

効果がより期待できる。このことが、今回 75 歳以上の後期高齢者で医療介護費増加抑制効果が大きかった一因と推察される。

一方、水中運動教室による医療介護費増加要因としては、身体の冷えやプールの湯の吸い込みによる風邪・肺炎等の誘発があり、津南町では豪雪の冬期間を挟んで教室を実施していることから、この悪影響は無視できない。施設も古いことから設計時に水中運動への利用が考慮されておらず、水深が高齢者の水中運動には深めである。また、プールサイドやクアハウスへの往復時の転倒による怪我なども考えられる。特に津南町のプールは温泉の源泉をそのまま使っていることから、滑りやすい欠点があり、冬の凍結路も転倒の要因となる。

今回の結果には示さなかったが、平成 13～16 年度のいずれかで水中運動教室を受講し、その後受講を取りやめた受講中断者へのアンケート調査でも、体の冷え、滑りやすいこと、水深が深くて沈みそうになることを受講中断理由に上げている者が多く見られた。

このような悪影響は特に体力が低下している場合に大きく出る可能性があり、このことが、水中運動の効果が期待できる後期高齢者でも、既に医療費が多くかかっていた場合には医療介護費増加抑制効果が明確に現れなかった原因と思われる。

さらに、水中運動教室受講時には血圧を複数回測定していたことから、今まで指摘されていなかった血圧の高値を指摘されて医療機関を受診することもあり得る。加えて、教室には毎回保健師が参加していたため、対照群より身体の不調などを相談する機会が多くなり、結果的に医療の勧奨を受けやすい。このような医療介護費増加圧力要因があるなか、今回、75 歳以上で水中運動開始前の医療費が低かった者に限定的とはいえ、水中運動と体育館での低負荷体操を組み合わせた“水中運動教室”の受講によって長期的に医療介護費増加抑制効果が認められたことは、高齢者の医療介護費削減、さらには介護予防の観点から意義深いことと考えられた。

なお今回の検討では観察開始時の健康状態の調整は観察開始前の年齢・医療費層別解析のみ行っており、健診成績が把握されている対象者では今後健診成績も調整した検討も必要と思われる。

## (2) 初回受診年度の医療介護費上昇抑制効果（短期効果）

### 【要約】

平成 12 年 9 月以降から分析年度直前まで入院歴や介護費受給歴がなかった 60 歳以上の女性について、平成 13～16 年度に始めて教室を受講した年の医療介護費増加額を、

その年まで受講していない対照群の増加額と比較した。いずれの年度においても初回受講群での増加額が各年度の対照群より少なく、平成16年度では有意な差が認められた。

全年度を通じた初回受診者の増加額と、対照群の始めて対照群に含まれた年の増加額の比較では、長期効果と同様、75歳以上で前年度の一月あたり医療費1万5千円未満の場合のみ有意に増加額が低い結果であった。

### 【はじめに】

水中運動教室では体力維持・向上による医療介護費削減が見込まれる一方で、教室受講に関連した疾病（風邪、肺炎など）や事故（スリップによる転倒、水の吸い込みなど）、受診時の血圧測定や保健師と会う機会が多いことによる受診勧奨機会の増加など、医療介護費の増加要因も無視できない。これらの増加要因は、水中運動に慣れていない初回受講時に起きやすいと考えられる。

そこで、初回受講時にこれらの増加要因による医療介護費の増加がなかったか、さらにはこれらを凌駕するだけの医療介護費増加抑制効果が得られたか明らかにする。

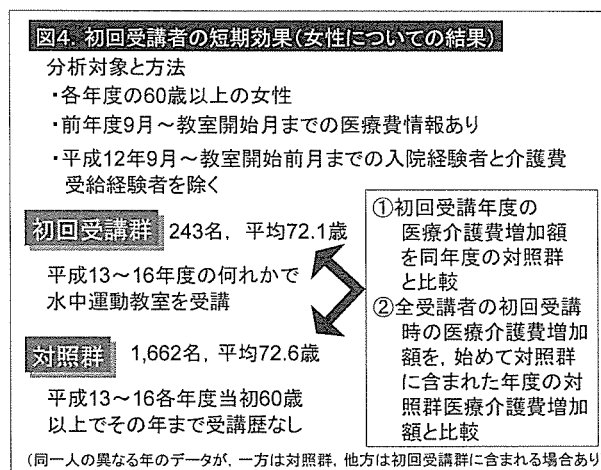
### 【方法】

平成13～16年度で水中運動教室を始めて受講した年度の前年度9月から教室開始月までの医療費情報があり、かつ平成12年9月から教室開始前月までの間に入院、介護費受給のいずれもなかった初回受講時60歳以上の女性243名を初回受講群とした。

一方、各年度60歳以上の女性で、その年を含めて教室受講の経験がなく、

かつ、上記と同じ条件を満たしていた住民をその年の対照群とし、各教室年度（9～8月）の初回受講者との間で前年度（9～8月）を基準とした一人一月あたり医療介護費の増加額を比較した。

さらに、始めて対照群に含まれた年の医療介護費の増加額を、初回受講群全243名の初回受講年度の増加額と比較した。なおこの場合、ある年に対照群であった住民が後に教室を受講した場合には受講群となるため、同一人のある年のデータが対照群に、別の年のデータが受講群に含まれる場合がある。



二群間の平均値の差の検定は、等分散の検定（F 検定）が有意でなかった場合（ $p \geq 0.05$ ）には Student の t 検定、有意（ $p < 0.05$ ）であった場合には Welch の t 検定を用いた。

### 【結果と考察】

年度毎の比較では、いずれの年度の初回受講群も同年度の対照群より医療介護費の増加額が少なく、平成 16 年度では有意であった（表 7）。平成 14 年度以降は初回受講者が少なく、また医療費制度にも変更があるため参考だが、初回受講群では年とともに医療介護費の増加額が少なくなり、平成 16 年度では医療介護費が前年度より減少した。教室運営の改善等によって医療費介護費増加抑制効果が大きくなっている可能性もあり、今後の検討を要する。

表7. 初回受講群と各年度の対照群との短期効果の比較

	対照群				初回受講群				対照群との差額
	対象者数 (人)	前年度 医療介護 費(円/月)	増加額(円/月)		対象者数 (人)	前年度 医療介護 費(円/月)	増加額(円/月)		
			mean	(SD)			mean	(SD)	
H13年度	1,544	12,177	6,413	( 29,291 )	200	13,673	5,250	( 17,164 )	-1,163
		(年度当初年齢=	73.5	歳)		(年度当初年齢=	72.3	歳)	
H14年度	1,404	11,481	7,517	( 32,633 )	20	10,037	3,915	( 12,469 )	-3,601
		(年度当初年齢=	73.6	歳)		(年度当初年齢=	72.2	歳)	
H15年度	1,254	10,972	7,623	( 36,303 )	14	12,978	3,576	( 11,039 )	-4,047
		(年度当初年齢=	74.1	歳)		(年度当初年齢=	71.3	歳)	
H16年度	1,149	10,698	7,764	( 37,697 )	9	10,391	-183	( 4,768 ) <sup>†</sup>	-7,947
		(年度当初年齢=	74.6	歳)		(年度当初年齢=	68.0	歳)	

前年度の一人一月あたりの医療介護費と対象年度の増加額

<sup>†</sup>  $p < 0.001$  (対照群との比較)

初回受講群全員の初回受講年度医療介護費増加額と、対照群の初回対象時の医療介護費データの比較では、75 歳以上で前年度の医療費が 1 万 5 千円未満であった“元気後期高齢者”において、対照群より有意に増加額が少なかった（表 8）。長期効果と同様、このグループで体力維持・向上による効果が最も現れやすく、しかもその効果は教室受講中から現れる可能性があり、水中運動教室のような低負荷運動の教室に適した対象と考えられた。

表8. 初回受講群と対照群初年度データの比較

年齢	前年度 医療費 区分	対照群初年度 <sup>1)</sup>				初回受講群				対照群との差額
		対象者数 (人)	前年度 医療介護 費(円/月)	増加額(円/月)		対象者数 (人)	前年度 医療介護 費(円/月)	増加額(円/月)		
			mean	(SD)			mean	(SD)		
全体		1,662	11,968	6,425	( 29,182 )	243	13,212	4,842	( 16,217 )	-1582.7
		(年度当初年齢=	72.6	歳)		(年度当初年齢=	72.1	歳)		
60-74歳	1.5万円 未満	645	4,611	4,942	( 23,072 )	109	4,975	4,867	( 15,637 )	-75.102
		(年度当初年齢=	67.1	歳)		(年度当初年齢=	70.0	歳)		
	1.5万円 以上	328	28,243	3,656	( 32,989 )	64	28,347	5,215	( 19,203 )	1558.18
		(年度当初年齢=	67.9	歳)		(年度当初年齢=	69.3	歳)		
75歳以上	1.5万円 未満	474	2,543	7,986	( 25,971 )	42	1,954	1,283	( 4,832 ) <sup>†</sup>	-6703.8
		(年度当初年齢=	80.3	歳)		(年度当初年齢=	78.0	歳)		
	1.5万円 以上	215	29,992	11,654	( 42,460 )	28	27,566	9,233	( 21,055 )	-2420.6
		(年度当初年齢=	79.7	歳)		(年度当初年齢=	77.6	歳)		

