

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための
大規模コホート共同研究

平成 17 年度～19 年度 総合研究報告書

主任研究者 上島 弘嗣

平成 20(2008)年 3 月

目 次

| | |
|--|----------|
| はじめに | 1 |
| I. 総合研究報告 | 2 |
| 上島 弘嗣 | |
| 1. 研究目的 | 4 |
| 2. 研究方法 | 4 |
| (1) 研究計画・方法 | 4 |
| (2) 研究班体制 | 6 |
| 3. 健康危険情報 | 7 |
| 4. 知的財産権の出願・登録状況 | 7 |
| 5. 共同研究としての成果 | 7 |
| (1) EPOCH-JAPAN 統合データベースの解析 | 9 |
| 上島 弘嗣、村上 義孝、岡村 智教、田中 太一郎 | |
| (2) JACC Study | 18 |
| 磯 博康、玉腰 暁子 | |
| (3) 大迫研究 | 24 |
| 今井 潤 | |
| (4) 滋賀国保コホート研究 | 30 |
| 岡村 智教 | |
| (5) 吹田コホート研究におけるメタボリックシンドロームの臨床像 | 33 |
| 岡山 明 | |
| (6) 久山町研究 | 54 |
| 清原 裕 | |
| (7) 放射線影響研究所成人健康調査コホート | 61 |
| 児玉 和紀 | |

| | |
|---|-----|
| (8) 端野・壮瞥町研究 | 68 |
| 齋藤 重幸 | |
| (9) 大崎国民健康保険加入者コホート研究 平成 17-19 年度研究成果および 大崎市民コホート研究ベースライン調査結果の概要 | 75 |
| 辻 一郎 | |
| (10) 富山職域コホートおよび小矢部コホートの概要と成果 | 79 |
| 中川 秀昭 | |
| (11) 疫学的知見の診療ガイドラインへの反映に向けて | 90 |
| 中山 健夫 | |
| (12) 滋賀県全 26 市町を対象とした健診・医療費突合解析 | 94 |
| 村上 義孝、岡村 智教、上島 弘嗣 | |
| | |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 112 |
| | |
| III. 研究成果の要約(和訳)(抜粋) | 130 |
| ※研究成果が多く別刷りをすべて添付することは困難なため、和訳した要約を 添付した。研究成果はすべて PubMed 等で検索閲覧可能である。 | |
| | |
| IV. 資料 | 178 |
| 班員・担当者一覧 | 179 |

はじめに

過去に公表された論文を元に、いわゆるメタアナリシスの手法を使って、データを統合し分析する方法は、特に臨床試験ではよく実施されてきた。しかし、この場合の欠点は、個人ごとのデータの収集ができないために、交絡要因の検討ができないことにある。そこで新たに生まれた手法が、個人ごとのデータを収集してコホート研究を統合する方法である。これが、個人単位のメタアナリシスであり、近年、このような形態の研究が増加しつつある。すでに収集されたデータをもとに、個人単位のメタアナリシスを行うため、データを統合するための作業が必要となるが、そのためには、緩やかな標準化を行い、分析に供することのできるデータベースを構築することがもっとも重要な点となる。しかし、これには、大変な労力と技術力が要求され、また関連するコホート研究に従事している多数の研究者の協力と理解が不可欠である。本共同研究班は、本邦の代表的なコホート研究のデータを収集し 13 コホート研究を統合した約 20 万人(200 万人年)に達する空前の規模のデータベースを構築することに成功した。そして本研究の最終年度には、実際に個人ベースのメタアナリシスを実施し、その事例として、性別、10 歳年齢区分別、10mmHg 刻みの収縮期血圧水準別に総死亡率を算出することができた。その結果として、40 歳代から 80 歳代に及ぶまで、血圧水準が上昇するほど総死亡率が高くなることを明瞭に示すことができた。また、肥満度の指標である Body Mass Index (BMI, kg/m²)別の死亡危険度の検討では、BMI 18.5 未満と 30.0 以上の総死亡危険度が高くなることを明らかにした。

さらに、本研究の第 2 年度には、滋賀県の全 26 市町村より 10 万人規模の健診成績を得てデータベースの作成を成し遂げた。そして、健診成績をベースライン成績として、その後の 5 年間における累積医療費データを、滋賀県国保連合会との連携により得ることができた。これにより、10 万人規模の健診成績からみた、その後の 5 年間の、わが国最大規模の医療費分析コホートを作成することができた。そして、この医療費コホートを用いて、わが国最初の、メタボリックシンドロームの構成要素の多少別の医療費総計を算出することができた。これは、次年度から、保険者によって特定検診、特定保健指導が被保険者に提供され、その後、実際に医療費分析が行われることになるが、その先行事例研究としての貴重な経験となった。

今回統合できた研究データベースの特徴は、既存の優れたコホートを統合したことと、滋賀県全市町村の健診成績と医療費を結合したデータより、医療費分析を行うことのできるコホートを作成できた点にある。今後の課題は、この貴重な大規模なコホート統合研究により、国民の健康増進に役立つ情報を発信することにある。この未曾有の貴重なデータベースが、今後より一層有効に活用されることを望んでいる。

平成 20 年 3 月末日

主任研究者 上島 弘嗣

I . 總 合 研 究 報 告

I. 総合研究報告

疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究

主任研究者 上島 弘嗣 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学・教授

研究要旨

健康診査など健康管理による生活習慣病の予防は、死亡率や要介護者数の減少、医療費の適正化に有効である。しかしながら、その理論的根拠となるコホート研究などによるエビデンスの蓄積には多大の労力と長い観察期間を有する。本研究は、長期間のコホート研究の実績を有する複数の集団を対象として、生活習慣病の危険因子の疾病の発症や死亡への関与を定量的に評価し、既存の健康診査項目の疾病発症や死亡予測要因としての有効性を評価する。本研究では、既存データから健診項目や問診項目の有効性を評価する「既存コホート共同研究」と、各集団を前向きに継続追跡する共同研究を同時に行う。前者の手法を用いて既存の健診項目等の有用性に関するエビデンスを迅速に提示することが可能である。さらに、本研究では分担研究者以外に広く研究協力者を募り、可能な限り大規模なデータを収集する。対象集団は、壮年期から高齢期の各年代を網羅し、健診時に実施される問診や一般検査と生活習慣病の関連を性・年齢別に解析することが可能である。また、過去の健診所見と医療費データをできるだけ大規模に収集し、循環器疾患の危険因子と医療費との関連を検討する。

