l以上の者が15%~20%程度であった。男では肝機能正常とされた者でも12%が死亡していた。女ではALT40IU/l以上の者で死亡者の割合が最も低くなっていた。

表5にBMI値別の肝機能異常の出現頻度を男女別に示す。全てのBMIの階級で男の方が女より肝機能異常を有する者の割合が高くなっていた。男女ともBMIが高くなるにつれて肝機能異常を有する者の割合が高くなる傾向を認めた。男でBMIが25以上の者の約5分の1はALTが40IU/l以上であった。男女でBMIとAST異常の関連性は異なっており、男ではBMI20未満の者でASTが40IU/l以上であった者の割合が最も高くなっていた。

表6に性・年齢を調整した上で肝機能異常の総死亡に関するハザード比を求めた結果を示す。性・年齢を調整した上でAST異常の総死亡に対するリスクを算出したところ、ハザード比は1.205(95%信頼区間:1.152~1.259)と統計学的に有意にハザード比が増加していた。また、性・年齢を調整した上で、ALT異常の総死亡に対するリスクを算出したところ、ハザード比は1.12(95%信頼区間:1.073~1.169)と、AST異常と同様に統計学的に有意にハザード比が増加していた。さらに、性・年齢を調整した上でAST及びALT異常を同時に検討した結果、AST異常のハザード比は1.485(95%信頼区間:1.111~1.986)、

ALT 異常のハザード比は 1.37 (95%信頼区間:1.023~1.833) と、AST 及び ALT 異常の双方とも統計学的に有意にハザード比が増加していた。

表 7 に性・年齢を調整した上で AST20 未満の者を基準とした AST 値別の総死亡のハザード比を算出した結果を示す。AST が 50IU/l 未満の群では AST の値によってはハザード比は 1 未満の群も存在したが、いずれも総死亡のハザード比は有意ではなかった。AST が 50IU/l 以上の群ではいずれも総死亡のハザード比が 1 より有意に高くなっており、また AST が高くなるにつれてハザード比が増加する傾向が認められた。

表 8 に性・年齢を調整した上で ALT20 未満の者を基準とした ALT 値別の総死亡のハザード比を算出した結果を示す。統計学的に有意ではなかったが、ALT が 20 以上 30IU/l の群では総死亡のハザード比は 1 を下回っていた。AST と同様に ALT の値が高くなるにつれて総死亡のハザード比が高くなる傾向が認められた。また、ALT が 60IU/l 以上の群では、ALT が 80IU/l 以上 90IU/l 未満の群を除き、総死亡のハザード比が統計学的に有意に 1 より高くなっていった。

【考察】 今回の分析では性および年齢という基本的な交絡因子のみを調整した上で肝機能検査異常と総死亡の関連について検討した。その結果、AST 及び ALT の双方とも値が高くなるにつれて総死亡のハザード比が増加していく傾向を認めた。性および年齢という基本的な説明変数の影響に関してはこれまでの報告と矛盾しない結果であった。日本人全体を代表するコホートについて、AST 及び ALT の異常は 10 年間追跡後の生命予後を予測可能な因子の一つと考えられる。もっとも、今回の分析では肥満度や飲酒など、肝機能検査異常に関連した危険因子との交絡については十分検討されていない。血圧及び喫煙などのこれまで明らかにされている危険因子を考慮した分析は今後の課題である。

AST 及び ALT の分布を男女別に検討したところ、分布のピークがやや男女で異なっており、男の方が女よりやや高い側にシフトするような分布であった。男は女よりも飲酒習慣を有する者の割合が高いことなど、他の交絡因子の影響とも考えられる。しかし、総死亡に関して女は統計学的に有意に男よりハザード比が低くなっていた。例数の低下による検出力の低下という問題は存在するが、性や BMI という重要な交絡因子については層別に分析を行うことで肝機能異常と総死亡との関連をより明確にできると考えられる。

今回は総死亡のみに関する分析を実施した。今回認められた総死亡と肝機能異常との関連に寄与している死亡原因について検討する必要がある。中でも肝機能異常と関連する死亡原因としては肝疾患による死亡を検討する必要があるが、1990年の循環器基礎疾患調査では慢性肝炎ウイルス罹患に関する情報が存在しない。また、今回は追跡開始時点直後の死亡も全て含めて解析を実施した。循環器基礎疾患調査で既に何らかの疾病を有していたために肝機能異常が生じ、総死亡に影響を及ぼした可能性などを解析モデルでどのようにして取り扱うかという問題は今後の課題である。

表1 解析対象者の性・年齢分布

年齢階級	男	%	女	%	合計	%
30～39	606	18.81	976	21.71	1582	20.5
40～49	767	23.81	1097	24.4	1864	24.15
50～59	738	22.91	968	21.53	1706	22.11
60～69	662	20.55	847	18.84	1509	19.55
70～79	364	11.3	472	10.5	836	10.83
80～89	80	2.48	129	2.87	209	2.71
90以上	4	0.12	7	0.16	11	0.14
合計	3221	100	4496	100	7717	100