前年度の一人一月あたりの医療介護費と対象年度の増加額、<sup>1)</sup>最初に対照群に含まれた年のデータを採用

<sup>†</sup>  $p < 0.001$  (対照群との比較)

### 3. 次年度の計画

#### (1) 分析対象者の拡大

今年度は水中運動の効果分析を目的として収集したデータで、年齢が平成13年4月時点の年齢が56歳以上、医療介護費については平成12年9月～平成16年8月までのデータについて分析したが、来年度は以下のようにデータを拡張する。なお医療費関連データの一部については今年度既に入手しているが、来年度予算で完成させる。

【対象者】平成13年度に40歳以上の基本健康診査受診者

【収集データ】

①平成18年度基本健康診査データ（現在入手手続き中）

②国保および老保医療費関連データ

- ・ 医療費（入院，外来，歯科，調剤，訪問，柔道整体，食事）

期間：平成12年4月～平成18年12月（平成13年基本健康診査受診日前1年間および受診後5年間の医療費データを分析可能とするため）

- ・ 資格情報（直近の受給資格取得日および喪失日）

- ・ 病名データ（平成12～18各年5月および平成18年12月の主病名）

③介護費（介護保険による）

④住民基本台帳データ（死亡日，転出日）

#### (2) 医療費の変化に影響する要因についての検討

平成13年度基本健康診査成績および受診前1年間の一月あたり医療費をベースラインデータとし、その後の医療費の変化に影響する要因について分析する。

#### (3) 介護保険が健診成績と医療費の関係に与える影響についての検討

対象者が新たに要介護となった場合、医療費として受給していた費用額の一部を介護保険から受給することになる場合がある（入院費，食費など）ため医療費が減少し、健診成績と医療費の関係を乱す要因になり得る。

そこで、健診成績と医療費の関係が、医療費に介護費を加算した医療介護費の関係と異なっていないか確認する。

#### 4) 生活習慣病指標とその後の健康指標としての医療費と予後

研究協力者

三洋電機連合健康保険組合 保健医療センター

日高 秀樹

##### <本研究の背景>

生活の欧米化と人口の高齢化にしたがって、動脈硬化性疾患がわが国においても重要となり、その促進因子である高血圧症・高脂血症・糖尿病などの生活習慣病が注目されている。また、医療費の増大とその対策は、わが国の医療における最大の課題のひとつであり、これらの生活習慣病を基礎として発症する循環器疾患の医療費は極めて大きな額をしめている。

疾病の発症予防を目的とする一次予防、早期発見と早期治療のための二次予防においては検診（スクリーニング）が重要な役割をもっている。しかし、生活習慣病の健診項目・指標がその後の健康状態とくに医療費に関する研究は少ない。一方、医療費は感染性疾患の流行や、外傷など、生活習慣とは因果関係が直接あるとは考えがたいものまで含まれる。しかし、数年間という比較的長期間の医療費総額は、健康状態のひとつの指標になりうると考えられる。

本研究は、職域の定期健康診断における生活習慣病の各種指標が健康状態の指標としての医療費へどのような影響をもつかを 7/8 年後に観察して、医療費から推測される健康状態について検討を試みた。

##### <研究対象と方法>

対象は 1992 年度に 40 歳以上 60 歳未満で定期健康診断を受けた一企業の社員 10,686 名（男性 9,672 名、女性 1,014 名）のうち、男性で 2000 年度末（2001 年 3 月 31 日）にも被保険者であった男性 7,855 名（現役 6,635 名、退職者 1,220 名）および 2001 年 3 月末までに死亡を事由に健保組合を脱退した 65 名である。なお、当該健保は「特例退職被保険者制度」を持ち、条件を満たした場合は満 74 歳まで被保険者として健保にとどまることができる。

対象者の年齢  $45 \pm 5.0$  才（平均±標準偏差）であり、年齢階級別の特徴は表 1 に示した。92 年度に定期健診を受検しながら 2001 年 3 月末までに退職などの理由により健康保険組合を脱退した男性 1,752 名は医療費の検討からは除外した。脱退者の特徴は健診時平均年齢  $50 \pm 4.5$  才であり、年齢に応じて血圧、血清総コレステロール、血糖（それぞれ、 $124 \pm 16$ 、 $79 \pm 11$  mmHg、 $203 \pm 36$ 、 $97 \pm 23$  mg/dl）は医療費の解析対象者よりやや高い値を示した。

表 1 1992 年定期健診時の年齢階級別の特徴（職域男性のみ）

	年齢階級（才）			
	40-44	45-49	50-54	55-59
n	4563	1773	960	624
BMI	22.9±2.7	23.1±2.7	23.3 ± 2.7	22.9±2.6
収縮期血圧 (mmHg)	121±14	123±15	124±16	128±17
拡張期血圧 (mmHg)	76±11	78±11	79±11	81±11
総コレステロール (mg/dl)	197±34	203±33	206±34	204 ± 33
トリグリセライド (mg/dl)	128±90	130±87	132±94	129 ± 75
HDL コレステロール (mg/dl)	51±13	52±13	52±13	53±13
HbA1c (%)	5.4±0.7	5.2±0.5	5.4±0.9	5.4±0.8

平均±標準偏差

健康状態の指標としての医療費は 1999・2000 年度 2 年間（1999 年 4 月より 2001 年 3 月まで）の歯科を除く医科診療報酬および調剤・薬剤費を用いた。社内診療所の診療請求も医療費に含めた。高額医療費は、上位 1%にあたる 2 年間 340 万円以上 (79 名)、低額医療費群は 2 年間の医療費が 1 万 2 千円未満の生存者 (1,362 名) とした。

解析は健診成績と医療費データの結合後、対象を同定できる ID、生年月日などを削除した完全匿名化データベースで行った。医療費の分布は比較的長期間である 2 年間の集計でも多数の保険の非利用者（医療費 0 円、732 例）と少数の高額利用者が存在することから、平均値±標準誤差と中央値を示し、有意差はパラメトリック検定では一元配置分散分析、ノンパラメトリックは Kruskal-Wallis 検定、多重比較は Bonferroni 検定を用いた。解析には SPSS を使用した。

<倫理面への配慮>

すべての成績は ID、個人名・生年月日など個人を同定できる項目をすべて除去したファイルを作成して解析を行った。データの入力にさいしてもコード化して行うなど個人情報保護に努めた。

## <生活習慣病の指標とその後の医療費・予後>

### 1. 肥満

1992年度の定期健診時のBMIで対象者を5分位に分類した。肥満度（BMI）が上昇するにしたがって、血圧、HbA1c、総コレステロール、トリグリセライドは統計学的に有意に増加し、HDLコレステロールは低下した。

1999年度と2000年度の歯科診療を除く診療報酬請求書（レセプト）より求めた2年間の総医療費は、中央値が第1分位6.1万円、第5分位13.0万円と、肥満度が増加するにつれて有意に高額となり、平均値でも55%高かった（図1）。高額医療費であった割合は、肥満度が増加するにしたがって増大する傾向にあった。逆に、低額の医療費しか使用しなかった割合は、BMI 20.7未満の第1分位より、肥満度の増加にしたがって低下し、第3・第4分位では有意に少なくなった。死亡は、むしろ「やせ」に多い傾向があったが、統計的には有意ではなかった。

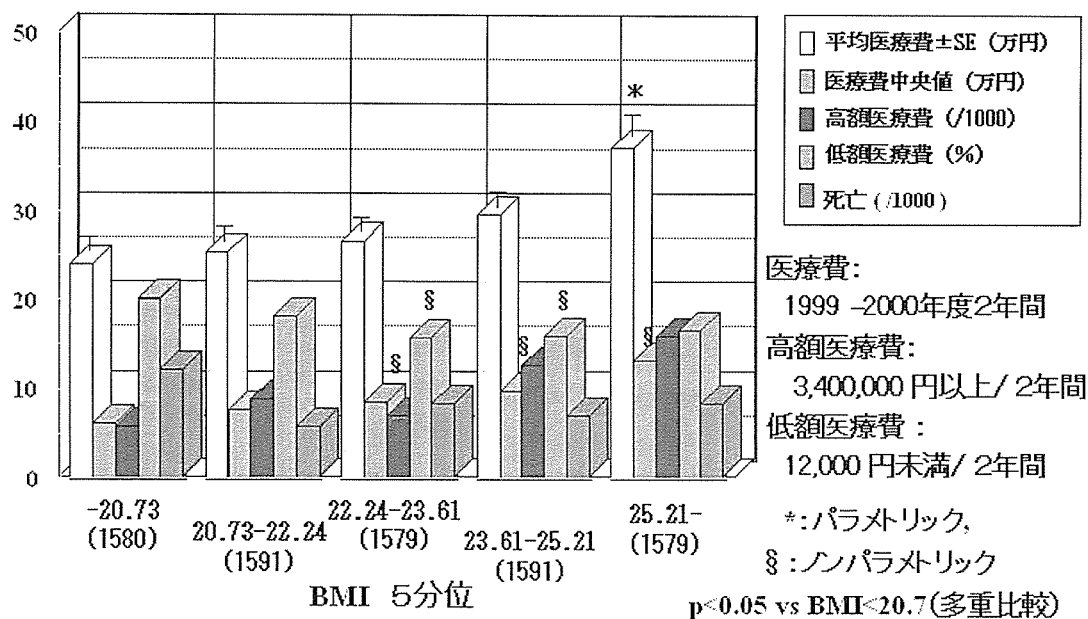


図1. 肥満と8年後の高額・低額医療費・死亡 肥満度と99/00年度の医療費

### 2. 血圧

血圧は2004年の高血圧治療ガイドラインにそって、健診時血圧で至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、軽症高血圧、中等症高血圧、重症高血圧に分類した。至適血圧群から中等症血圧以上（治療中をふくむ）の平均年齢は、血圧が高くなるにつれて上昇した。