本研究により、健診項目の医療費上昇を含むリスク評価指標としての意義を年代別に明らかにできるとともに、新たな問診項目や検査手法を導入する際の科学的な根拠を提示できる。

分担研究者

| | | |
|-------|------------------------------|------------|
| 磯 博康 | 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 | 教授 |
| 今井 潤 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野 | 教授 |
| 岡村 智教 | 国立循環器病センター 予防検診部 | 部長 |
| 岡山 明 | (財)結核予防会第一健康相談所 | 所長 |
| 清原 裕 | 九州大学大学院医学研究院環境医学 | 教授 |
| 児玉 和紀 | (財)放射線影響研究所 | 主席研究員 |
| 斎藤 重幸 | 札幌医科大学医学部内科学第二講座 | 講師 |
| 玉腰 暁子 | 愛知医科大学医学部公衆衛生学 | 准教授 |
| 辻 一郎 | 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 | 教授 |
| 中川 秀昭 | 金沢医科大学健康増進予防医学 | 教授 |
| 中山 健夫 | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 | 教授 |
| 村上 義孝 | 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 | 講師(平成19年度) |
| 大橋 靖雄 | 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野 | 教授(平成17年度) |

1. 研究目的

本邦の複数の地域・職域集団では、健診項目や生活習慣と生活習慣病の発症と死亡、医療費等との関連が検討されてきた。これらの集団では、循環器疾患、糖尿病、がんなどの生活習慣病の発症調査、死亡調査が行われており、一般的な検査項目に加えて様々な追加検査や生活習慣に関する問診（喫煙、飲酒、運動、睡眠、食生活）が行われてきた。本研究の特徴は、これら既存のデータベースを生かした「既存コホート共同研究」（個人の調査成績に基づいたメタアナリシス）を導入することにより、迅速に質の高い科学的根拠（エビデンス）を提示できることである。また、複数のコホートで前向き研究を継続実施することにより、「既存コホート共同研究」で得られたエビデンスの信頼性を更に高めると同時に、新たな健診項目に関する評価も可能である。前向き調査に際しては、各コホートの研究の独自性に配慮しながら、研究成果の社会一般への普及を図れるようにする。具体的には、地域や職域の全員を対象として実施すべき検査項目や問診、ハイリスクの人に絞って実施すべき検査内容を明らかにする。さらに、各コホートの公表済み論文をレビューし、生活習慣病関連の学会から公表されている診療ガイドラインの疫学部分との整合性を検討する。また、データベース化もすすめる。

これまで、地域・職域のコホート研究や循環器疾患基礎調査受診者等の追跡調査が行われてきたが、調査対象者数はそれぞれ数千人～1万人程度であり、壮年期から高齢期にかけての世代別の分析や生活習慣の影響に関する詳細な検討は困難であった。本研究は、過去に相当の研究実績を有する全国の複数の集団を対象とした大規模コホート統合研究であり、既存コホート共同研究により、直ちに質の高いエビデンスを提示することが可能である。さらに、通常の健診項目に加えて、詳細な生活習慣に関する問診や新しい危険因子の調査を既に実施済み、または新たに実施することも容易であるため、生活習慣病や医療費上昇の様々な危険因子を年代別に分析することが可能となる。

本研究で得られたエビデンスは、国民の生活習慣病の予防のための行動目標の設定、医療費の適正化に寄与することができる。また、新たな問診項目や検査項目を導入する際の科学的な根拠となる。得られたデータは国民の共有財産として公的機関に保管し、今後のエビデンスの構築に継続的に利用できる体制を整備する。

2. 研究方法

(1) 研究計画・方法

本邦において質の高いコホート研究、介入研究を継続実施してきた集団を対象として、生活習慣病の発症・死亡、一部の地域では医療費と関連する要因を定量的に評価し、既存の健診項目や問診内容等の有用性を評価する。また、必要に応じて新しい危

陰因子の意義についても検討し、国民全体の健康増進に有用な疾病予防サービスの構築に寄与する。本研究は以下の3つの柱で構成される。1) 既存コホート共同研究(約19万人):各コホートの既存データを個人の調査成績を基に統合し、健診項目や喫煙、飲酒と生活習慣病による死亡、発症との関連を検討する。各コホートの無記名化データを中央事務局(滋賀医大)へ集積し、死亡や発症の情報は元の診療カルテや人口動態統計へ復元不可能な形でコード化して解析に使用される。高度な標準化がなされていない欠点はあるが、迅速に結果を出すことが可能である。本研究では、主任研究者、分担研究者に加えて、質の高いコホート研究を実施している研究者等から広く研究協力を募り、可能な限り大きなデータベースを用いてエビデンスの構築に努める。2) 現存コホートの継続研究(前向きコホート共同研究):各研究の独立性を維持しながらコホートの追跡を継続するとともに、共通の健診項目や新しいエンドポイントを導入し継続性のある前向き追跡を実施する。これにより、新たな問診項目、検査項目の妥当性について科学的な評価を行うことができる。3) 健診・医療費突合分析:既存コホート研究の一部として、医療費をエンドポイントとした研究を実施する。今までコホート研究の対象ではない一般地域や職域を対象として、レトロスペクティブデザインで健診と医療費の関連を明らかにする。

平成17年度

1) 各コホート研究から無記名化された個人データを入手し、それらをまとめたデータベースを構築する(約10万人)。2) 統合されたデータベースを用いて検査項目や生活習慣(血圧、血液生化学検査、喫煙、飲酒)と死亡、医療費との関連を検討する。3) 各コホートから公表されている文献をレビューする。