表2 10年後の生死別にみたAST値の分布

AST値	男			女		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
AST < 20	715	89	804	2004	99	2103
%	88.93	11.07	100.00	95.29	4.71	100.00
20 ≤ AST < 30	1412	180	1592	1617	149	1766
%	88.69	11.31	100.00	91.56	8.44	100.00
30 ≤ AST < 40	431	63	494	284	42	326
%	87.25	12.75	100.00	87.12	12.88	100.00
40 ≤ AST < 50	128	16	144	74	6	80
%	88.89	11.11	100.00	92.50	7.50	100.00
50 ≤ AST < 60	27	12	39	42	7	49
%	69.23	30.77	100.00	85.71	14.29	100.00
60 ≤ AST < 70	18	4	22	15	9	24
%	81.82	18.18	100.00	62.50	37.50	100.00
70 ≤ AST < 80	17	6	23	6	2	8
%	73.91	26.09	100.00	75.00	25.00	100.00
80 ≤ AST < 90	7	4	11	4	1	5
%	63.64	36.36	100.00	80.00	20.00	100.00
90 ≤ AST < 100	5	7	12	4	1	5
%	41.67	58.33	100.00	80.00	20.00	100.00
100 ≤ AST	12	11	23	13	6	19
%	52.17	47.83	100.00	68.42	31.58	100.00
合計	2772	392	3164	4063	322	4385
%	87.61	12.39	100.00	92.66	7.34	100.00

生死不明の人数 = 男：57、女：111

表3 10年後の生死別にみたALT値の分布

ALT 値	男			女		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
ALT < 20	1126	220	1346	2792	215	3007
%	83.66	16.34	100.00	92.85	7.15	100.00
20 ≤ ALT < 30	812	81	893	808	57	865
%	90.93	9.07	100.00	93.41	6.59	100.00
30 ≤ ALT < 40	396	30	426	231	18	249
%	92.96	7.04	100.00	92.77	7.23	100.00
40 ≤ ALT < 50	177	16	193	96	12	108
%	91.71	8.29	100.00	88.89	11.11	100.00
50 ≤ ALT < 60	99	10	109	56	7	63
%	90.83	9.17	100.00	88.89	11.11	100.00
60 ≤ ALT < 70	55	10	65	27	5	32
%	84.62	15.38	100.00	84.38	15.63	100.00
70 ≤ ALT < 80	33	8	41	15	2	17
%	80.49	19.51	100.00	88.24	11.76	100.00
80 ≤ ALT < 90	23	4	27	9	2	11
%	85.19	14.81	100.00	81.82	18.18	100.00
90 ≤ ALT < 100	8	7	15	10	0	10
%	53.33	46.67	100.00	100.00	0.00	100.00
100 ≤ ALT	43	6	49	19	4	23
%	87.76	12.24	100.00	82.61	17.39	100.00
合計	2772	392	3164	4063	322	4385
%	87.61	12.39	100.00	92.66	7.34	100.00

生死不明の人数 = 男 : 57、女 : 111

表4 肝機能別の2000年の追跡状況

男	在籍	転出	死亡	不明	合計
肝機能正常	2008	277	319	46	2650
%	75.77	10.45	12.04	1.74	100.00
ASTのみ40以上	44	5	12	0	61
%	72.13	8.20	19.67	0.00	100.00
ALTのみ40以上	224	49	13	4	290
%	77.24	16.90	4.48	1.38	100.00
ASL及びALT40以上	140	25	48	7	220
%	63.64	11.36	21.82	3.18	100.00
合計	2416	356	392	57	3221
%	75.01	11.05	12.17	1.77	100.00
女	在籍	転出	死亡	不明	合計
肝機能正常	3344	457	283	97	4181
%	79.98	10.93	6.77	2.32	100.00
ASTのみ40以上	29	1	7	5	42
%	69.05	2.38	16.67	11.90	100.00
ALTのみ40以上	88	16	7	4	115
%	76.52	13.91	6.09	3.48	100.00
ASL及びALT40以上	107	21	25	5	158
%	67.72	13.29	15.82	3.16	100.00
合計	3568	495	322	111	4496
%	79.36	11.01	7.16	2.47	100.00

表5 BMI別の肝機能異常の出現頻度

男				
肝機能	BMI<20	20 ≤ BMI < 25.	25 ≤ BMI	合計
肝機能正常	488	1651	511	2650
%	91.56	86.12	66.28	82.27
ASTのみ40以上	19	34	8	61
%	3.56	1.77	1.04	1.89
ALTのみ40以上	4	125	161	290
%	0.75	6.52	20.88	9.00
ASL及びALT40以上	22	107	91	220
%	4.13	5.58	11.80	6.83
合計	533	1917	771	3221
%	100.00	100.00	100.00	100.00
女				
肝機能正常	841	2416	924	4181
%	95.68	94.78	86.52	92.99
ASTのみ40以上	11	21	10	42
%	1.25	0.82	0.94	0.93
ALTのみ40以上	9	49	57	115
%	1.02	1.92	5.34	2.56
ASL及びALT40以上	18	63	77	158
%	2.05	2.47	7.21	3.51
合計	879	2549	1068	4496
%	100.00	100.00	100.00	100.00

