

付録

循環器死亡統合データベースの調査項目の要約 (その3 対象者数、追跡期間)

男性	収縮期血圧 (mmHg)						収縮期血圧 (mmHg)					
	平均	SD	最小	最大	N	欠損	平均	SD	最小	最大	N	欠損
端野・壮瞥	131	19	88	210	906	2	131	19	88	210	906	2
大崎	133	17	74	214	6918	0	133	17	74	214	6918	0
大迫	134	17	92	220	1269	0	134	17	92	220	1269	0
小矢部	131	20	82	214	1624	0	131	20	82	214	1624	0
YKK	121	14	76	192	4300	1	121	14	76	192	4300	1
RERF(放影研)	135	22	80	230	1520	1	135	22	80	230	1520	1
久山町	135	20	85	228	1162	0	135	20	85	228	1162	0
JACC	135	19	80	230	11600	0	135	19	80	230	11600	0
NIPPON DATA80	139	21	80	242	4244	0	139	21	80	242	4244	0
NIPPON DATA90	138	20	84	270	3397	45	138	20	84	270	3397	45
男性計	133	19	74	270	36940	49	133	19	74	270	36940	49

女性	収縮期血圧 (mmHg)						収縮期血圧 (mmHg)					
	平均	SD	最小	最大	N	欠損	平均	SD	最小	最大	N	欠損
端野・壮瞥	132	20	90	220	1081	0	132	20	90	220	1081	0
大崎	130	18	76	240	9313	31	130	18	76	240	9313	31
大迫	128	17	84	224	1901	4	128	17	84	224	1901	4
小矢部	125	20	78	216	3573	0	125	20	78	216	3573	0
YKK	114	14	74	190	2657	0	114	14	74	190	2657	0
RERF(放影研)	135	23	84	240	3148	1	135	23	84	240	3148	1
久山町	133	22	80	245	1574	0	133	22	80	245	1574	0
JACC	131	19	72	232	20102	0	131	19	72	232	20102	0
NIPPON DATA80	134	22	80	264	5394	0	134	22	80	264	5394	0
NIPPON DATA90	134	21	80	242	4695	65	134	21	80	242	4695	65
女性計	130	20	72	264	53438	101	130	20	72	264	53438	101
総合計	132	20	72	270	90378	150	132	20	72	270	90378	150

付録

循環器死亡統合データベースの調査項目の要約 (その4 BMI、喫煙・飲酒状況)

男性	BMI (kg/m ²)						喫煙*(人)				飲酒*(人)			
	平均	SD	最小	最大	N	欠損	非	禁煙	現在	欠損	非	禁酒	現在	欠損
端野・壮瞥	23.1	2.8	16.2	34.1	905	3	229	0	523	156	214	0	535	159
大崎	23.6	2.9	15.2	53.6	6916	2	1413	1996	3188	321	1048	556	5114	200
大迫	23.1	2.8	15.5	36.5	1263	6	649	0	620	0	507	0	762	0
小矢部	22.6	2.7	13.5	33.0	1618	6	725	0	899	0	412	0	1212	0
YKK	22.5	2.6	15.9	35.2	4300	1	1142	576	2583	0	793	49	3459	0
REFR(放影研)	22.1	3.0	14.5	33.7	1465	56	191	417	723	190	204	86	963	268
久山町	22.8	3.0	14.7	32.5	1162	0	233	353	576	0	379	88	694	1
JACC	22.8	2.9	13.3	47.1	11580	20	2491	2728	5948	433	2173	581	8510	336
NIPPON DATA80	22.5	2.9	12.2	39.7	4242	2	777	794	2666	7	849	247	3142	6
NIPPON DATA90	23.0	3.0	14.5	40.5	3394	48	722	811	1864	45	1197	231	1969	45
男性計	22.9	2.9	12.2	53.6	36845	144	8572	7675	19590	1152	7776	1838	26360	1015