平成18年度

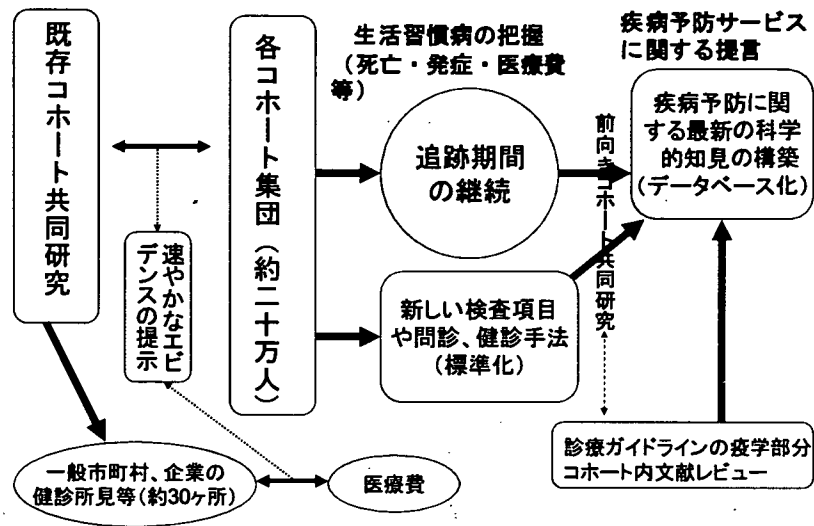
1) 前向きコホート共同研究:各コホートの追跡期間を延長し、共通調査項目と生活習慣病の発症や死亡、医療費等との関連を検討する。新しい検査項目や問診等の有効性を科学的に評価する。2) 既存コホート共同研究:新たなコホート集団を統合して(合計約20万人、200万人年)データベースを拡充し解析を進める。3) 既存コホート研究の一部として、医療費をエンドポイントとした研究を発展させる。一般地域や職域を対象として、「後ろ向き前向き」デザインで健診と医療費の関連を明らかし3~4万人でデータを集める。

平成19年度

1) 前年度に引き続き滋賀県下26市町の健診データ、医療費データを収集し、それらを突合し医療費をエンドポイントとした新たな6-7万人規模の統合データベースを構築・分析する。2) 現存コホート継続研究:更に追跡期間を延長し健診項目等と生活習慣病や医療費との関連を明らかにし、わが国のエビデンスの創出に努める。3) 研究班の成果を総括し、疾病予防や医療費適正化のための科学的な方法論を提示する。4) 将来の追加解析が可能なように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデー

データベースの保管体制を整備する。5) 研究班の成果を広く国民に広報し医療制度改革の推進根拠の一助とする。本研究は、循環器疾患の予防に関する科学的な根拠を提供し、将来の疾病予防サービスの構築に寄与が可能である。

図：研究の概要と期待される成果



(倫理面への配慮)

本研究の実施については、一般集団での医療費解析も含めて滋賀医科大学倫理委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」が適用される。継続中のコホート研究については、研究開始時の被検者との取り決めを遵守し、新たな調査を実施する際は対象者から同意を得る。すべてのデータはID番号で処理し、中央事務局に個人情報収集しない。

(2) 研究班体制

- 1) 研究の総括、コホートのデータベースの構築・解析、地域・職域の健康保険データの収集と解析：中央事務局（滋賀医科大学）：岡村智教（総務）、村上義孝（解析）
- 2) コホート：滋賀県国保・NIPPON DATA80・NIPPON DATA90・（上島弘嗣・岡村智教・岡山明）、JACC（磯博康・玉腰暁子）、大迫（今井潤）、吹田（岡山明・岡村智教）、久山町（清原裕）、放射線影響研究所成人健康調査（児玉和紀）、端野・壮瞥（斎藤重幸）、大崎国保（辻一郎）、小矢部・YKK（中川秀昭）
- 3) 高血圧、動脈硬化、メタボリック症候群等のガイドラインの疫学部分のレビュー、研究論文のレビューとデータベース化
中山健夫

4) 地域集団における健診・医療費突合データの収集

岡村智教、村上義孝

5) 研究協力者のコホート

奈良県内二市町（斉藤功）、愛媛県関前村・野村町（田原康玄）、新潟県津南町・関川村（田辺直仁）、大阪府守口市（辻久子）、一企業体（日高秀樹）、茨城県（泉陽子・入江ふじこ・西連地利己）

3. 健康危険情報

該当なし

4. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

5. 共同研究としての成果

共同研究としての成果は、1. 既存コホート統合データベースの解析、2. 現存コホートの継続研究、3. 地域集団における健診・医療費突合分析の3つである。

1. 既存コホート統合データベースの解析では、既存13コホートの統合データを用い本格的な解析(Pooled analysis)を実施した。統合データベースは総死亡をエンドポイントとした約20万人、平均追跡期間約10年の個人レベルの統合データであり、循環器疾患危険因子である血圧、肥満、喫煙と総死亡への影響の3つのテーマで解析を実施した。統計モデルとして性・年齢階級別にポワソン回帰を実施し、収縮期血圧、総コレステロール、肥満度、飲酒およびコホートの影響を調整した総死亡率・ハザード比を推定した。収縮期血圧と総死亡率では、各年齢カテゴリでベースライン時の血圧が上昇するに従い、死亡率が増加する傾向が伺え、40、50歳代の壮年期での血圧上昇の相対的影響が男女ともに顕著であることを示した。このような性別・年代別の同じ血圧レベルの総死亡率の絶対リスクの比較を詳細に示した学術研究結果は本邦になく、本成果が提示した科学的貢献は大きい。肥満度(Body Mass Index(BMI))と総死亡の影響では、BMIのカテゴリを18.5未満から30.0以上の範囲で10に分割し、参照カテゴリを24.0-24.9に設定したもとのハザード比を推定した。その結果18.5未満の人々で死亡リスクが特に高いとともに、肥満群である30.0以上の人々でのリスク増加傾向があるという結果が得られた。本結果は中国、韓国の研究成果と同傾向であり、本邦からもアジア人における肥満と死亡に関する科学的根拠(エビデンス)の創出と発信ができた点での貢献は大である (Am J Epidemiol 2007; 165: S17)。

2. 現存コホートの継続研究では、各コホートでの追跡の継続と統合解析プロジェクトに参加した分担研究者の研究成果の創出が多数行われ(欧文学術雑誌として公表済み50編超)、わが国の科学的根拠(エビデンス)として発信された。

3. 地域集団における健診・医療費突合分析では、滋賀県下 26 市町を対象に、住民健診データ(健診データ)を滋賀県国民健康保険団体連合会(以下、滋賀国保連合会)の医療費データ(国保データ)を突合しデータベースを生成するとともに、肥満・高血圧などの危険因子と医療費との関連を検討した。解析対象者は健診データ・国保データの双方が確認された 40 歳から 75 歳未満の人(44,321 人)である。対象者の 1 年あたりの平均医療費(入院、入院外、入院外+保険調剤費、医療費総額)を、5 年間の医療費の総計を対象者の国保加入期間で除して求めた。結果として、肥満、高血圧、高血糖では危険因子ありの方がなしに比べ、医療費が高い傾向がある一方、コレステロール以外の血清脂質異常、高コレステロール、喫煙では顕著な差が見られなかった。肥満および危険因子集積の医療費への影響については、肥満の有無にかかわらず危険因子の集積にともない医療費が増加する傾向が見られた。年齢構成の影響が未調整であり更なる検討が必要ではあるが、危険因子の医療費への影響を示した点で意義は大きい。