1992年度の健診時の血圧が増加するにつれて7/8年後の医療費は平均値・中央値ともに増加した（図2）。高額医療費は、血圧の高い群で高頻度であった。低額医療費であった割合は中等症高血圧以上（治療中を含む）で有意に少なかった。8年間の観察期

間に死亡を事由に健康保険組合を脱退したのは65名であったが、治療中を含む中等症高血圧以上で有意に高頻度であり、高血圧は死亡に対してもリスクであることが示唆された。

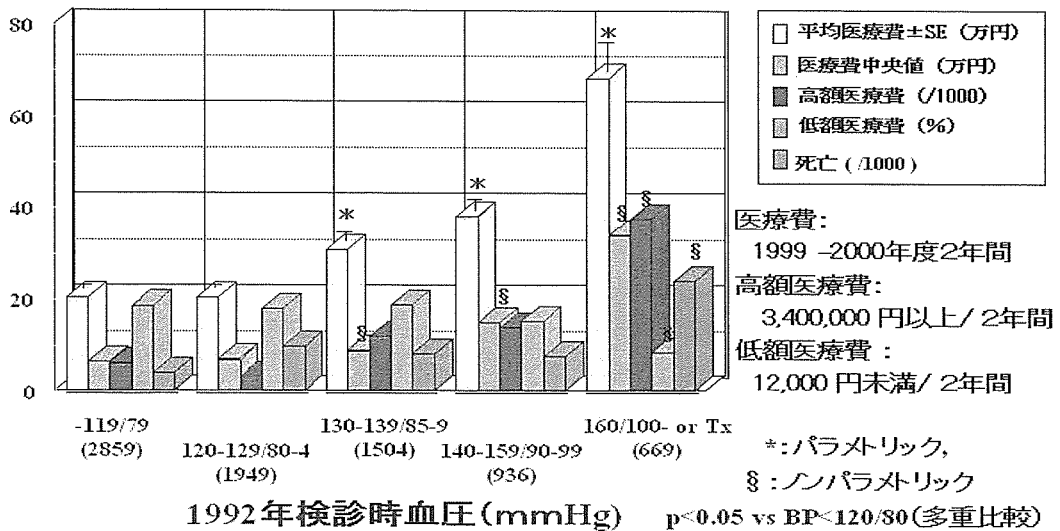


図2. 血圧と8年後の高額・低額医療費・死亡 血圧と99/00年度の医療費

### 3. 血糖

1992年度の健診時の空腹時血糖値(FPG)で対象者を90mg/dl未満、90-99、100-109、110-125、126-139、140mg/dl以上(糖尿病治療中を含む)で分類すると、FPGが高い群は、高齢であり、BMI・血圧が高く、血清脂質も総コレステロール・トリグリセライドは高く、HDLコレステロールは低かった。

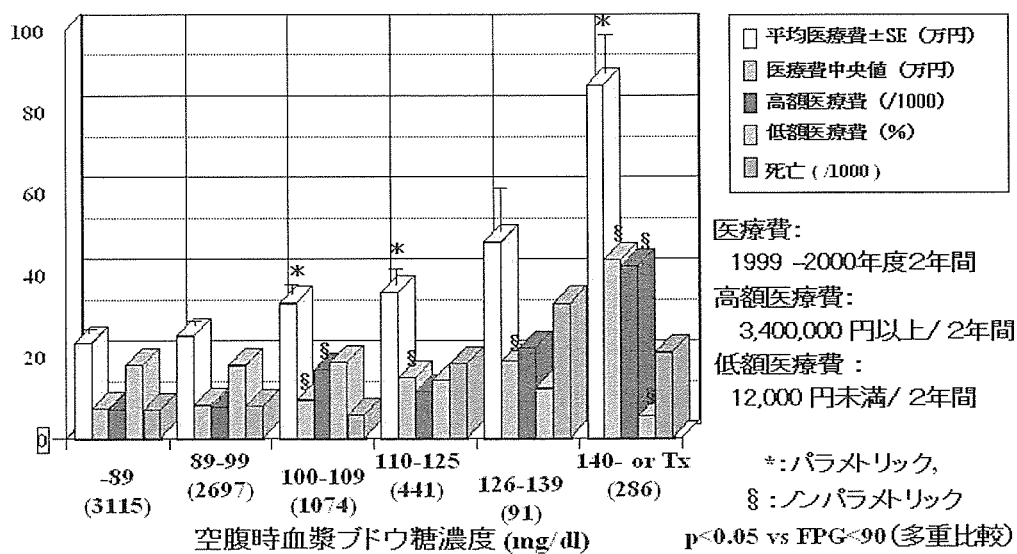


図3. 血糖値と8年後の高額・低額医療費・死亡 1992年度健診血糖値と99/00年度の医療費



7/8年後の2年間の平均医療費は健診時の血糖値が高い群ほど大きかった(図3)。医療費の中央値も同様であった。高額医療費となる対象者は各群0.7%から4.2%であり、FPGの高い群で高頻度であり、FPG100-109mg/dlの群より90mg/dl未満群よりも有意に増加していた。また、低額医療費を示す割合は、FPGが高い群で低下し、140mg/dl以上では90mg/dl未満の群に比し統計的に有意なものであった。死亡は、血糖が高い群で高頻度な傾向を示したが、統計的には有意のものではなかった。

以上の成績は、血糖値の上昇は軽度であっても7-8年後という中長期的な医療費で見た健康予後は良好とは考えられないことを示している。さらに、これらのごく軽度の血糖の増加であっても積極的な介入を行うことが健康の保持だけでなく、医療費の軽減にもつながる可能性を示唆している。

#### 4. 血清脂質

高脂血症に関しては、血清総コレステロール(TC)値で分類した。総コレステロール180mg/dl未満の群に比し、BMIや血圧は高コレステロール値を示すほど高い値を示した。健診後7-8年の医療費は、TCが高い群で7/8年後の医療費の平均値、中央値ともに増大した(図4)。

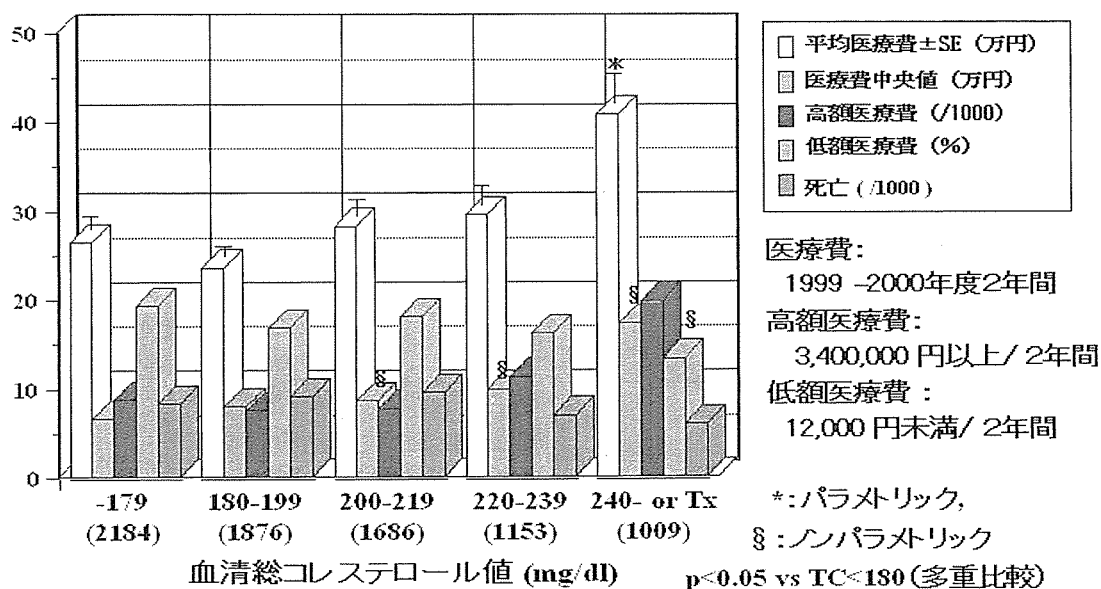


図4. 血清脂質と8年後の高額・低額医療費・死亡 血清総コレステロール値と99/00年度の医療費

血清トリグリセライド(TG)値とその後の医療費との関係を検討する目的で、92年度の血清TG値で5分位に分類した。血清TG値の高い群では、年齢に大差はないものの、BMIが高く、平均血圧も高い値を示した。他の血清脂質値は、総コレステロールが高く、HDLコレステロール値は低かった。7-8年後の医療費は図5に示すように、血清TG値の増加は122mg/dlという軽度の上昇でも医療費の増加を伴っていた。このこ