女性	BMI (kg/m ²)						喫煙*(人)				飲酒*(人)			
	平均	SD	最小	最大	N	欠損	非	禁煙	現在	欠損	非	禁酒	現在	欠損
端野・壮瞥	24.0	3.3	16.2	43.7	1079	2	804	0	65	212	792	0	76	213
大崎	24.2	3.2	14.8	43.4	9335	9	6735	121	355	2133	5635	228	1656	1825
大迫	23.8	3.4	15.6	40.0	1877	28	1859	0	46	0	1773	0	132	0
小矢部	23.1	3.0	14.2	36.2	3554	19	3471	0	102	0	3039	0	534	0
YKK	21.7	2.9	15.2	39.8	2574	83	2584	27	46	0	1884	24	749	0
REFR(放影研)	22.9	3.6	12.7	43.2	2987	162	2618	96	297	138	1607	47	953	542
久山町	22.9	3.3	13.3	37.4	1570	4	1432	33	109	0	1414	17	141	2
JACC	23.3	3.2	12.2	51.0	20070	32	17792	226	705	1379	15216	238	3741	907
NIPPON DATA80	22.9	3.4	12.6	46.0	5394	0	4793	119	476	6	4236	83	1065	10
NIPPON DATA90	22.8	3.3	13.3	39.0	4690	70	4139	123	433	65	4346	48	301	65
女性計	23.3	3.3	12.2	51.0	53130	409	46227	745	2634	3933	39942	685	9348	3564

総合計	23.1	3.1	12.2	53.6	89975	553	54799	8420	22224	5085	47718	2523	35708	4579
-----	------	-----	------	------	-------	-----	-------	------	-------	------	-------	------	-------	------

* 端野・壮瞥、大迫、小矢部の3コホートは禁煙者を非喫煙者、禁酒者を非飲酒者として分類している。

総死亡統合データベースの解析

研究分担者 村上義孝 滋賀医科大学社会医学講座医療統計部門・准教授

研究要旨

総死亡をエンドポイントとした統合データベース（以下、総死亡統合データベース）を利用して喫煙、eGFR(血清クレアチニン)と総死亡との関連を検討した。喫煙では喫煙状況と総死亡の関連ならびに喫煙の総死亡に与えるインパクトを検討し、eGFRでは同データベースの血清クレアチニン値を用い eGFR を算出、総死亡との関連を検討した。

その結果、喫煙カテゴリの上昇にともなう明瞭なリスク増加が観察され、年齢階級別の集団寄与危険割合が推定された。集団寄与危険割合により推定された、喫煙による過剰死亡数は男女あわせて年間 13 万人にのぼり、喫煙の健康被害が無視できない数であることが示された。eGFR と総死亡との関連については、本年度は血清クレアチニンの測定値から eGFR を推定し、尿たんぱくとの組み合わせなどを含め検討した。尿たんぱくの陽性・陰性に関わらず、傾向として eGFR が低下するのにもない、男女ともに eGFR30 未満でハザード比が上昇する傾向がみられた。また、eGFR・尿たんぱくの組み合わせに対するハザード比については、組み合わせのグレードが上昇するにしたがって、ハザード比増加の傾向が男女ともにみられ、各年齢階級の結果を統合すると(年齢調整)、その傾向は顕著であった。

研究協力者

上島 弘嗣

(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授)

三浦 克之

(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 准教授)

A. 研究目的

本年度の共同研究の課題の一つとして、総死亡をエンドポイントとした統合データベース（以下、総死亡統合データベース）の解析がある。この目的のため本年度は喫煙、eGFR(血清クレアチニン)を取り上げ、検討を行った。喫煙では、喫煙状況と総死亡の関連ならびに喫煙の総死亡に与えるインパクトを検討した。eGFRでは総死亡統合データベースの血清クレアチ

ニン値を用い eGFR を算出、総死亡との関連を検討した。

B. 研究方法

1. 喫煙と総死亡、そのインパクト

喫煙は様々な疾患の危険因子であり、総死亡に対する影響を見ることは重要であると思われる。喫煙習慣が総死亡に与えるインパクトは、疫学指標である集団寄与危険割合 (Population Attributable Fraction、以下 PAF) によって検討可能であり、性・年齢階級別のインパクトの大きさの比較は、大規模なコホートでの分析をもって初めて可能となる。以上のことからわが国を代表する 13 コホートを統合した大規模統合データベースから、喫煙の総死亡に及ぼすインパクトを性・年齢階級別に集団寄与危険割合 (PAF) を用いて明らかにした。

研究対象者は、日本のコホート研究データを個人レベルで統合・解析するプロジェクトである EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group) の総死亡データベースの中で、性別、年齢、エンドポイント情報など基本情報の他に喫煙状況の項目が存在する 183,251 人を対象とした。年齢階級別にみた喫煙状況別の総死亡数、人年、死亡率を表 1-1 に示す。