(1) EPOCH-JAPAN 統合データベースの解析

| | | | |
|-------|----------------------|----|-------|
| 主任研究者 | 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 | 教授 | 上島弘嗣 |
| 分担研究者 | 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 | 講師 | 村上義孝 |
| 分担研究者 | 国立循環器病センター予防健診部 | 部長 | 岡村智教 |
| 研究協力者 | 山梨大学医学部社会医学講座 | 助教 | 田中太一郎 |

A. 研究目的

本研究の目的は、既に存在する健診検査項目をもつ個々のコホート研究データを、個人レベルデータとして統合しデータベースを作成するとともに、個別コホート研究では対応できない男女・年齢階級別の詳細な解析結果を提示することである。本研究による結果はわが国の公衆衛生施策推進に必要な基本資料であり、その提供を通じて日本の公衆衛生に貢献することを目的とするものである。

昨年度は健康診査や保健指導の有効性評価などを目的とした包括的なデータベースを構築し、解析に伴う方法論の整理および予備的検討を行った。統合対象のコホート研究として十分な研究実績があり、血液検査等実測による検診項目の測定がなされており、観察期間が10年以上のコホートを組織し、その結果として総死亡をエンドポイントとした対象人数：約19万人、総観察人年：200万人年の大規模統合データベースが完成した。この統合データベース構築・解析を実行するプロジェクトをEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Study)と命名し、本プロジェクトを通じてわが国のエビデンス(科学的根拠)の創出を推進することとなった。

本年度は上記の既存13コホートの統合データを用い、本格的な解析(Pooled analysis)を実施した。総死亡をエンドポイントとした約19万人、平均追跡期間約10年の個人レベルの統合データに対し、循環器疾患危険因子である血圧、肥満と総死亡への影響の2つのテーマで解析を実施したので報告する。

B. 研究方法

統合対象のコホート研究として十分な研究実績があり、血液検査等実測による検診項目の測定がなされており、観察期間が10年以上のコホートを組織した結果、図1に示すように、地域コホート10、全国規模のコホート3を含む13コホートがEPOCH-JAPANの対象コホートとなった。この13コホートのデータを統合することにより、表1に示す対象者数188,321人、総死亡者数は18,479人の統合データベースが完成した。統合データベースの解析に際しては、絶対リスクである総死亡率ならびに相対リスクの死亡率比(ハザード比)の双方が算出可能なポワソン回帰を統計モデルとして採用した。ポワソン回帰は、性・年齢階級別を実施し、収縮期血圧、総コレステ

ロール、肥満度、飲酒およびコホートの影響を調整した総死亡率・ハザード比を推定した。以下に収縮期血圧と総死亡の関連を検討した際、採用した統計モデルを示す。

$$\log(IR_{sex,age}) = \sum_{i=1}^{16} \beta_i SBP_i + \sum_{i=1}^2 \beta_{smoke} Smoke_i + \sum_{i=1}^2 \beta_{drink} Drink_i + \beta_{BMI} BMI + \sum_{i=1}^{12} \beta_{Cohort} Cohort_i$$

$IR_{sex,age}$: 性・年齢階級別死亡率, $Smoke_i$: 喫煙カテゴリ,

SBP_i : 収縮期血圧のカテゴリ $Drink_i$: 飲酒カテゴリ

BMI : BMI, $Cohort_i$: コホートの影響, β : パラメータ

なお、血圧と総死亡の関連検討の際は、血圧カテゴリを収縮期血圧については 6 カテゴリ(120mmHg 未満、120mmHg 以上 130mmHg 未満、130mmHg 以上 140mmHg 未満、140mmHg 以上 150mmHg 未満、150mmHg 以上 160mmHg 未満、160mmHg 以上)、拡張期血圧については 5 カテゴリ(70mmHg 未満、70mmHg 以上 80mmHg 未満、80mmHg 以上 90mmHg 未満、90mmHg 以上 100mmHg 未満、100mmHg 以上)とし、BMI を連続量として調整した。BMI と総死亡の関連検討では、BMI を 5 カテゴリ(18.5 未満、18.5 以上 22.0 未満、22.0 以上 25.0 未満、25 以上 30 未満、30 以上)に分類して総死亡率の性・年齢階級別パターンを検討した後、10 カテゴリ(18.5 未満、18.5 以上 20.0 未満、20.0 以上 21.0 未満、21.0 以上 22.0 未満、22.0 以上 23.0 未満、23.0 以上 24.0 未満、24.0 以上 25.0 未満、25.0 以上 27.0 未満、27.0 以上 30.0 未満、30.0 以上)に分類した詳細検討を実施した。

C. 研究結果

C-1. 血圧と総死亡との関連

統合データベースによる血圧と総死亡率との関連について片対数グラフに示したものを収縮期血圧については図 2 に、拡張期血圧については図 3 に示す。総死亡率については血圧レベルの上昇とともに死亡率が上昇する傾向が、全ての年齢階級(40、50、60、70、80 歳代)で共通してみられた。40、50 歳代の死亡率は他の高齢カテゴリに比し顕著に死亡率が低いものの、血圧カテゴリ上昇にともなう死亡率上昇の傾向は強く、40 歳代壮年期における血圧管理の重要性が示唆された。この血圧カテゴリ上昇にともなう総死亡率の増加は男女ともに共通であった。図 4 に血圧を連続量として統計モデルに投入した際のハザード比(血圧 10mmHg 上昇あたり)を示す。収縮期血圧、拡張期血圧ともに全ての年齢カテゴリで、血圧上昇にともなう総死亡リスクは有意に高い傾向を示し、その大きさは 40 歳代、50 歳代で顕著であった。特に男性においては収縮期血圧 10mmHg あたり約 1.4 という大きなハザード比が観察された。図 5 に JNC7 分類に基づいた血圧分類と総死亡リスク上昇の関連を男女別に示した。JNC7 の分類において