表6 性・年齢・肝機能異常の総死亡に関するハザード比

変数	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	p値
1) 性・年齢・AST				
年齢(10歳階級)	1.106	1.1	1.113	<0.0001
性別(女を暴露)	0.561	0.484	0.651	<0.0001
AST異常あり	1.205	1.152	1.259	<0.0001
2) 性・年齢・AST				
年齢(10歳階級)	1.109	1.102	1.116	<0.0001
性別(女を暴露)	0.556	0.479	0.645	<0.0001
ALT異常あり	1.12	1.073	1.169	<0.0001
3) 性・年齢・AST・ALT				
年齢(10歳階級)	1.107	1.101	1.114	<0.0001
性別(女を暴露)	0.55	0.474	0.638	<0.0001
AST異常あり	1.485	1.111	1.986	0.0076
ALT異常あり	1.37	1.023	1.833	0.0345

表7 AST20未満の者を基準としたAST値別の総死亡のハザード比

変数	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	P値
年齢 (10歳階級)	1.109	1.102	1.116	<0.0001
性別 (男:基準)	0.541	0.466	0.628	<0.0001
20 ≤ AST < 30	0.86	0.718	1.03	0.1015
30 ≤ AST < 40	1.051	0.826	1.338	0.6838
40 ≤ AST < 50	0.695	0.446	1.082	0.1074
50 ≤ AST < 60	1.803	1.124	2.892	0.0145
60 ≤ AST < 70	3.53	2.012	6.194	<0.0001
70 ≤ AST < 80	2.768	1.361	5.63	0.0049
80 ≤ AST < 90	3.027	1.245	7.361	0.0146
90 ≤ AST < 100	6.001	2.956	12.182	<0.0001
100 ≤ AST	5.421	3.296	8.915	<0.0001

表8 ALT20未満の者を基準としたALT値別の総死亡のハザード比

	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	P値
年齢 (10歳階級)	1.108	1.101	1.115	<0.0001
性別 (男:基準)	0.544	0.468	0.631	<0.0001
20 ≤ ALT < 30	0.832	0.686	1.009	0.062
30 ≤ ALT < 40	1.01	0.747	1.367	0.9463
40 ≤ ALT < 50	1.172	0.798	1.72	0.4186
50 ≤ ALT < 60	1.491	0.916	2.427	0.1079
60 ≤ ALT < 70	1.913	1.142	3.205	0.0138
70 ≤ ALT < 80	2.992	1.592	5.621	0.0007
80 ≤ ALT < 90	2.052	0.915	4.602	0.081
90 ≤ ALT < 100	4.021	1.904	8.492	0.0003
100 ≤ ALT	2.295	1.222	4.31	0.0098

尿蛋白と心血管系死亡の関連

Tanihara S, Hayakawa T, Oki I, et al. Proteinuria is a prognostic marker for cardiovascular mortality: NIPPON DATA 80, 1980-1999. J Epidemiol 2005;15:146-153.

【研究の目的】尿蛋白は糖尿病を有する者については生命予後と関連があると報告されている。しかし、一般集団における尿蛋白と死亡率の関係に関する研究はごく限られている。

【研究方法】1980年に日本全国各地から無作為に抽出した300地域の30歳以上の住民10,897人を対象とした循環器疾患基礎調査の受診者を分析対象とした。収集した情報に欠損値がなく1999年まで追跡でき、高血圧、心血管系疾患、糖尿病などの既往歴のない7,203人（男3,180人、女4,023人）を解析の対象とした。尿蛋白の測定は試験紙法により、測定結果の分類は1) -, ±, +, ++もしくはそれ以上（4段階）、2) -と±もしくはそれ以上（2段階）の2通りを用いた。

COX 比例ハザードモデルによって、1) 年齢のみの解析（10歳カテゴリ）、2) 多変量（年齢、BMI、コレステロール、クレアチニン、高血圧、高血糖、喫煙状況、飲酒状況）による解析、3) クレアチニン値による層別分析（男女別（単位： $\mu\text{mol/l}$ ）、男（低値：97未満、標準：97~105、高値：106以上）、女（低値：71未満、標準：71~79、高値：80以上））の3通りの解析を実施した。

【結果】心血管系疾患の死亡に対する尿蛋白のリスクは、クレアチニン値が正常範囲の者では性・年齢およびその他の心疾患のリスクとされる因子を調整した後でも1より高かった。また、尿蛋白の程度によって心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた。また、クレアチニン値が正常でも尿蛋白が出現した者では心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた（表）。

表：クレアチニン値別の尿蛋白と心疾患死亡の関連

	クレアチニン値	尿蛋白±以上	心血管系死亡	ハザード比
男	低値：97未満	96	60	1.07
	標準：97~105	44	42	4.07*
	高値：106以上	46	9	0.84
女	低値：71未満	44	104	2.36*
	標準：71~79	65	42	2.41
	高値：80以上	110	28	1.03