とは血清TGが総コレステロール値と同等またはそれ以上に優れた代謝異常の指標であることを示している。

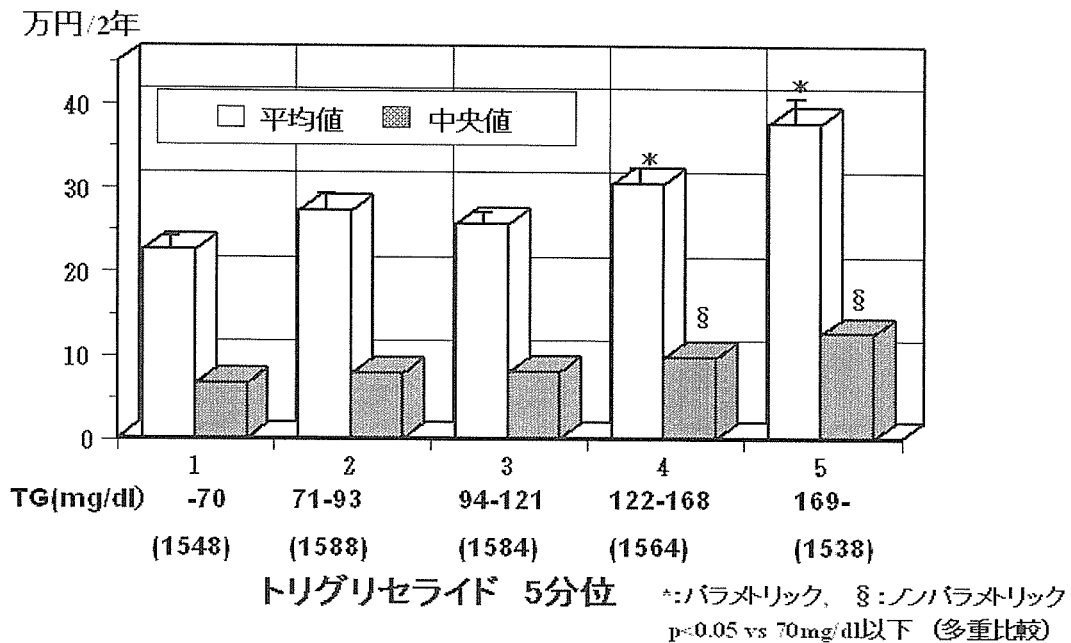


図5. 血清トリグリセライド値と8年後の医療費(2年間) 平均値と中央値

### 5. 異常指標の累積とその他の指標

肥満、高血圧、高脂血症、2型糖尿病は、インスリン抵抗性を伴う病態であり、「死の四重奏」とも呼ばれてしばしば同一の患者に合併することが知られている。これら疾患・病態の合併の数とその後の医療費の関係を観察した。

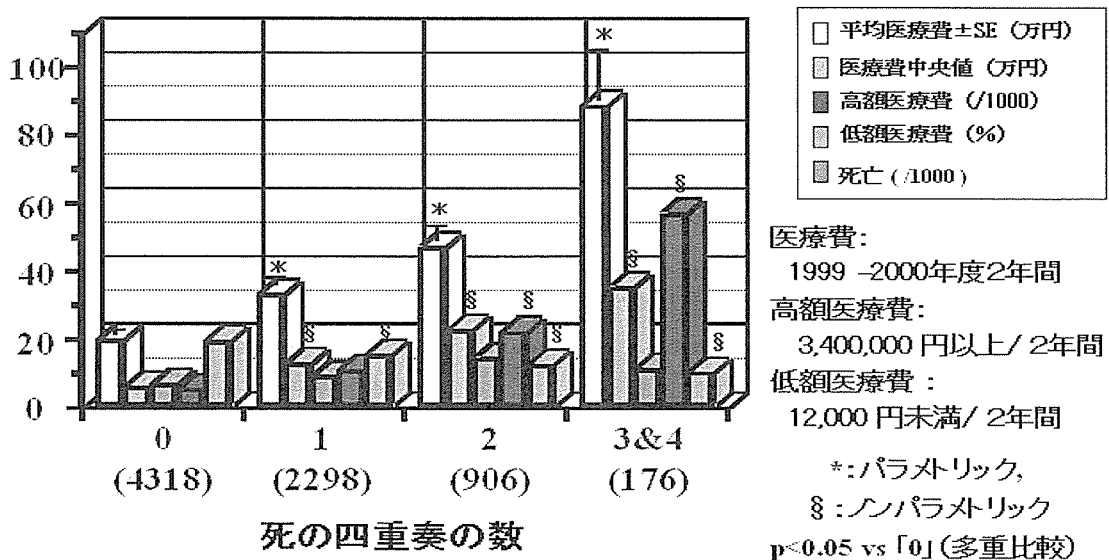


図6. 肥満・高血圧・糖尿病・高脂血症と8年後の医療費・死亡

上記の4つの指標が、肥満（BMI 25以上）、高血圧症（140/90mmHg以上または治療中）、糖尿病（FPG 126mg/dl以上または治療中）、高脂血症（TC 240mg/dl以上または治療中）を有する数で対象を分類すると、これらの数に応じて医療費の平均値・中央値は高い値となった（図6）。高額医療費は異常のない群4318名中23名（0.5%）から3種以上の群では176名中10名（5.7%）と約10倍多かった。1%高額医療費・低額医療費の割合は、指標が2つ以上から有意に変化した。

7/8年後の1%上位の高額医療費と関連する因子をロジスティック解析で検討すると、1992年度の年齢、血圧、空腹時血糖、飲酒、肝機能異常が独立して有意に関係していた。また、同様の解析を各種疾患との関連で解析すると、高齢・高血圧・糖尿病・肝機能異常は1%上位・5%上位の高額医療費に独立して関連していたが、肥満・高脂血症の関与は統計的には有意とはいえなかった。喫煙は、5%上位の高額医療費のリスクであった。毎日飲酒は統計学的には有意ではないものの、高額医療費には負に関係する傾向（飲酒者に高額医療費者が少ない）を示した。少量の飲酒は心血管イベントへも好ましい影響を持つことが知られているが、本研究の結果もそれを支持するものとも考えられる。しかし、喫煙に関しては5%上位の医療費とは負に関連しており、むしろこのような嗜好と医療費との関係は本人の健康感の違いによるバイアス（Self selection bias）によるものとも考えられ、より長期の観察による検討が今後の課題であるとともに、医療費分析における注意すべき点と思われた。また、2年間で1.2万円（年間6千円）を下回る低額の医療費と関係する因子としては、若年、空腹時血糖の低値、血圧の低値、総コレステロールの低値が得られた。

## 6. メタボリックシンドローム

不適切な生活習慣（過食、運動不足）のために内臓肥満を伴う生活習慣病の重積状態はメタボリックシンドロームと呼ばれ注目を集めている。この診断基準を用いてメタボリックシンドロームの健康指標としての8年後の医療費への影響について検討した。診断基準では内臓脂肪の蓄積が必須条件とされておりCTによる内臓脂肪面積の測定が望ましいが、ウェスト周囲径が男性では85cm以上を「内臓脂肪蓄積」の指標としている。本研究では、腹囲の測定データはないことから、BMIから推定される内臓肥満をもって定義した。男性の腹囲85cmはBMI 24.8に相当する（平均年齢43.9歳の男性4610名、大阪労災病院 久保田博士の解析）ことから、内臓肥満の基準をBMI 25以上という指標を代用して定義した。

メタボリックシンドロームと診断された対象者の7/8年後の医療費の平均値・中央値を図7に示した。BMI25以上という肥満のみを有する群では、診断の指標がすべて異常でない対照群に比較して、医療費は統計的に有意の変化を示さなかった。2年間で340万円以上の高額医療費、12000円未満の低額医療費は、メタボリックシンドロームの診断基準を満たした群で有意に、その頻度はそれぞれ高い、または低い値を示した。

万円/2年

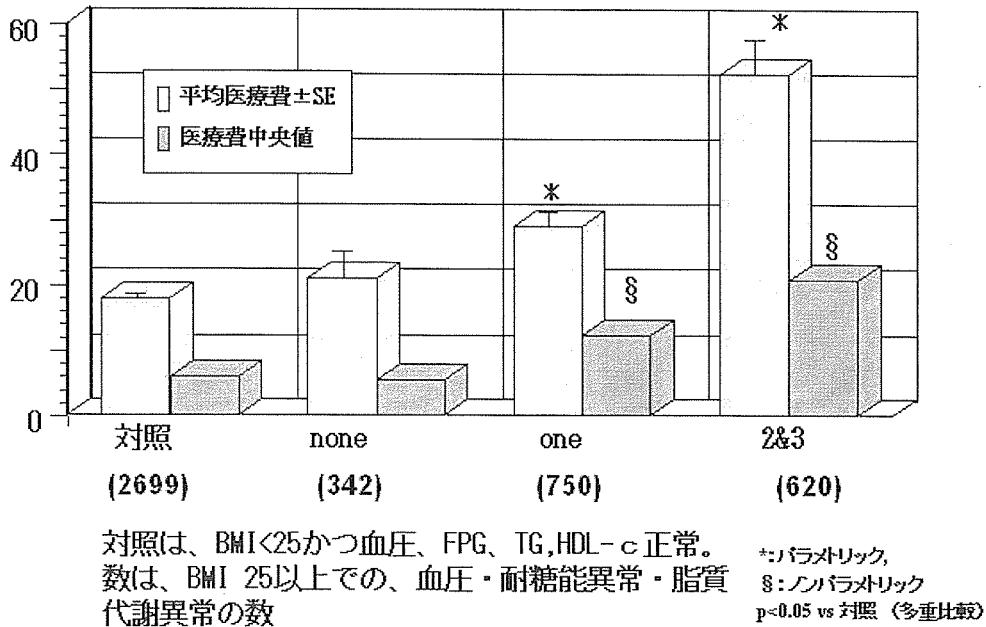


図7. メタリックシンドロームと8年後の医療費

これらのことは、メタリックシンドロームと診断される対象者の医療費が 7-8 年後には“健常”群の 2 倍以上必要であることを示しており、これらの基準を満たす対象者への積極的介入の重要性を示唆している。さらに興味深いことは、脂質代謝・血圧・耐糖能の異常を示さない単なる BMI25 以上だけという「単純肥満」のみでは 7-8 年後の医療費という指標で見た健康障害に大きな影響は示さないことであり、メタリックシンドロームの臨床的な重要性を示すものと解釈できる。