も血圧カテゴリ上昇にともなう総死亡リスクの増加が観察され、それは40,50歳代で男女とも顕著であった。また個別のコホート研究では観察が難しかった pre-hypertension のカテゴリにおいてもリスク上昇が観察された。図6に図5で算出された JNC7 分類に基づいた総死亡ハザード比による集団寄与危険割合(Population attributable fraction)を示す。これらは JNC7 分類の正常群(Normal)を基準にして算出したものであるが、男性においては40歳代で約30%と高い値を示し、年齢階級が上昇するにしたがって小さくなる傾向であった。女性については40歳代を除けば、男性と同様の傾向を示した。

C-2. BMI と総死亡との関連

図7に BMI と総死亡率の関連を、交絡因子を調整したもとで性別・年齢階級別に比較した。5カテゴリの間で比較すると、いずれの年齢階級でも BMI が18.5未満と30以上で総死亡リスクの高い傾向がみられ、その傾向は男女で共通であった。この図7の傾向をふまえ BMI カテゴリを10に細分割し男女別に検討した結果を図8に示す。男女ともやせ(18.5未満)、肥満(30以上)で有意なリスク上昇をみとめた。そのため男女を統合した結果も合わせて示した。因果の逆転(reverse causation)とよばれる、コホートエントリ時に前疾患状態である対象が混在することによるバイアスに対処するため、エントリ時から5年以内の追跡に限定した場合、エントリ後5年以降を対象とした場合の2パターンにデータを分割し、解析を実施した。その結果、エントリ時から5年間に限定した場合 BMI が減少するに従って総死亡リスクが上昇する傾向がみられる一方、エントリ後5年以降では図8の解析結果と同様、男女ともやせ(18.5未満)、肥満(30以上)で有意なリスク上昇をみとめた。

D. 考察

血圧と総死亡率の検討では、各年齢カテゴリでベースライン時の血圧が上昇するに従い死亡率が増加する傾向が伺え、40、50歳代の壮年期での血圧上昇の相対的影響が顕著であることが男女ともに示された。本研究は性別・年代別の同じ血圧レベルの総死亡率の絶対リスクの比較を詳細に示すことを目的としているが、このような学術研究結果は本邦になく、本成果が提示した科学的貢献は大きい。肥満度(Body Mass Index(BMI))と総死亡の影響の影響については、BMI のカテゴリを18.5未満から30.0以上の範囲で10に分割し、参照カテゴリを24.0-24.9に設定したもとのハザード比を推定した。その結果18.5未満の人々で死亡リスクが特に高いとともに、肥満群である30.0以上の人々でのリスク増加傾向があるという結果が得られた。本結果は中国、韓国の研究成果と同傾向であり、本邦からもアジア人における肥満と死亡に関する科学的根拠(エビデンス)の創出と発信ができた点での貢献は大である (Am J Epidemiol 2007; 165: S17)。現在、他の危険因子と総死亡の要因についても作業を進めているが、本共同研究の目的である、日本人健常集団における男女・年齢階級別の詳細検討とい

う枠組みの中で、様々な科学的根拠が創出されることが期待される。

本年度も含めた3年間で、わが国のコホート研究に基づく巨大な総死亡データベースを作成し、循環器疾患の危険因子との関連を詳細に検討した意義は大きい。19万人（追跡人年約200万）の本邦の実測データ（検査所見）を有するとともに10年の追跡期間を伴っており、総死亡をエンドポイントにもつ統合データベースとしては空前の規模となり、科学研究としての成果および公衆衛生施策の基盤としての価値は顕著である。統合データベースの構築に関する方法論および解析法の開発によって、臨床研究データなど他分野への応用（データベース化）の可能性の端緒を開いた点での科学的貢献は大きい。今後の発展として、20万人規模の総死亡データベースの解析を更に進めるとともに、循環器疾患死亡・発症にエンドポイントを拡充した、生活習慣病発症予防データベース（仮称）の構築に向けて、データ収集、整理と統合、更には解析方法論の開発を含めた解析を進めていく必要がある。また、今回取り扱った統合データベースを長期的に管理する原則と指針が今後必要になると思われる。公衆衛生施策の立案に不可欠な、将来的な追加解析が可能のように、厳格な保守管理が可能でかつ情報公開性を保てるデータベースの保管体制を整備していきたい。

E. 結論

健診検査項目をもつ個々のコホート研究のデータを個人レベルデータとして統合し対象者数19万人の統合データベースを完成した。血圧・肥満に関して、男女・年齢階級別の詳細な解析を行い、わが国の公衆衛生施策推進に生かせる基本資料を提示した。

F. 健康危険情報

総括研究報告にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

村上義孝. 若年者から高齢者にいたる血圧水準の死亡率への影響. 日本循環器病予防学会誌, 2007;42;39. 第43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(大津).

Murakami Y, Okamura T, Ueshima H and Evidence for cardiovascular prevention from observational cohort in Japan (EPOCH-JAPAN) study research group. Relation between body mass index and total mortality in Japan. Pooling project of 190,000 Japanese participants from cohort studies (EPOCH-JAPAN). Society for epidemiologic research 40th annual meeting, Boston. American Journal of Epidemiology 165; 11: S17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 EPOCH-JAPANの参加コホート