(* : $p < 0.05$ 、クレアチニンの単位は $\mu\text{mol/l}$ 、尿蛋白±以上と心血管系死亡は人数)

【メッセージ】試験紙法による簡易な測定法による尿蛋白の判定はスクリーニング検査として有用と考えられた。

東京都23区における大気中粒子状物質曝露と全死亡・死因別死亡の関連の評価

分担研究者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学教室）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院衛生学・予防医学分野）

【要旨】

大気汚染の健康影響を長期間にわたって評価した研究はヨーロッパやアメリカに限られている。今回、NIPPON DATA 80 および 90 の2つのコホートから追跡開始時に東京都23区に居住していた者を対象として、大気中粒子状物質（以後、SPM）濃度と全死亡・死因別死亡の関連を検討した。NIPPON DATA 80 については1990年時点での生存者を1990年から1999年まで追跡したとし、NIPPON DATA 90 については1990年から2000年まで追跡したとした。区ごとの1988年から1990年のSPM濃度を大気汚染の曝露指標として各対象者に割り振るといふ、semi-ecological design を用いた。SPM濃度と各死亡との関連を検討する上ではCoxの比例ハザードモデルを使用した結果、全死因死亡に関するハザード比は1.358(95%信頼区間：0.975-1.892)であった。また死因別死亡では、肺炎死亡でハザード比は2.983(95%信頼区間：0.944-9.424)と点推定値が約3であった。今回の検討では、通常の循環器疾患のコホート研究で用いられている方法論とは異なる方法論を用いており、方法論自体の妥当性についても検証が必要であるが、SPM濃度と全死亡・肺炎死亡の関連が示唆された。

【背景と目的】

大気汚染がもたらす健康影響として有名なロンドン・スモッグ事件や四日市でのぜんそくが起こった当時と比べると、大気汚染濃度は減少している。しかし、最近の疫学研究では低濃度の汚染状況でさえ健康影響を引き起こすと指摘されている。そのため、現在でも粒子状物質の影響を中心に多くの大気汚染関連の研究がなされている。しかしながら、行われている研究は短期影響に着目したものが多く、長期影響を評価した研究は少数かつヨーロッパやアメリカで実施されたものに限定されているが、いずれも大気汚染曝露と全死因死亡・心肺血管系死亡・肺がんとの関連を示唆している。しかし、日本国内では、大規模な前向きコホート研究による大気汚染と長期間の健康影響の関連性の評価は行われていない。

Kunzli が指摘しているように、短期の大気汚染曝露よりも長期の大気汚染曝露の方が健康影響が大きいとも報告されている。大気汚染の長期的な健康影響を評価する意義は重要であるが、日本で研究がほとんど行われていないのが現状である。大気汚染の発生に関連する成分は地域によっても異なるため、日本においても慢性影響の評価を行う意義は大きい。

このため今回、大気汚染物質の中の粒子状物質（以下、SPM）の長期曝露と死亡（全死因死亡・心血管系死亡・心疾患・虚血性心疾患・肺がん・肺炎死亡）の関連を評価するこ

とを目的とした分析を実施した。

【対象と方法】

NIPPON DATA 80 および 90 の 2 つのコホートから東京都 23 区の中で SPM 濃度が測定されている区に居住する受診者を対象者とした。曝露は地域レベルでの測定結果を各対象者の曝露と仮定する Semi-ecological design を採用した。対象者を東京都 23 区に限定したのは、大気汚染濃度が区ごとに測定されており、他の地域より曝露の誤分類が小さいと判断したためである。

今回の検討では、他の研究でも追跡期間前の大気汚染濃度を使用して長期影響を検討していたため、曝露指標としては 1988 年～90 年の SPM の平均濃度を使用した。区ごとの SPM 平均濃度を算出し、それらをその区に居住する各対象者に割り振った。感度分析として、1988 年～90 年の SPM 濃度の他、1990 年～2000 年の平均 SPM 濃度についても検討を行った。

SPM の濃度として 1988 年～90 年の平均濃度を使用したため、NIPPON DATA 80 の追跡対象者の内、1990 年まで生存が確認された者を 1999 年まで追跡した結果を分析した。NIPPON DATA 90 の追跡対象者は 2000 年まで追跡した結果を分析した。対象者数が少数のため、両者を合算したデータを用いて SPM 濃度の健康影響を検討した。追跡期間中に区外へ転出した者は打ち切りとして扱った。

健康影響の指標としては、全死因死亡・循環器疾患死亡・心疾患死亡・虚血性心疾患死亡・虚血性心疾患・肺がん・肺炎死亡を用いた。

解析では、まず大気汚染濃度のカテゴリ毎 (=50; 50-55; 55-60; $60\mu\text{g}/\text{m}^3 \leq$) の各死亡を検討した。次に合算したデータで Cox の比例ハザードモデルによる SPM 濃度と各死亡との関連を評価した。全死因死亡では、年齢・喫煙 (禁煙; 喫煙歴有り; 現在 20 本以下の喫煙; 20 本以上の喫煙)・BMI (=22.5; 22.5-24.5; 24.5-26.5; $26.5\text{ kg}/\text{m}^2 \leq$)・性を調整した。心血管系死亡・心疾患・虚血性心疾患死亡では糖尿病・高血圧・血清コレステロール値 (=4.66; 4.66-5.69; $5.69\text{mmol}/\text{L} \leq$) も加えて調整した。また、肺がん・肺炎死亡では年齢・喫煙・性を調整した。また NIPPON DATA 80 では、職業の情報も交絡因子として検討した。