<今後の研究計画>

2 年間の医療費を指標に検討を行ったが、より長期の医療費への影響や生命予後への影響の検討を進める。また、診療報酬請求書（レセプト）に記載された病名の解析から、罹病状態（Morbidity）の解析も行い、生活習慣病の指標がどのように健康状態に影響を示すかを解析する予定である。

#### (4) 茨城県コホートの概要

研究協力者 泉 陽 子 茨城県保健福祉部・医監兼次長  
研究協力者 入江ふじこ 茨城県常陸大宮保健所・所長  
研究協力者 西連地利己 茨城県立健康プラザ企画情報部・係長

##### 1. コホートの概要

茨城県では、県内 38 市町村の協力を得て、基本健康診査受診者を対象に、平成 5 年度の健診成績をベースラインとし、死亡をエンドポイントとした前向きコホート調査を実施している。本研究は、県の主導のもとに市町村、検診機関の協力を得て行うコホート研究事業として位置づけられ、その結果を事後指導や保健事業計画策定の基礎資料として活用することを目的としている。

このコホート調査では 40 歳以上の男女 98,196 人の生命予後を 10 年間以上追跡し、健診成績（飲酒・喫煙習慣を含む）と生活習慣病の死亡との関連を多変量解析により検討している。基本健康診査受診者を対象とした前向きコホート調査としては、厚生労働省多目的コホート調査や文部省コホートに並ぶ大きな規模であり、行政が主体となった疫学調査としては他に例をみない。さらに住民基本台帳を用いて、転出者・死亡者の把握を正確に行い、追跡漏れが少なく、調査の精度が高いことも特筆すべき点である。

このような疫学調査が可能となった背景として、本県では、市町村の基本健康診査の 90% が茨城県 3 つの健診機関に委託され、その健診情報が平成 5 年以降全て電算化されて集計解析が可能な状態にあったことに加え、住民基本台帳の管理業務の委託先が比較的少数の事業者に限られていたことが挙げられる。また、健診や保健指導などを効果的に行うには、市町村が地域の健康管理上の重要課題を明らかにして、ポイントを押さえた事業展開を図る必要があるが、その基礎資料が不足していることも調査事業を実施するきっかけとなった。

研究計画については、茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を得ているほか、個人情報保護に配慮して、市町村において対象者の健診情報と住民基本台帳の照合作業を行った後、氏名を削除してから県がデータを受け取り、人口動態死亡票磁気テープ（厚生労働省統計情報部に目的外使用許可を得ている）と照合して集計解析を行っている。

我々は、既に平成 15 年末までの 10 年間の追跡調査の解析を終え、喫煙、高血圧、耐糖能異常などの危険因子が、県民の生活習慣病死亡に与える影響を、相対危険度や人口寄与割合などの指標を用いて定量的に示している（健診受診者生命予後追跡調査事業報告書：茨城県立健康プラザホームページ <http://www.hsc-i.jp/hsc/>）。

疫学調査の結果を保健事業に活用しようと、茨城県立健康プラザでは平成 16 年度に「脳卒中危険度予測ツール」、平成 17 年度に「健康増進計画策定支援ツール」を作成した。

「脳卒中危険度予測ツール」は、パソコン画面に健診結果を入力すると、今後 5 年間に脳

卒中死亡リスクがどのくらいかを数値やグラフで示すソフトである。実際には脳卒中だけでなく、虚血性心疾患、全循環器疾患、がん、全死亡について、死亡率を出力する機能を備えている。保健指導の現場において、健診結果の異常や喫煙・多量飲酒など生活習慣上の問題点が受診者の将来の健康にどの程度影響を与えるのか、さらに禁煙、降圧など危険因子の改善により死亡リスクが低下することを画面上で具体的に示すことで、受診者の行動変容を促すことに役立つと考えられる<sup>2)</sup>。

「健康増進計画策定支援ツール」は、健康日本 21 市区町村計画を支援する目的で開発され、危険因子への介入による死亡率低下の程度を予測することが可能である。地域での現在の危険因子保有者の割合（例えば喫煙率）、平均値（最大血圧値など）とそれらの目標値を入力することにより、目標を達成した場合の死亡率の低下割合をシミュレーションできるソフトである<sup>3)</sup>。これらのソフトは、いずれも県立健康プラザのホームページ <http://www.hsc-i.jp/hsc/> からダウンロード可能である。

県では、これらのツールにより、科学的根拠に基づいた、しかもポイントを絞った事業計画の策定や保健指導を推進しようと努力している。

- 1) 入江ふじこ, 他: 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. 日本公衆衛生雑誌 48(2): 95-108, 2001
- 2) 野田博之, 他: 住民健診（基本健康診査）の結果に基づいた脳卒中・虚血性心疾患・全循環器疾患・がん・総死亡の予測. 日本公衆衛生雑誌 53(4): 265-276, 2006
- 3) 西連地利己, 他: 健康日本 21 地方計画策定支援を目的とした地域診断ツールの開発. 日本公衆衛生雑誌 52(12): 1032-1044, 2005

## 2. 最新の研究成果

### (1) 日本人男女における血圧と全死亡及び循環器疾患死亡との年齢特異的関連

(Sairenchi T, Iso H, Irie F, Fukasawa N, Yamagishi K, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. Age-specific Relationship between Blood Pressure and the Risk of Total and Cardiovascular Mortality in Japanese Men and Women. *Hypertens Res* 2005; 28: 901-909)

要約（和訳）:

茨城県内で 1993 年に健康診断を受けた 40-79 歳の男性 30,226 人及び女性 58,798 人（脳卒中と心疾患の既往者を除く）を 2002 年まで追跡した調査結果を基に、年齢の要因が血圧値と循環器疾患死亡あるいは全死亡との関連に与える影響について検討した。

1999WHO-ISH ガイドラインに基づいた血圧区分を用い、対象者を年齢 40-59 歳と 60-79 歳の 2 つのサブグループに分け、Cox の比例ハザードモデルにより死亡の相対危険度を算出した。

WHO-ISH ガイドラインの stage2 又は 3 に属する高血圧群の正常血圧群に対する循環器疾患死亡の多変量調整相対危険度（95%信頼区間）は、男性 5.99 (2.13-16.8)、女性 4.09

(1.70-9.85) といずれも有意に上昇していた。これら循環器疾患死亡の過剰なリスクは、男女とも、60-79 歳群に比べて 40-59 歳群の方が大きかった (P for interaction= 0.01 for both)。男性における高血圧の人口寄与割合 (population attributable risk) は、40-59 歳群で 60%，60-79 歳群で 28%，同じく女性では 40-59 歳群で 15%，60-79 歳群で 7% であった。

同様に stage2 又は 3 の高血圧群における全死亡の相対危険度については、男性では 40-59 歳群と 60-79 歳群の両方で、女性では 60-79 歳群においてのみ、循環器疾患死亡に比べると小さいが有意な上昇がみられた。

血圧が循環器疾患死亡に与える影響は、男女とも、高齢者に比べて中年者の方が大きくみられた。これらのことから、循環器疾患予防のためには、中年者における血圧管理が重要であると考えられた。

## (2) 日本人一般集団における蛋白尿，血清クレアチニン，糸球体濾過率と循環器疾患死亡との関連

(Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ohta H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney International* 2006; 69: 1264-1271)

要約 (和訳) :

蛋白尿，血清クレアチニン高値，糸球体濾過率 (GFR) の低下は，循環器疾患死亡や総死亡と関連があるとされてきた。しかしながら，蛋白尿に血清クレアチニン高値あるいは GFR 低下が合併した場合の循環器疾患死亡への影響については十分に解明されていない。

我々は，1993 年に健康診断を受診した 40-79 歳の男性 30,764 人と女性 60,668 人を対象に 10 年間の前向きコホート研究を行い，年齢，喫煙その他の交絡因子により調整した Cox の比例ハザードモデルを用いて死亡の相対危険度を算出した。

尿蛋白陽性群の陰性群に対する循環器疾患死亡の多変量調整相対危険度 (95%信頼区間) は，男性 1.38(1.05-1.79) ，女性 2.15(1.64-2.81) であった。同じく血清クレアチニン高値群の低値群に対する相対危険度 (男性  $\geq 1.3$  対  $\leq 0.8$  mg/dl，女性  $\geq 1.1$  対  $\leq 0.6$  mg/dl) は，男性 1.56(1.19-2.04)，女性 2.15(1.58-2.93) であった。同様に GFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 群の  $\geq 100$  群に対する相対危険度は男性 1.65(1.25-2.18)，女性 1.81(1.39-2.36) であった。蛋白尿に高クレアチニン血症あるいは GFR 低下を合併した人では，いずれの異常も持たない人に比べて，循環器疾患死亡の相対危険度が男性で 2 倍，女性で 4-6 倍であった。同様な関連は脳卒中死亡，虚血性心疾患死亡，総死亡についてもみられた。