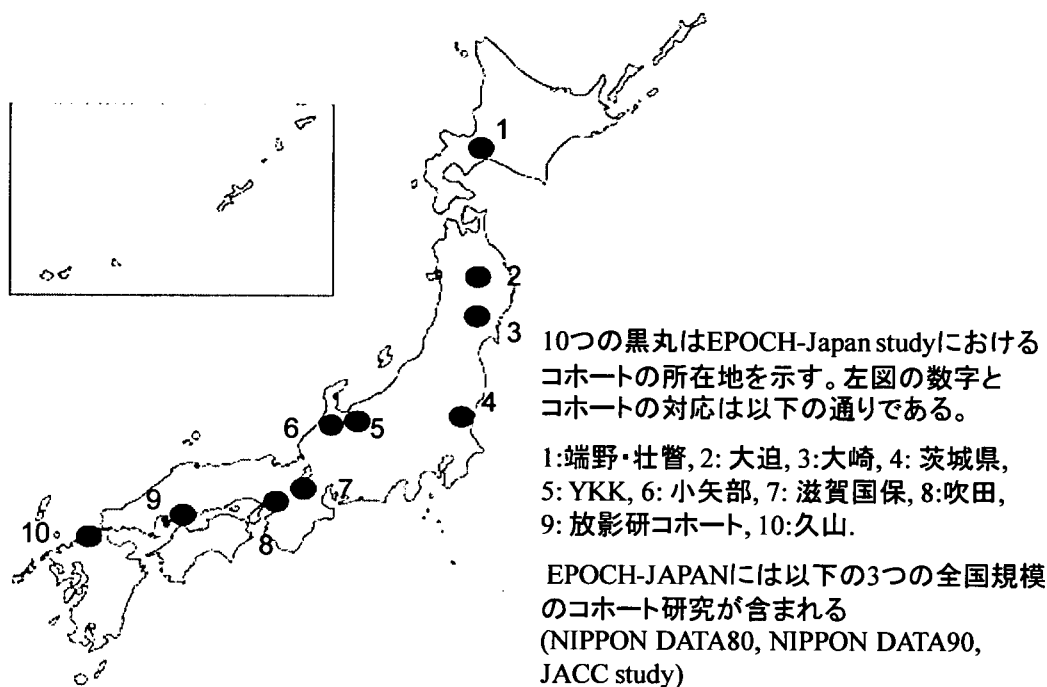


表1 EPOCH-JAPANの対象者数

| コホート | 男性 | | 女性 | |
|---------------|--------|--------|---------|-------|
| | 対象者数 | 総死亡 | 対象者数 | 総死亡 |
| 端野・牡警 | 845 | 132 | 971 | 85 |
| 大崎 | 6,918 | 548 | 9,343 | 302 |
| 大迫 | 1,122 | 268 | 1,682 | 202 |
| 小矢部 | 1,509 | 277 | 3,208 | 266 |
| YKK | 3,178 | 73 | 1,724 | 18 |
| 滋賀国保 | 1,939 | 150 | 2,596 | 65 |
| 吹田 | 2,342 | 170 | 2,624 | 85 |
| 放影研 | 1,509 | 696 | 3,125 | 1,158 |
| 久山町 | 1,113 | 188 | 1,521 | 149 |
| JACC | 11,044 | 1,434 | 19,221 | 1,029 |
| NIPPON DATA80 | 3,161 | 1,055 | 4,020 | 891 |
| NIPPON DATA90 | 2,796 | 438 | 3,755 | 348 |
| 茨城県 | 33,137 | 4,689 | 63,918 | 3,763 |
| 合計 | 70,613 | 10,118 | 117,708 | 8,361 |