【結果】

表 1 に NIPPON DATA 80 および 90 の内、分析対象となった者及びそれらを合算させたデータの人口動態学的特長を示す。区外への転出は NIPPON DATA 80 の方が少なかった。表 2 に曝露区分による死亡数について示した。50-55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露カテゴリでの死亡割合が高いが、年齢は最も SPM 濃度が低い群で高かった。

次に表 3 に多変量解析結果を示した。全死因死亡においては SPM 濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ により、ハザード比 1.358 (95%信頼区間: 0.975-1.892)であった。また死因別死亡では、肺炎死亡でハザード比 2.983(95%信頼区間: 0.944-9.424)と点推定値が高かった。肺がんは死亡数が少

なく検討できなかった。

さらに NIPPON DATA 80 および 90 のそれぞれで検討すると、NIPPON DATA 80 ではハザード比 1.532 (95%信頼区間 : 0.916-2.563)、NIPPON DATA 90 ではハザード比 1.419 (95%信頼区間 : 0.877-2.295)であった。

感度分析として、1990-2000 年の平均 SPM 濃度を曝露とした場合、ハザード比 1.245 (95%信頼区間 : 0.832-1.732)。NIPPON DATA 80 について職業を交絡因子として追加した場合は SPM 濃度の全死因に対するハザード比は 1.436 (95%信頼区間 : 0.803-2.569)となった。

【考察】

今回、SPM の長期曝露と全死亡・死因別死亡の関連を検討した。統計学的に有意ではないが、SPM 曝露によって全死亡及び肺炎死亡のハザード比は 1 を超えており、ヨーロッパやアメリカで実施された先行研究と同等の値であった。

しかしながら、今回の検討については、大気汚染濃度の誤分類を減らす為に東京都 23 区に居住する者を対象にしたことで分析対象者数が減少したために検出力が低下したという重要な問題点が存在する。大気汚染による長期の健康影響について、先行研究と同等の結果が得られてはいるが、今後は対象地域と対象者数を拡大した研究が必要である。

対象者数の減少による検出力の低下という問題を補うために、NIPPON DATA 80 及び 90 の 2 つのコホートから選択された対象者を合算して検討を行った。両者は独立して抽出されたコホートであり、2 つのコホートの一方は 10 年間の生存が確認された者をさらに追跡している点など、両者を合算して分析したことの妥当性には問題が存在する。しかし、今回の結果では大気汚染の健康影響の点推定値としてのハザード比は両者とも正の関連を示す値であった。ヨーロッパやアメリカで実施された先行研究と同等の値であったことも考慮すると、統計学的に有意ではなかったのは対象者数が限定されていたことに由来しているとも考えられる。NIPPON DATA 80 及び 90 のそれぞれについて対象地域及び対象者数を拡大した検討が必要である。

各対象者の居住する区の平均濃度を各対象者の曝露と仮定したため、居住する区の社会経済状態などが交絡している可能性も否めない。現行の測定システムでは、1 測定所あたりの担当面積が狭い東京都 23 区に限定することによって、曝露の誤分類を減少させたと判断できるが、個人単位の曝露濃度を最近健康保健領域で用いられるようになってきた地理情報システムなどを用いて、より正確に評価する方法を検討する必要がある。

また解析においても今回は、対象者と地域という 2 レベルの関係を考慮しなかった。隣接する地域では相関もあると考えられるので、Cox の比例ハザードモデルへ random effect を加味したモデルの検討も必要であると思われる。