蛋白尿，高クレアチニン血症，GFR 低下は，いずれも循環器疾患死亡，総死亡の有意な予後予測因子であり，蛋白尿に高クレアチニン血症あるいは GFR 低下が合併した場合には死亡率が上昇する。

# The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population

F Irie<sup>1</sup>, H Iso<sup>2,5</sup>, T Sairenchi<sup>3</sup>, N Fukasawa<sup>3</sup>, K Yamagishi<sup>2</sup>, S Ikehara<sup>2</sup>, M Kanashiki<sup>4</sup>, Y Saito<sup>4</sup>, H Ota<sup>3</sup> and T Nose<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Health and Welfare, Ibaraki Prefectural Office, Mito, Ibaraki, Japan; <sup>2</sup>Department of Public Health Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan; <sup>3</sup>Ibaraki Health Plaza, Ibaraki Health Service Association, Mito, Ibaraki, Japan and <sup>4</sup>Ibaraki Health Service Association, Mito, Ibaraki, Japan

Proteinuria, high serum creatinine, and reduced glomerular filtration rate (GFR) have been associated with increased mortality from cardiovascular disease (CVD) and all causes. However, the combined effect of proteinuria with serum creatinine and GFR on CVD or all-cause mortality has not been well investigated. We conducted a 10-year prospective cohort study of 30 764 men and 60 668 women aged 40–79 years who participated in annual health checkups in 1993. The Cox proportional hazards model was used to estimate the relative risk (RR) after adjusting for age, smoking, and other cardiovascular risk factors. The multivariable RR (95% confidence interval (CI)) of CVD death for positive vs negative proteinuria was 1.38 (1.05–1.79) among men and 2.15 (1.64–2.81) among women. The respective RR for the highest vs lowest creatinine groups ( $\geq 1.3$  vs  $\leq 0.8$  mg/dl for men and  $\geq 1.1$  vs  $\leq 0.6$  mg/dl for women) was 1.56 (1.19–2.04) among men and 2.15 (1.58–2.93) among women. The respective RR for GFR  $< 60$  vs  $\geq 100$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was 1.65 (1.25–2.18) among men and 1.81 (1.39–2.36) among women. For individuals with proteinuria combined by hypercreatininemia or reduced GFR, the risk of CVD death was two-fold higher in men and 4–6-fold higher in women compared to those without proteinuria and with normal creatinine level or GFR. Similar associations were observed for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. Proteinuria, and hypercreatininemia or reduced GFR and their combination were significant predictors of CVD and all-cause mortality.

*Kidney International* (2006) **69**, 1264–1271. doi:10.1038/sj.ki.5000284; published online 22 February 2006

KEYWORDS: creatinine; proteinuria; glomerular filtration rate; cardiovascular disease; mortality; risk factors; follow-up study

Correspondence: H Iso, Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan.  
E-mail: fvgh5640@mb.infoweb.ne.jp

<sup>5</sup>Current address: Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka.

Received 28 August 2005; revised 15 November 2005; accepted 18 November 2005; published online 22 February 2006

Prospective studies in general populations of western countries have indicated that proteinuria<sup>1–5</sup> and high serum creatinine concentrations<sup>6,7</sup> were associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD) or all-cause mortality. Also, glomerular filtration rate (GFR) has shown to be a predictor for CVD events and CVD or all-cause mortality.<sup>5,8</sup>

In Asian populations, only a few studies have examined the predictive value of proteinuria, elevated serum creatinine, or reduced GFR for CVD events, and CVD or all-cause mortality.<sup>9</sup> Furthermore, these predictive values have been assessed separately and the combined effects of these factors have not been examined carefully. In the present study, we evaluated serum creatinine and proteinuria as predictors of mortality from CVD and all causes in a large prospective cohort study of Japanese population.

## RESULTS

During the 10-year follow-up, there were 7070 deaths (3933 for men and 3137 for women), comprising 985 deaths from stroke and 536 deaths from coronary heart disease, and 1994 deaths from all CVD.

Table 1 presents the mean age and age-adjusted means and proportions of selected risk factors at baseline, according to the presence of proteinuria and serum creatinine levels. The percentages of the study population with proteinuria were 3% in men and 2% in women. The percentages of the study population according to serum creatinine levels were as follows: in men 23% for creatinine  $\leq 0.8$  mg/dl; 31% for 0.9 mg/dl; 25% for 1.0 mg/dl; 12% for 1.1 mg/dl; 5% for 1.2 mg/dl; and 3% for  $\geq 1.3$  mg/dl; and in women 17% for  $\leq 0.6$  mg/dl; 37% for 0.7 mg/dl; 29% for 0.8 mg/dl; 11% for 0.9 mg/dl; 3% for 1.0 mg/dl; and 1% for  $\geq 1.1$  mg/dl. The percentages according to estimated GFR levels were as follows: in men 3% for GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 7% for 60–69; 21% for 70–79; 25% for 80–89; 21% for 90–99; 23% for  $\geq 100$ ; and in women 3% for GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 10% for 60–69; 23% for 70–79; 21% for 80–89; 25% for 90–99; 17% for  $\geq 100$ .

Men and women with proteinuria were 2–3 years older, and showed higher mean values of systolic and diastolic



blood pressure (BP), serum total cholesterol, body mass index, and the higher prevalence of current smoking and diabetes mellitus, and lower of high density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels than those without proteinuria.

Compared with persons in the lowest creatinine category, the mean age was 7-year older for men and 13-year older for women in the highest creatinine category. Serum creatinine levels were positively associated with systolic and diastolic BP levels, serum total cholesterol levels, and body mass index, and inversely associated with HDL-cholesterol levels. Serum creatinine levels were also positively associated with the proportions of antihypertensive medication use, current smokers, and diabetes mellitus for both men and women, and inversely associated with alcohol intake for men.

Table 2 presents the relative risks (RRs) of deaths from stroke, coronary heart disease, CVD, non-CVD, and all causes according to the presence of proteinuria and serum creatinine levels. Compared with persons without proteinuria, those with proteinuria had 1.8–2.9-fold higher age-adjusted risks of mortality from coronary heart disease, CVD, non-CVD, and all causes for both men and women, and from stroke for women. Except for stroke, these excess risks of mortality were statistically significant after further adjustment for cardiovascular risk factors.

The age-adjusted risk of mortality was 1.3–2.5-fold higher for stroke, CVD, and all causes among both men and women with the highest creatinine category than those with the lowest category. The age-adjusted risk of mortality from coronary heart disease was 1.9-fold higher for women. Further adjustment for cardiovascular risk factors and proteinuria attenuated these relations, but they remained statistically significant for stroke, CVD, and all-cause mortality in both sexes. We also found excess risks of mortality from CVD in the second highest creatinine category (1.0 mg/dl) for women. The association between serum creatinine and risk of mortality from non-CVD was generally weak, but the excess risk of mortality was found in the highest creatinine category for both men and women.

Table 3 presents the RRs of deaths from stroke, coronary heart disease, CVD, non-CVD, and all causes according to GFR levels. For both men and women, the age-adjusted risk of mortality was 1.3–2.1-fold higher for stroke, CVD, and all causes among persons with the lowest GFR category (<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) than those with the highest GFR category (≥100 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Further adjustment for cardiovascular risk factors and proteinuria attenuated these relations, but they remained statistically significant for stroke, CVD, and all-cause mortality in both sexes.

**Table 1 | Age-adjusted mean values or prevalence (%) of risk factors at baseline according to urinary protein and serum creatinine levels in men and women aged 40–79 years**

	Urinary protein		Serum creatinine, mg/dl (mmol/l)						P for trend
	–	+ or more	≤0.8 (71)	0.9 (80)	1.0 (89)	1.1 (97)	1.2 (106)	≥1.3 (115)	
<b>Men</b>									
No.	29492	926	7213	9630	7739	3822	1443	917	
Age (years)	60.5	62.7***	59.7	59.7	60.5***	62.2***	64.0***	67.1***	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	136.0	144.2***	136.1	136.4	136.1	136.2	137.5**	137.9**	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.8	84.8***	80.2	80.8***	81.0***	81.6***	82.4***	82.5***	<0.001
Antihypertensive medication use (%)	19.0	31.4***	15.9	17.7**	19.4***	22.3***	29.9***	37.8***	<0.001
Serum total cholesterol (mg/dl)	192.2	200.3***	188.6	191.4***	193.8***	195.8***	198.1***	198.1***	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dl)	52.0	50.6**	55.1	52.3***	51.1***	49.8***	48.0***	47.0***	<0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.3	24.2***	22.6	23.2***	23.5***	23.9***	24.3***	24.4***	<0.001
Current smoker (%)	51.2	55.7**	56.9	52.7***	49.1***	47.3***	43.7***	43.1***	<0.001
Alcohol (g/day)	22.0	23.8*	26.4	22.7***	20.5***	18.5***	16.6***	15.1***	<0.001
Diabetes (%)	8.3	18.4***	7.7	8.3	9.2***	9.3**	9.5*	12.8***	<0.001
	–	+ or more	≤0.6 (53)	0.7 (62)	0.8 (71)	0.9 (80)	1.0 (89)	≥1.1 (97)	P for Trend
<b>Women</b>									
No.	58942	1003	10554	22791	17893	6847	1707	876	
Age (years)	58.1	61.5***	55.2	56.7***	59.0***	61.9***	64.9***	68.0***	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	131.6	139.6***	131.3	131.6	131.8*	132.2***	132.4*	133.2**	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.6	82.0***	76.9	77.6***	78.0***	78.2***	78.2***	78.4***	<0.001
Antihypertensive medication use (%)	19.0	34.0***	15.0	16.8***	20.2***	24.5***	35.4***	40.5***	<0.001
Serum total cholesterol (mg/dl)	206.8	215.2***	203.0	206.3***	208.7***	209.8***	208.7***	206.4**	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dl)	56.4	55.0**	56.7	56.7	56.4	55.7***	54.9***	54.1***	<0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.6	24.8***	23.4	23.5***	23.6***	23.8***	24.1***	24.2***	<0.001
Current smoker (%)	4.8	6.9**	5.0	4.4*	5.0	5.2	6.1*	8.0***	<0.001
Alcohol (g/day)	1.3	1.0	1.2	1.3	1.3	1.2	1.0	1.3	0.20
Diabetes (%)	4.4	14.6***	4.0	4.2	4.7**	5.7***	6.9***	8.3***	<0.001

\*P < 0.05; \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001; difference from the lowest creatinine category, urinary protein negative category.