図2 年齢別にみた収縮期血圧と交絡調整死亡率

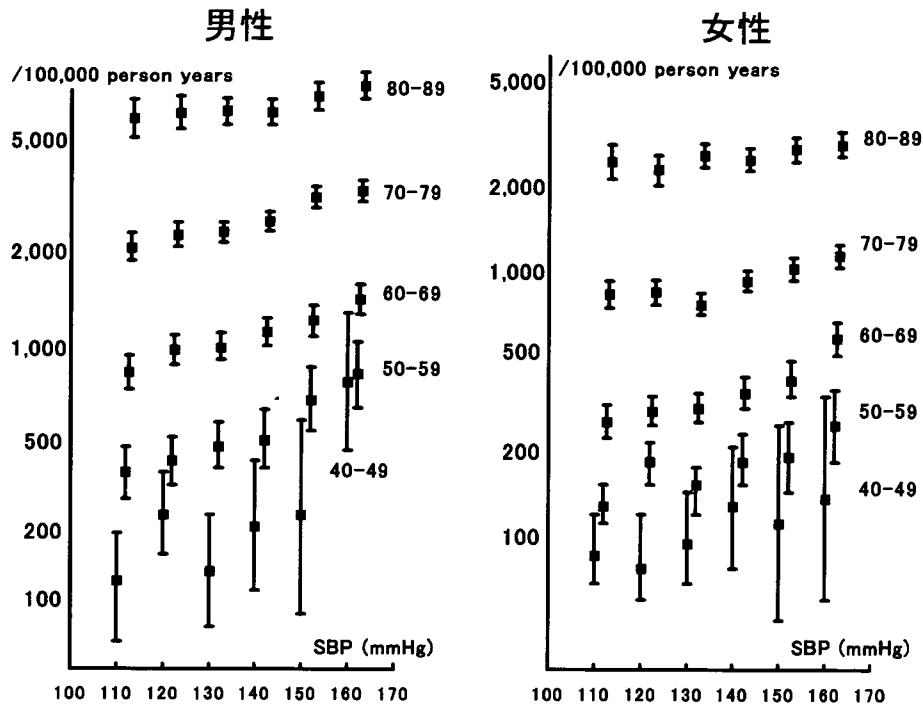


図3 年齢別にみた拡張期血圧と交絡調整死亡率

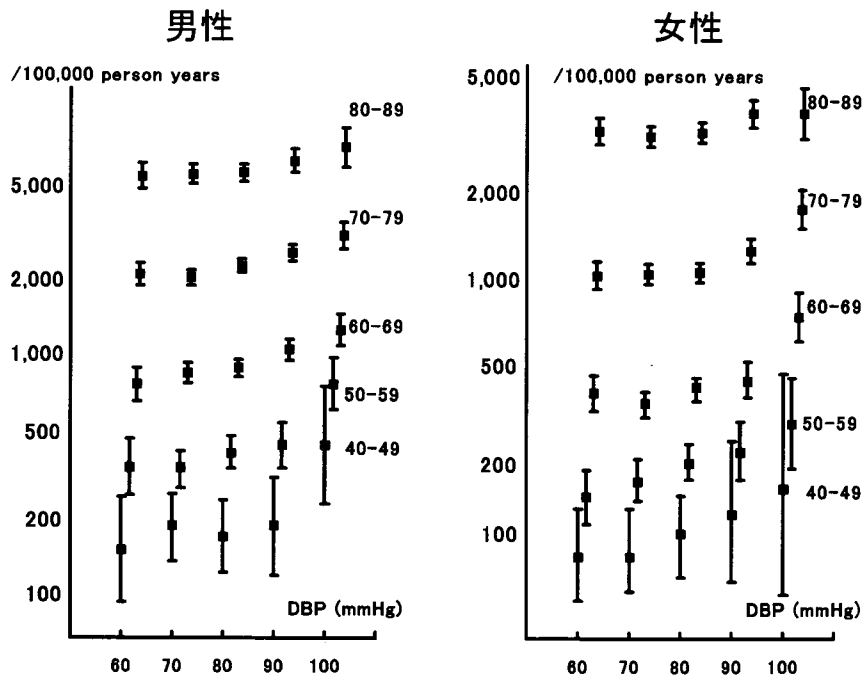


図4 血圧10 mmHg上昇と総死亡ハザード比

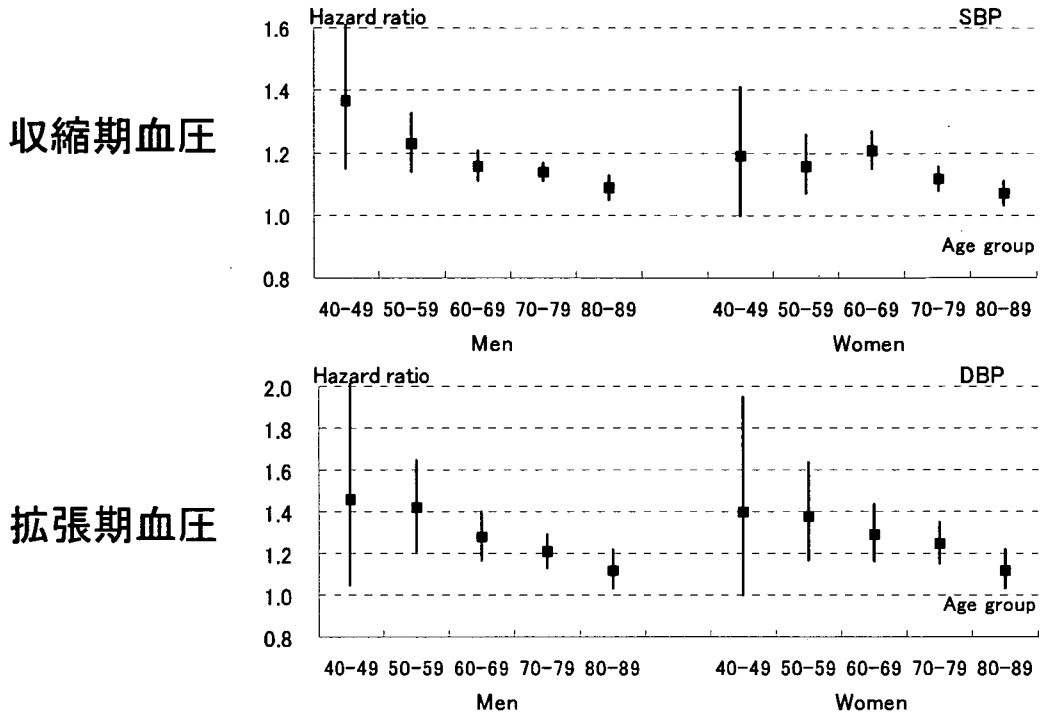


図5 JNC7の血圧分類と総死亡ハザード比

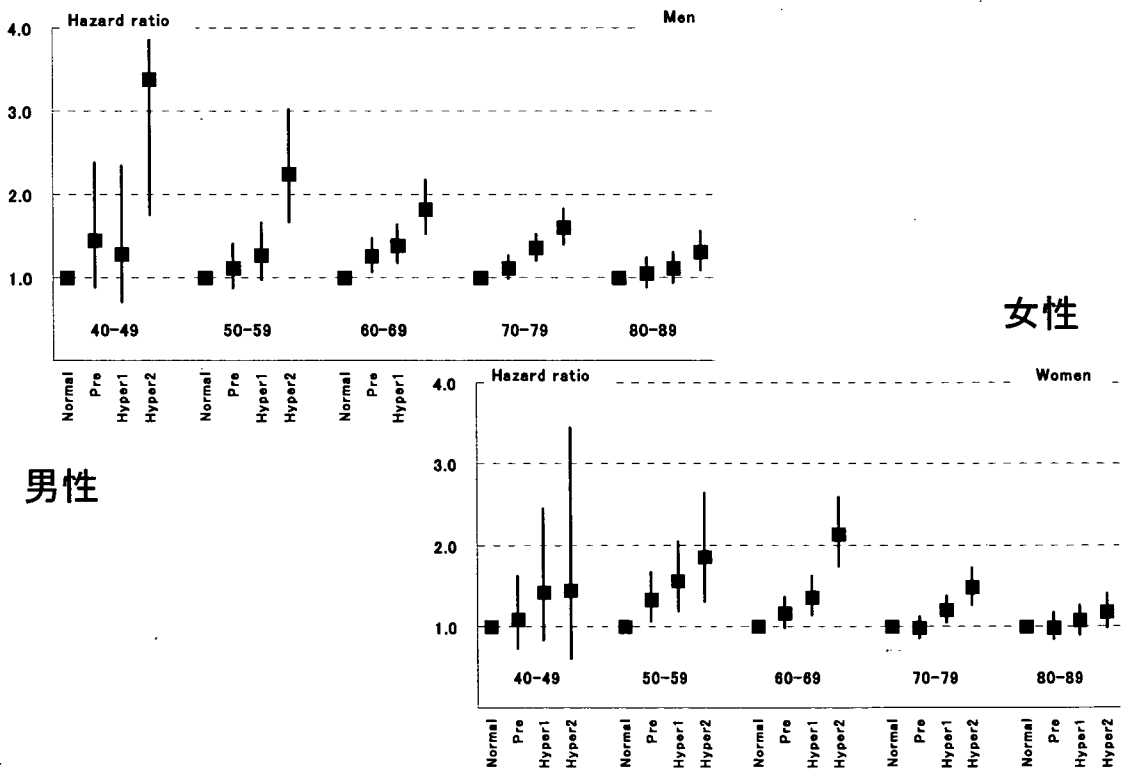
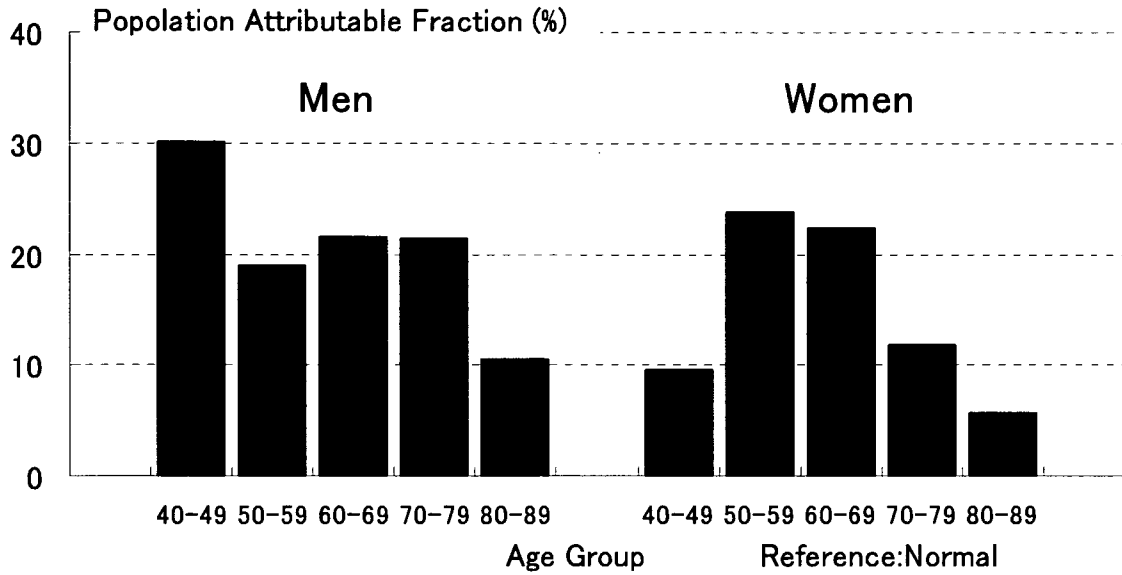
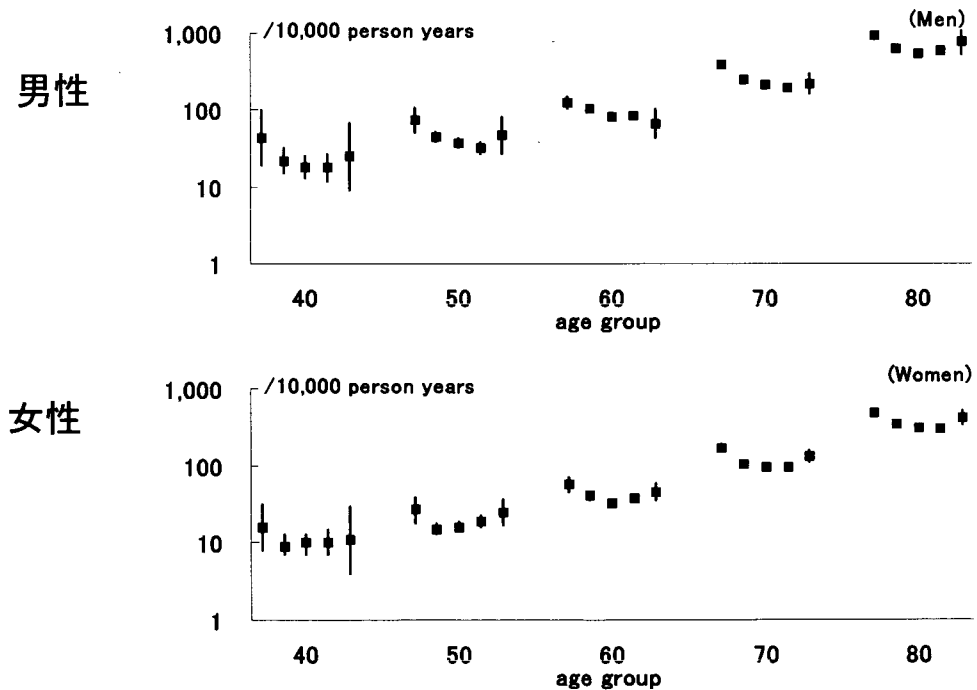