今回の検討では、SPM 濃度と全死亡・肺炎死亡の関連が示唆されたが、以上の問題点を考慮した分析が必要である。

表 1. 対象者の人口動態統計

	NIPPON DATA 80	NIPPON DATA 90	合算したコホート
平均年齢(標準偏差)	59.27 (12.66)	54.93 (13.71)	56.73 (13.45)
性(女性の割合)	59.8	60.1	60.0
対象者	254	358	612
生存者	200 (78.7%)	281 (78.5%)	481 (78.6%)
区外への転出	17 (6.7%)	45 (12.6%)	62 (10.1%)
死亡	37 (14.6%)	32 (8.9%)	69 (11.3%)
死因			
心血管系死亡	12	10	22
心疾患	5	6	11
虚血性心疾患	3	3	6
肺がん	1	1	2
肺炎	2	3	5
平均追跡期間(標準偏差)	8.00 (2.18)	9.18 (1.93)	8.69 (2.12)
喫煙	254	358	612
禁煙	146 (57.5%)	197 (55.0%)	343 (56.0%)
喫煙歴有り	38 (15.0%)	39 (10.9%)	77 (12.6%)
20 本以下の喫煙	41 (16.1%)	83 (23.2%)	124 (20.3%)
20 本以上の喫煙	26 (10.2%)	32 (8.9%)	58 (9.5%)
不明	3 (1.2%)	7 (2.0%)	10 (1.6%)
平均 BMI(標準偏差)	22.86 (3.33)	22.63 (3.01)	22.72 (3.15)
血清コレステロール (mmol/L)	4.98(0.87)	5.47(1.00)	5.25(0.97)
高血圧(%)	55.9	52.2	53.8
糖尿病(%)	3.9	6.4	5.4
職業 (%) ¶	254		
ブルーカラー	139 (54.7%)		
ホワイトカラー	95 (37.4%)		
不明	20 (7.9%)		
1988-90 年 SPM 平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) (標準偏差)	55.32 (5.86)	57.05 (7.41)	56.33 (6.86)

*高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、既往歴で定義

*糖尿病は血糖 11.1mmol/L 以上、既往歴で定義

表 2. 曝露濃度カテゴリ毎の対象者と死亡数

	1988-90SPM 平均濃度 (µg/m ³)				p-value for trend
	≤50	50-55	55-60	60>	
対象者	131	166	177	138	
年齢(標準偏差)	60.07 (13.67)	57.05 (12.99)	56.56 (13.29)	53.40 (13.31)	
死亡数(割合)					
全死亡	11 (8.4%)	24 (14.5%)	20 (11.3%)	14 (10.1%)	0.93
心血管系死亡	4 (3.1%)	8 (4.8%)	6 (3.4%)	4 (2.9%)	0.75
心疾患	1 (0.8%)	5 (3.0%)	2 (1.1%)	3 (2.2%)	0.73
虚血性心疾患	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.4%)	0.48
肺癌	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.17
肺炎	0 (0%)	2 (1.2%)	0 (0%)	3 (2.2%)	0.16

表 3. SPM10µg/m³ の変化による調整ハザード比

	ハザード比(95%信頼区間)
全死亡	
年齢、性の調整	1.274(0.919-1.765)
年齢、性、喫煙、BMI の調整	1.358(0.975-1.892)
死因別死亡	
心血管系死亡 †	1.189(0.572-2.473)
心疾患 †	1.299(0.407-4.149)
虚血性心疾患 †	1.950(0.468-8.119)
肺炎 ¶	2.983(0.944-9.424)

†年齢、性、喫煙、BMI、高血圧、糖尿病、血清コレステロールの調整

¶年齢、性、喫煙の調整

Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H. Combined Cardiovascular Risk Factors and Outcome: NIPPON DATA80, 1980-94. *Circ J* 2006; 70: 960 - 964.

はじめに

高脂血症、高血圧、高血糖、肥満などのリスクファクターは一症例に集積することが多く、最近メタボリック症候群として注目されている。インスリン抵抗性と関連するメタボリック症候群の診断基準、診断項目の境界値に関して欧米から数種の提案がある。しかしこれら全ては経験的なもので、エビデンスに基づいていない。まして日本人には適応できない。たとえば WHO の基準では肥満を BMI ≥ 30 kg/m²としている。平均 BMI が 28 kg/m²程度の欧米人の基準を平均 BMI が 23 kg/m²程度の日本人に当てはめるのは不合理である。したがって日本在住日本人で、しかも縦断研究による予後を反映した検討が必要である。そこでわれわれは疫学研究：NIPPON DATA80 のデータベースを用いてハイリスク患者診断に必要な項目およびその境界値の設定し、ハイリスク群と 0 リスク群の心筋梗塞、脳卒中死亡率のリスク比率を検討した。

方法

1980 年に全国保健所の中から 300 カ所を無作為抽出し、30 才以上の男女を対象に検診と血液生化学検査を行い、その後 14 年間追跡し死亡例の死因を特定した。住民の受診率は 77%、追跡率 91%であった。追跡開始時に客体は男女合計約 10,000 人あった。検査項目の主なものは、随時採血の血糖 (BS)、総コレステロール (TCH)、身長、体重、血圧などがあり、腹囲、中性脂肪、HDL 等は無かった。したがって BS, TCH, BMI (体重 kg/身長 m²)、SBP/DBP を診断項目に選定した。またそれぞれの境界値について Cox 解析を用いて心筋梗塞、脳卒中死亡ハザード比を基に探索的に求めた。例えば BS=130mg/dl、TCH=200mg/dl、SBP/DBP=130/85mmHg のように 3 項目の境界値を仮に固定して、第 4 番目の項目 BMI を 25, 26 - - - 30 kg/m² と段階的に変えて Cox 解析 (年齢、飲酒、喫煙を調整) をくり返し、リスク 0 群と比べたリスク 3-4 (ハイリスク) 群の死亡ハザード比が有意に増加した値をその項目の境界値と定めた。このようにして最終的に 4 項目の境界値を決定した。表 1 には男性での例を示す。BMI では 27 kg/m²になったとき心筋梗塞、脳卒中死亡ともハザード比が有意に増加した。