付録に示すように EPOCH-JAPAN は 10 つの地域コホートと 3 つの全国規模のコホート研究より構成され、そのコホート選定基準は、健診項目があり、10 年前後の追跡期間、1,000 人以上の対象者を有するコホートである。

喫煙の総死亡に対するインパクトを示す PAF を算出する際、喫煙状況別のハザード比が必要となる。本研究では、はじめに性・年齢階級別 (40-80 歳代) のハザード比をポワソン回帰モデルにより推定し、非喫煙群を参照群とした、過去、現在喫煙の多変量調整ハザード比を推定した。統計モデルに投入した交絡因子は収縮期血圧、飲酒、BMI、コホートとした。次に性・年齢階級別の PAF を算出した。PAF は、もし曝露要因に曝露しなかった場合に回避可能であったイベントの割合のことであるが、その PAF について参照群を非喫煙として、性・年齢階級別に推定した。最後に総死亡における喫煙による過剰死亡数を、2006 年の総死亡数を参考にし、性別・年齢階級別に総死亡数に PAF を乗じることによって推定した。

2. eGFR と総死亡との関連

EPOCH-JAPAN 総死亡データベースを用いて、血清クレアチニンから GFR を推定し、性・年齢階級別に GFR と総死亡の関連を検討した。研究

対象者は調査項目として血清クレアチニン、尿たんぱくの項目を有する 9 コホートの対象者のうち、前記 2 項目のほかにも基本情報を有する 45 歳以上 84 歳以下の者とした。表 2-1 に示すように対象者数は 124,870 人であった。eGFR の算定については GFR (mL/min/1.73m²) を以下の MDRD 簡易式から推定した。

$$eGFR = 0.741 \times 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154}$$

(Cr: 血清クレアチニン、Age: 年齢、女性はさらに 0.742 を乗じる)

また尿たんぱくについては、検査結果によって、-、± と + 以上の 2 層に分けるとともに、eGFR についても、その値によって 5 ステージ (90 以上、60-89、30-59、15-29、15 未満) に分類し解析をおこなった。

解析に際しては、はじめに性・年齢階級別に、eGFR カテゴリ別の死亡率を算出し、つぎにポワソン回帰モデルによる多変量調整ハザード比を推定した。交絡因子として、収縮期血圧、喫煙、飲酒、BMI、コホートをモデルに投入した。また eGFR と尿たんぱくの組み合わせと総死亡との関連についても検討した。eGFR と尿たんぱくの組み合わせは、eGFR60 以上・尿たんぱく陰性、eGFR60 以上・尿たんぱく陽性、eGFR60 未満・尿たんぱく陰性、eGFR60 未満・尿たんぱく陽性の 4 カテゴリとし、eGFR60 以上・尿たんぱく陰性を参照群とした。

なお解析全体を通じた年齢階級カテゴリは、45-54、55-64、65-74、75-84 歳以下の 4 つとした。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。本報告に係る全ての作業は連結不能匿名化のもとで実施されており、対象者のプライバシー等を保護されている。

C. 共同研究としての成果

1. 喫煙と総死亡、そのインパクト

喫煙状況別にみた年齢階級別ハザード比と95%信頼区間について、男性は図1-1に、女性は図1-2に示した。40歳代(男性:p=0.09、女性:p=0.96)を除く年齢階級で喫煙カテゴリ上昇とともに、総死亡のハザード比が増加し、傾向性の検定結果は有意であった(p=0.00)。年齢階級別のハザード比とPAFの両方を模式的に図で示した。男性のPAFは図1-3に示すように、40歳以上49歳以下で31.4%、50歳以上59歳以下で28.1%、60歳以上69歳以下で39.4%、70歳以上79歳以下で23.6%、80歳以上89歳以下で12.3%であった。女性のPAFは図1-4に示すように、40歳以上49歳以下で0.2%、50歳以上59歳以下で6.7%、60歳以上69歳以下で3.4%、70歳以上79歳以下で3.9%、80歳以上89歳以下で2.4%であった。最後に表1-2に、総死亡における喫煙による推定過剰死亡数を示す。2006年の総死亡数を参考にして試算した、喫煙による過剰死亡数は男性119,429人、女性11,438人であった。

2. eGFRと総死亡との関連

表2-2に、尿たんぱく陰性群における、eGFRのカテゴリ別にみた総死亡数、観察人年、死亡率などを示す。各年齢カテゴリともeGFRが低下するにともない死亡率が増加する傾向が伺えた。なお45歳代、55歳代で一部カテゴリにイベントがないことが確認され、これ以降、GFR:90以上、60-89、30-59、30未満の4カテゴリで検討することとした。