図6 集団寄与危険割合(JNC7正常を参照群)
(Population attributable fraction)



2007年5月25日 日本循環器管理研究協議会(大津)

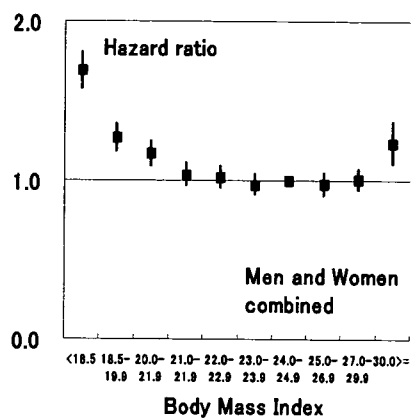
図7 年齢別にみたBMIと交絡調整死亡率



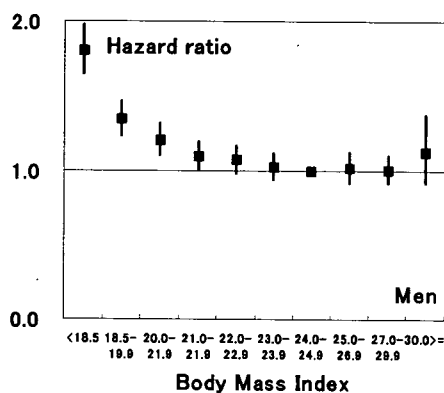
2007年6月 Society for Epidemiologic Research (Boston), 2007年10月日本公衆衛生学会総会(松山)

男女を統合

図8 BMIと総死亡ハザード比



男性



女性

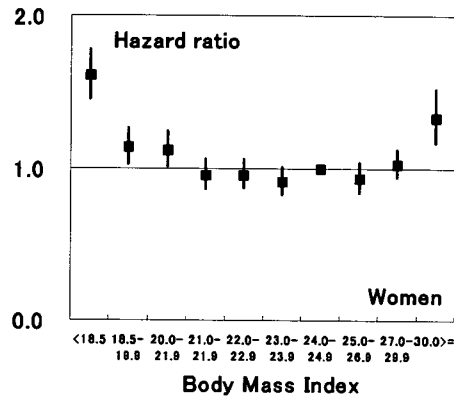
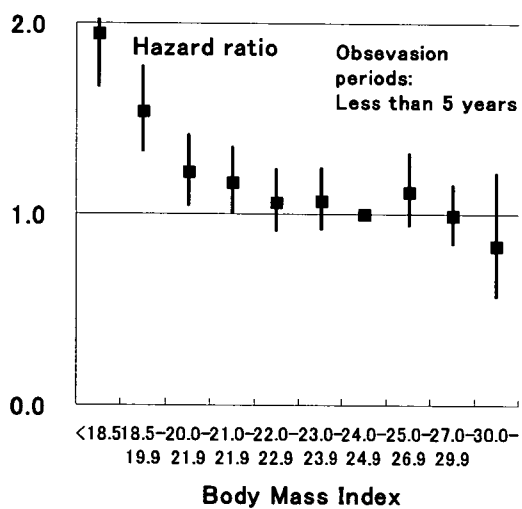


図9 エントリ5年間に限定/削除した解析

エントリから5年まで



エントリ後5年以降