P for trend are for the multiple regression analysis of serum creatinine level adjusted for age.

HDL: high density lipoprotein.

Table 4 presents the RRs of death from CVD and all causes according to the combination of the presence of proteinuria with creatinine and GFR categories. Men and women with either proteinuria or hypercreatininemia had 1.3–2.4-fold higher age-adjusted risks of mortality from CVD and all causes. Men with both proteinuria and hypercreatininemia had 2.7–2.8-fold higher age-adjusted risks of mortality from CVD and all causes, while women with the same abnormality had 4.8–7.0-fold higher risks of mortality from CVD and all causes. These relations did not change substantially after adjustment for cardiovascular risk factors.

Men and women with either proteinuria or reduced GFR had 1.3–2.5-fold higher age-adjusted risks of mortality from CVD and all causes. Men with both proteinuria and reduced GFR had 2.6–2.8-fold higher age-adjusted risks of mortality from CVD and all causes, while women with the same abnormality had 3.3–5.0-fold higher risks of mortality from CVD and all causes. These relations did not change substantially after adjustment for cardiovascular risk factors. There were no significant interactions of proteinuria with creatinine or GFR category ( $P$  for interaction  $>0.10$ ).

The population attributable risk percent of proteinuria was 1.3% in men and 2.0% in women for CVD, and 1.8% in men and 1.4% in women for all causes. The population attributable risk percent of reduced GFR was 1.4% in men and 2.2% in women for CVD, and 1.1% in men and 1.5% in women for all causes.

## DISCUSSION

In this large prospective study of Japanese general populations, we found that proteinuria, high serum creatinine concentrations, and reduced GFR were associated with increased risk of mortality from CVD and all causes in both men and women. Previous studies have shown that the multivariable RRs of CVD and all-cause mortality for proteinuria ranged from 1.2 to 2.9.<sup>1–5</sup> The respective relative risks of CVD and all-cause mortality for hypercreatininemia or reduced GFR ranged from 1.3 to 1.7.<sup>5–8</sup> The magnitudes of those associations with proteinuria, elevated serum creatinine concentrations, and GFR in the present study were similar to those in previous studies. Furthermore, the present study showed that proteinuria was significantly associated with risk of deaths from coronary heart disease and that elevated serum creatinine or reduced GFR was an independent predictor for stroke mortality in both sexes.

The mechanisms for the associations of proteinuria and elevated serum creatinine with mortality warrant discussion. First, these abnormalities may be surrogate markers for generalized vascular damage as well as renal dysfunction, which raises risk of mortality from CVD as well as all causes. For example, albuminuria may be a marker of widespread vascular abnormalities, including those of the glomerular capillary wall.<sup>10</sup> Another explanation may be that renal dysfunction may enhance intermediate risk factors such as hypertension,<sup>11</sup> hyperhomocysteinemia,<sup>12,13</sup> and abnormalities of thrombogenic factors.<sup>14,15</sup>

A unique finding of the present study is that the combination of proteinuria with hypercreatininemia or reduced GFR was associated with a substantial increase in risk of mortality for both men and women, although a synergic effect of proteinuria on hypercreatininemia or reduced GFR was not observed. Recent prospective studies have shown that proteinuria is not only a risk factor of CVD but also a strong predictor of end-stage renal disease in general populations.<sup>16,17</sup> Individuals with proteinuria combined by hypercreatininemia or reduced GFR may be in a course of a rapid decline in renal function, compared with those without these disorders. Progressive renal dysfunction may aggravate intermediate risk factors mentioned above, leading to the increased risk of mortality.

Although the mechanisms linking these markers of kidney damage to the excess risk of death from CVD require further study, the public health implications of our results seem indisputable. Early detection and treatment of chronic kidney disease may reduce the social burden of cardiovascular disease. In 1998, the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease issued a report emphasizing the high risk of CVD in chronic kidney disease and recommended that patients with such diseases be considered in the 'highest risk group' for subsequent CVD events.<sup>18</sup> In 2003, the American Heart Association issued a statement that reinforced the recommendation of the National Kidney Foundation Task Force.<sup>19</sup>

Our study has several limitations. First, the subjects of this study were participants of a health checkup for residents with approximately 40% response rate. However, the potential selection bias may be small since the rate of all-cause mortality did not differ between the study subjects and the total Japanese population. The standard mortality ratio (SMR) of all-cause mortality among the study participants was 95 (95% confidence interval (CI): 86–103) for men and 100 (95% CI: 89–110) for women compared with the total Japanese population in 2000.<sup>20,21</sup> Second, we did not have the incidence data. We used the dates on the death certificates and did not examine the stroke subtypes. However, previous studies have shown that the diagnosis on death certificate with regard to stroke subtypes is valid due to the high use of Computed Tomography scan and magnetic resonance imaging in hospitals in Japan.<sup>22,23</sup> Third, the dipstick provides only a semiquantitative measurement of proteinuria. The dipstick is relatively insensitive and does not register as positive until total protein excretion is more than 300 mg/day. Additionally, GFR estimated from serum creatinine levels is not so accurate measure of renal function as actual GFR measurements by using inulin or <sup>125</sup>I-iothalamate. However, such a test is not feasible for general populations.

In conclusion, proteinuria, elevated serum creatinine and reduced GFR were significant predictors for CVD and all-cause mortality in the Japanese population and the combination of proteinuria with hypercreatininemia or reduced GFR was associated with a substantial increase in mortality.

**Table 2 | Relative risks and 95% confidence intervals of mortality relative to negative urinary protein and the lowest creatinine category in men and women aged 40–79 years**