結果

Cox 解析を用いて探索的に得た男性での境界値は BS=130 mg/dl、TCH=200 mg/dl、SBP/DBP=130/85 mmHg、BMI=27 kg/m²であった。女性ではもともと心筋梗塞、脳卒中死亡が低いため境界値を定めることが出来なかったため男性での境界値を代用した。リスクを 3-4 有したハイリスク群は男性では全体の 13.0%、女性では 16.8%あった。男性のハイリスク群は 0 リスク群に比べると、心筋梗塞死亡ハザード比が 8 倍、脳卒中死亡ハザード比が 5 倍になった (表 2)。女性では有意な死亡ハザード比の増加を認めなかった。

考察

本研究が得た診断基準を用いたハイリスク群はわが国の少なくとも男性に於いて心筋梗塞、脳卒中死亡が有意に増加し、予後に対して意義が重要であることが判明した。今回の診断基準の意義を今後他のデータベースで再検証する必要があるし、また HDL コレステロール、空腹時血糖、中性脂肪、腹囲、腹囲/ヒップ比等の因子を用いた縦断的研究も必要である。

表1 境界値の探索的設定

	ハイリスク群 (%)	心筋梗塞HR (P)	脳卒中HR (P)
BMI (kg/m ²)			
26	15	6.94 (0.064)	4.77 (0.010)
27	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
28	11.5	9.17 (0.035)	5.26 (0.007)
血糖 (mg/dl)			
120	17.5	6.12 (0.081)	4.43 (0.042)
130	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
140	10	7.11 (0.068)	4.33 (0.007)
総コレステロール (mg/dl)			
180	20	2.39 (0.144)	4.80 (0.131)
200	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
220	7.8	10.29 (0.028)	5.24 (0.008)
SBP/DBP (mmHg)			
120/80	14.9	> 50 (0.986)	4.56 (0.137)
130/85	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
140/90	10.3	3.20 (0.053)	4.51 (0.002)

各項目の境界値をCox解析を用いて心筋梗塞、脳卒中死亡ハザード比(HR)を基に探索的に求めた。例えばBS=130mg/dl、TCH=200mg/dl、SBP/DBP=130/85mmHgのように3項目の境界値を仮に固定して(太文字)、第4番目の項目BMIを25、26 --- 30 kg/m²と段階的に変えてCox解析(年齢、飲酒、喫煙を調整)をくり返し、リスク0群と比べたリスク3-4(ハイリスク)群の死亡ハザード比が有意に増加した値をその項目の境界値と定めた。BMIでは27 kg/m²になったとき心筋梗塞、脳卒中死亡ともハザード比が有意に増加した。SBP=収縮期血圧、DBP=拡張期血

表2 ハイリスク群の心筋梗塞、脳卒中死亡ハザード比(男性)

	リスク0群	リスク1-2群	リスク3-4群	傾向P
群内人数	655	2950	539	
心筋梗塞, 人数	1	33	8	
/1000人年	0.1	0.9	1.2	
HR*	1	3.51 (0.47-26.1)	8.04 (1.03-62.6)	0.0002
脳卒中, 人数	3	85	30	
/1000人年	0.3	2.2	4.4	
HR*	1	2.64 (0.83-8.39)	5.06 (1.53-16.7)	<0.0001

各群内の人数、心筋梗塞、脳卒中死亡数、その1000人年当たりの死亡率、リスク0群に比べた各群のハザード比(95%信頼区間)、および傾向P値を示す。男性のハイリスク群は0リスク群に比べると、心筋梗塞死亡ハザード比が8倍、脳卒中死亡ハザード比が5倍になった。HR*=年齢、飲酒、喫煙で調整したハザード比

Body Mass Index (BMI)と脳卒中死亡について
—NIPPON DATA80：19年間の追跡—

NIPPON DATA80 研究班

自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門
中村好一、大木いずみ

【要旨】

目的：高い Body Mass Index (BMI)は冠動脈疾患の危険因子として知られているが、脳卒中死亡との関連については議論の残るところである。本研究は、日本を代表する集団である NIPPON DATA80 の 19 年間の追跡によって BMI と脳卒中死亡の関係を明らかにする目的で行った。

方法：1980 年に全国から無作為抽出によって選ばれた 30 歳以上の成人男女を 19 年間追跡し、脳卒中既往のない 9526 人を対象に解析を行った。BMI が年齢およびその他の因子を調整した全脳卒中、脳梗塞、脳出血死亡に及ぼす影響について、コックスの比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を求めた。BMI は、<18.5, 18.5-22.9, 23.0-24.9, 25.0-29.9, =30kg/m² のカテゴリに分けて解析した。カテゴリは WHO 基準に従ったが、ほとんどの対象者が含まれてしまう Normal range (普通体重) のカテゴリは二分し、23.0-24.9kg/m² を基準とした。男女合わせて、性、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣を調整した解析と、それらに収縮期血圧、総血清コレステロール値、血糖値といった肥満に biological な結果として影響する変数を加えて調整した解析を行った。男女別にも同様にそれぞれ観察した。さらに、悪性腫瘍や慢性炎症性疾患の影響や因果の逆転を考慮して、追跡開始最初の 2 年間を除いて同様の解析を行った。結果：脳梗塞死亡で U 字型の関連が見られた。男女合わせた解析では最も高い BMI カテゴリ (=30kg/m²)でハザード比の上昇(ハザード比 2.46, 95%信頼区間 1.01-5.99)が認められた。男女別の解析では、統計学的に有意差は認められなかったがそれぞれ最も高いハザード比を示した。低い BMI でハザード比が上昇する傾向は男にのみ限って見られた。