	Urinary protein			Serum creatinine, mg/dl (mmol/l)										
	+ or more			0.9 (80)		1.0 (89)		1.1 (97)		1.2 (106)		≥1.3 (115)		
	–	RR	95% CI	≤0.8 (71)	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
<i>Men</i>														
Number at risk	29 492	926	7213	9630	7739	3822	1443	917						
<i>Stroke</i>														
No. of deaths	450	23	94	134	117	63	39	44						
Age-adjusted RR	1.00	1.42 (0.93–2.15)	1.00	1.00 (0.77–1.30)	0.98 (0.74–1.28)	0.91 (0.66–1.26)	1.28 (0.88–1.86)	1.86 (1.29–2.67)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.10 (0.71–1.68)	1.00	1.02 (0.78–1.33)	1.03 (0.78–1.35)	0.97 (0.70–1.35)	1.32 (0.90–1.94)	1.90 (1.30–2.77)						
<i>Coronary heart disease</i>														
No. of death	259	26	57	76	64	57	22	18						
Age-adjusted RR	1.00	2.90 (1.94–4.34)	1.00	0.96 (0.68–1.35)	0.94 (0.65–1.34)	1.51 (1.04–2.18)	1.37 (0.83–2.24)	1.54 (0.90–2.62)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.96 (1.29–2.97)	1.00	0.87 (0.62–1.23)	0.83 (0.58–1.19)	1.25 (0.84–1.82)	1.01 (0.61–1.67)	1.00 (0.57–1.73)						
<i>All cardiovascular disease</i>														
No. of deaths	923	61	196	265	236	157	80	82						
Age-adjusted RR	1.00	1.86 (1.44–2.41)	1.00	0.96 (0.79–1.15)	0.97 (0.80–1.17)	1.13 (0.92–1.40)	1.32 (1.02–1.72)	1.79 (1.38–2.32)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.38 (1.05–1.79)	1.00	0.95 (0.79–1.14)	0.97 (0.80–1.18)	1.12 (0.90–1.39)	1.24 (0.95–1.62)	1.56 (1.19–2.04)						
<i>Non-cardiovascular disease</i>														
No. of deaths	2701	162	705	824	701	368	149	170						
Age-adjusted RR	1.00	1.77 (1.51–2.07)	1.00	0.84 (0.76–0.93)	0.83 (0.75–0.92)	0.79 (0.69–0.89)	0.75 (0.63–0.89)	1.18 (0.99–1.39)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.64 (1.39–1.93)	1.00	0.88 (0.79–0.97)	0.88 (0.79–0.98)	0.85 (0.75–0.97)	0.81 (0.67–0.97)	1.19 (1.00–1.42)						
<i>All causes</i>														
No. of deaths	3624	223	901	1089	937	525	229	252						
Age-adjusted RR	1.00	1.79 (1.57–2.05)	1.00	0.87 (0.79–0.95)	0.86 (0.78–0.94)	0.87 (0.78–0.96)	0.88 (0.76–1.02)	1.32 (1.15–1.52)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.56 (1.36–1.80)	1.00	0.89 (0.82–0.98)	0.90 (0.82–0.99)	0.91 (0.82–1.02)	0.92 (0.79–1.06)	1.29 (1.11–1.49)						
	+ or more			0.7 (62)		0.8 (71)		0.9 (80)		1.0 (89)		≥1.1 (97)		
	–	RR	95% CI	≤0.6 (53)	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
<i>Women</i>														
Number at risk	58 942	1003	10 554	22 791	17 893	6847	1707	876						
<i>Stroke</i>														
No. of deaths	460	19	53	153	141	71	38	38						
Age-adjusted RR	1.00	1.79 (1.13–2.83)	1.00	1.13 (0.83–1.54)	1.03 (0.75–1.42)	1.01 (0.71–1.44)	1.61 (1.06–2.45)	2.53 (1.65–3.86)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.36 (0.85–2.17)	1.00	1.16 (0.85–1.59)	1.05 (0.76–1.44)	0.98 (0.68–1.40)	1.47 (0.96–2.25)	2.26 (1.47–3.47)						
<i>Coronary heart disease</i>														
No. of deaths	214	22	32	67	73	38	15	17						
Age-adjusted RR	1.00	4.54 (2.93–7.04)	1.00	0.82 (0.54–1.25)	0.89 (0.59–1.36)	0.91 (0.57–1.46)	1.08 (0.58–2.00)	1.94 (1.07–3.53)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	3.08 (1.95–4.87)	1.00	0.82 (0.54–1.26)	0.86 (0.56–1.31)	0.81 (0.50–1.31)	0.84 (0.45–1.57)	1.45 (0.79–2.68)						
<i>All cardiovascular disease</i>														
No. of deaths	889	59	102	288	289	148	77	74						
Age-adjusted RR	1.00	2.87 (2.20–3.73)	1.00	1.10 (0.88–1.38)	1.10 (0.87–1.37)	1.09 (0.84–1.40)	1.68 (1.24–2.26)	2.53 (1.87–3.43)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	2.15 (1.64–2.81)	1.00	1.13 (0.90–1.42)	1.10 (0.88–1.38)	1.04 (0.80–1.34)	1.49 (1.10–2.01)	2.15 (1.58–2.93)						
<i>Non-cardiovascular disease</i>														
No. of deaths	2035	76	314	695	634	302	103	111						
Age-adjusted RR	1.00	1.79 (1.42–2.25)	1.00	0.91 (0.80–1.04)	0.88 (0.77–1.01)	0.88 (0.75–1.03)	0.97 (0.78–1.22)	1.77 (1.42–2.20)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.59 (1.26–2.01)	1.00	0.93 (0.82–1.07)	0.90 (0.79–1.03)	0.89 (0.75–1.04)	0.95 (0.76–1.19)	1.61 (1.29–2.02)						
<i>All causes</i>														
No. of death	2924	135	416	983	923	450	180	185						
Age-adjusted RR	1.00	2.14 (1.80–2.55)	1.00	0.96 (0.85–1.07)	0.93 (0.83–1.05)	0.93 (0.81–1.07)	1.18 (0.98–1.40)	2.00 (1.67–2.38)						
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.00	1.79 (1.52–2.17)	1.00	0.98 (0.87–1.10)	0.95 (0.85–1.07)	0.92 (0.81–1.06)	1.11 (0.93–1.33)	1.78 (1.49–2.13)						

RR: relative risk; CI: confidence interval.

<sup>a</sup>Adjusted for age, hypertension category, cigarette smoking, alcohol intake, diabetes mellitus, sex-specific quintiles of serum total cholesterol level, serum HDL-cholesterol level and body mass index, and either serum creatinine or urinary protein.

**Table 3 | Relative risks and 95% confidence intervals of mortality relative to the highest GFR category in men and women aged 40–79 years**

	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )										
	<60		60–69		70–79		80–89		90–99		≥100
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	
<b>Men</b>											
Number at risk	824		2023		6540		7738		6557		7082
<i>Stroke</i>											
No. of deaths	44		68		127		126		42		84
Age-adjusted RR	1.93	(1.33–2.80)	1.15	(0.82–1.60)	0.95	(0.72–1.25)	1.05	(0.80–1.39)	1.02	(0.70–1.48)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.98	(1.34–2.92)	1.22	(0.87–1.71)	1.01	(0.76–1.34)	1.09	(0.82–1.44)	1.06	(0.73–1.54)	1.00
<i>Coronary heart disease</i>											
No. of deaths	18		46		80		57		43		50
Age-adjusted RR	1.68	(0.97–2.90)	1.71	(1.13–2.59)	1.15	(0.80–1.64)	0.88	(0.60–1.29)	1.45	(0.95–2.19)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.08	(0.61–1.89)	1.31	(0.85–2.00)	1.00	(0.69–1.43)	0.78	(0.53–1.14)	1.38	(0.91–2.10)	1.00
<i>All cardiovascular disease</i>											
No. of deaths	82		150		274		231		104		175
Age-adjusted RR	1.88	(1.44–2.46)	1.35	(1.07–1.69)	1.03	(0.85–1.25)	0.96	(0.79–1.17)	1.13	(0.88–1.45)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.65	(1.25–2.18)	1.29	(1.03–1.63)	1.04	(0.85–1.26)	0.95	(0.78–1.17)	1.15	(0.89–1.47)	1.00
<i>Non-cardiovascular disease</i>											
No. of deaths	165		288		741		713		353		657
Age-adjusted RR	1.17	(0.98–1.39)	0.81	(0.70–0.94)	0.81	(0.73–0.90)	0.84	(0.75–0.93)	0.91	(0.79–1.03)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.19	(1.00–1.43)	0.87	(0.75–1.01)	0.87	(0.78–0.97)	0.88	(0.79–0.98)	0.93	(0.82–1.07)	1.00
<i>All causes</i>											
No. of deaths	247		438		1015		944		457		832
Age-adjusted RR	1.33	(1.15–1.54)	0.94	(0.83–1.06)	0.86	(0.78–0.94)	0.86	(0.79–0.95)	0.95	(0.85–1.07)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.31	(1.12–1.52)	0.98	(0.86–1.10)	0.91	(0.82–1.00)	0.90	(0.82–0.99)	0.98	(0.87–1.10)	1.00
	<60		60–69		70–79		80–89		90–99		≥100
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	
<b>Women</b>											
Number at risk	2073		6167		13 921		12 664		15 289		10 554
<i>Stroke</i>											
No. of deaths	76		70		139		133		23		53
Age-adjusted RR	2.04	(1.42–2.92)	1.00	(0.69–1.43)	1.04	(0.76–1.43)	1.16	(0.84–1.60)	1.00	(0.60–1.68)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.85	(1.28–2.67)	0.97	(0.67–1.39)	1.05	(0.77–1.45)	1.20	(0.87–1.65)	1.00	(0.59–1.67)	1.00
<i>Coronary heart disease</i>											
No. of deaths	32		37		72		58		11		32
Age-adjusted RR	1.47	(0.89–2.43)	0.89	(0.55–1.43)	0.90	(0.59–1.37)	0.85	(0.55–1.31)	0.74	(0.36–1.52)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.13	(0.67–1.89)	0.79	(0.49–1.28)	0.87	(0.57–1.32)	0.86	(0.55–1.32)	0.72	(0.35–1.48)	1.00
<i>All cardiovascular disease</i>											
No. of deaths	150		146		286		253		41		102
Age-adjusted RR	2.08	(1.60–2.69)	1.07	(0.83–1.39)	1.11	(0.88–1.39)	1.14	(0.90–1.44)	0.94	(0.64–1.38)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.81	(1.39–2.36)	1.03	(0.79–1.33)	1.12	(0.89–1.40)	1.17	(0.93–1.48)	0.93	(0.63–1.36)	1.00
<i>Non-cardiovascular disease</i>											
No. of deaths	203		304		608		518		212		314
Age-adjusted RR	1.27	(1.06–1.52)	0.88	(0.75–1.04)	0.88	(0.77–1.01)	0.91	(0.79–1.04)	0.91	(0.76–1.10)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.21	(1.00–1.45)	0.89	(0.76–1.05)	0.91	(0.79–1.04)	0.93	(0.80–1.07)	0.93	(0.77–1.11)	1.00
<i>All causes</i>											
No. of deaths	353		450		894		771		253		416
Age-adjusted RR	1.51	(1.30–1.74)	0.93	(0.81–1.06)	0.94	(0.83–1.05)	0.96	(0.85–1.09)	0.95	(0.80–1.11)	1.00
Multivariable RR <sup>a</sup>	1.39	(1.20–1.62)	0.92	(0.80–1.06)	0.96	(0.85–1.08)	0.99	(0.87–1.11)	0.95	(0.81–1.12)	1.00

RR, relative risk; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate.

<sup>a</sup>Adjusted for age, hypertension category, cigarette smoking, alcohol intake, diabetes mellitus, sex-specific quintiles of serum total cholesterol level, serum HDL-cholesterol level and body mass index, and urinary protein.