全脳卒中死亡のハザード比は、脳梗塞と同じような傾向を示したが、年齢、喫煙、飲酒習慣といった交絡因子のみを調整したモデルでは有意差は認められなかった。

追跡開始最初の 2 年間を除いた解析においても、同じような結果が観察された。

結論：日本の一般集団では、BMI と脳梗塞死亡の間に U 字の関係が見られた。低い BMI のハザード比の上昇は男に限って観察された。

研究成果の要約

白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連

Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H et al. White Blood Cell Count and Risk of All-cause and Cardiovascular Mortality in Nationwide Sample of Japanese: Results from the NIPPON DATA 90. Circulation Journal. in press.

【研究の目的】日本を代表する集団において、白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連を明らかにする。

【研究の方法】1990年、全国から無作為抽出された300地域に居住する30歳以上の住民10,956名を対象に、循環器疾患基礎調査が行われた。そのうち健診成績と生活習慣や既往歴を含むアンケート結果を有し、2000年11月15日まで追跡できた者は8,384名であった。本研究では、さらに心血管疾患の既往歴を有する者、研究に必要な情報が欠損している者、追跡開始時の白血球数が4,000個/mm³未満と10,000個/mm³を超える者を除いた6,756名(平均年齢52.3歳、男性2,773名、女性3,983名)を解析対象とした。1990年の白血球数を4,000個/mm³から1,000個/mm³毎に10,000個/mm³まで6群に分け、総死亡、心血管疾患死亡(脳卒中を含む)に対する年齢、(性)、Body mass index、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、拡張期血圧、総コレステロール値、HDLコレステロール値、ヘモグロビンA1c値で調整した相対危険度(4,000-4,900個/mm³の群を基準)を算出した。

【結果】解析対象者の平均観察年数は9.6年(男性9.5年、女性9.7年)、追跡期間中に576名(男性307、女性269)の死亡が観察され、そのうち161名が心血管疾患による死亡であった。全解析対象者では、白血球数が増加するほど総死亡のリスクが統計学的に有意に上昇する傾向がみられた。また、心血管疾患死亡に対しても白血球数の増加は高いリスクを示した。これらの関連は特に女性において顕著に認められた。

【メッセージ】日本人においても白血球数の増加は、既知の危険因子とは独立した死亡の予測因子であり、その関連は女性において顕著であった。我々は白血球の持つ生理学的意義に着目し、予防や臨床分野での白血球数の死亡予測因子としての可能性を探るべきである。

	総死亡		心血管疾患死亡	
	相対危険度	(95%信頼区間)	相対危険度	(95%信頼区間)
全体				
4,000-4,900	1.00	(基準)	1.00	(基準)
5,000-5,900	1.06	(0.81-1.37)	1.05	(0.65-1.69)
6,000-6,900	1.08	(0.82-1.41)	1.00	(0.61-1.66)
7,000-7,900	1.12	(0.84-1.50)	0.82	(0.46-1.45)
8,000-8,900	1.32	(0.95-1.84)	1.46	(0.80-2.65)
9,000-10,000	1.61	(1.07-2.40)	1.79	(0.97-3.71)
傾向性p値	0.02		0.2	
男性				
4,000-4,900	1.00	(基準)	1.00	(基準)
5,000-5,900	1.08	(0.75-1.57)	1.09	(0.53-2.23)
6,000-6,900	0.98	(0.67-1.43)	0.93	(0.45-1.93)
7,000-7,900	0.99	(0.66-1.48)	0.72	(0.31-1.64)
8,000-8,900	1.30	(0.84-2.02)	1.04	(0.44-2.49)
9,000-10,000	1.48	(0.89-2.48)	1.23	(0.44-3.40)
傾向性p値	0.2		0.9	
女性				
4,000-4,900	1.00	(基準)	1.00	(基準)
5,000-5,900	1.03	(0.72-1.49)	1.02	(0.53-1.96)
6,000-6,900	1.23	(0.84-1.80)	1.12	(0.56-2.24)
7,000-7,900	1.32	(0.87-1.98)	0.88	(0.39-1.97)
8,000-8,900	1.38	(0.82-2.32)	2.04	(0.90-4.64)
9,000-10,000	1.78	(0.92-3.47)	2.66	(0.95-7.45)
傾向性p値	0.03		0.08	

白血球数単位:個/mm³