表2-3に尿たんぱく陽性群における、eGFRのカテゴリ別にみた総死亡数、観察人年と死亡率などを示す。傾向としてeGFRが低下するにともない死亡率の増加が伺えた。また45歳代、55歳代

のイベント数が少ないことが確認され、これ以降、GFR:60以上、30-59、30未満の3カテゴリで検討することとした。

表2-2、表2-3の検討をもとにカテゴリを再編成しハザード比の検討をおこなった。尿たんぱく陰性群については男性を図2-1に、女性を図2-2に示した。男女ともにeGFR30未満でハザード比が上昇する傾向がみられ、各年齢階級の結果の統合(年齢調整)でその傾向は顕著であった。尿たんぱく陽性群に対しては対象者数が少なかったため男女併合した結果を図2-3に示したが、尿たんぱく陰性と同様、eGFR30未満におけるハザード比上昇が顕著であった。最後にeGFR・尿たんぱくの組み合わせに対するハザード比について男性を図2-4に、女性を図2-5に示した。eGFR60以上、尿たんぱく陰性を参照群とした本結果において、組み合わせのグレードが上昇するにしたがって、ハザード比増加の傾向が男女ともにみられ、各年齢階級の結果統合(年齢調整)では、その傾向は顕著であった。

D. 考察

EPOCH-JAPANの総死亡統合データベースから喫煙、eGFR(血清クレアチニン)と総死亡との関連を検討し、喫煙については総死亡に与えるインパクトを、eGFRについては血清クレアチニン値からeGFRを算出したもとの、尿たんぱくを含めた総死亡との関連について検討した。

喫煙の総死亡に対するインパクトについては、図1-1、図1-2で示されたような喫煙カテゴリの上昇にともない明瞭なリスク増加が観察された。わが国における女性の喫煙率は小さいことから、単独のコホート研究では禁煙、喫煙カテゴリに分類される対象者数は少ない。このことから禁煙、喫煙カテゴリのリスクの推定はしばしば不安定な値をとり、非喫煙カテゴリの

リスクと大小逆転することもあった。EPOCH-JAPAN総死亡データベースのような巨大データベースを活用することによって、年齢階級に分けてもなお、安定した喫煙状況と総死亡ハザード比との関連の推定が行われるに至った。このことにより図1-3、図1-4に示すような年齢階級別のPAFの推定が可能となり、喫煙による年間過剰死亡数の推定値が得られた。男女あわせて13万人にのぼる年間過剰死亡数は喫煙の健康被害が無視できないことであることを示し、一層の防煙、禁煙対策の必要性を示したといえる。

eGFRと総死亡との関連については、本年度は血清クレアチンの測定値からeGFRを推定し、尿たんぱくとの組み合わせなどを含めた基本的な検討を実施した。血清クレアチニンの測定法については主に酵素法(Enzymatic method)、Jaffe法(Jaffe's Method)の2つがあり、双方の値の変換式も存在する。次年度以降の最終解析には各コホートにおける測定法の調査を行い、補正した上の検討が必要である。尿潜血については尿検査の検査項目として存在し、腎疾患に対する関連の検討が期待される。今後、尿たんぱく、尿潜血、eGFRの組み合わせと総死亡との関連の検討も課題となろう。交絡因子の選定については課題が残り、既存文献などを参考にした交絡因子の決定が必要となる。本年度の解析によって、eGFRについても性別、年齢階級の詳細なエビデンスが提供可能であることを示した。次年度以降の本格解析に向け更なる作業を進める必要がある。

E. 結論

EPOCH-JAPAN の総死亡統合データベースから喫煙、eGFR(血清クレアチニン)と総死亡との関

連を検討し、喫煙については総死亡に対する集団寄与危険割合(PAF)と推定過剰死亡数を、eGFRについては、尿たんぱくを含めた総死亡との関連について検討した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*. 2008;51:1483-91.

2. 学会発表

村上義孝、三浦克之、上島弘嗣、寶澤篤、岡村智教 for EPOCH-JAPAN Research Group. 大規模統合研究データからみた喫煙の総死亡増加に対するインパクト-EPOCH-JAPANによる集団寄与危険割合の検討. 第19回日本疫学会学術総会(金沢). 2009;78.

村上義孝. Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. 第31回日本高血圧学会総会(札幌). 2008;173.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

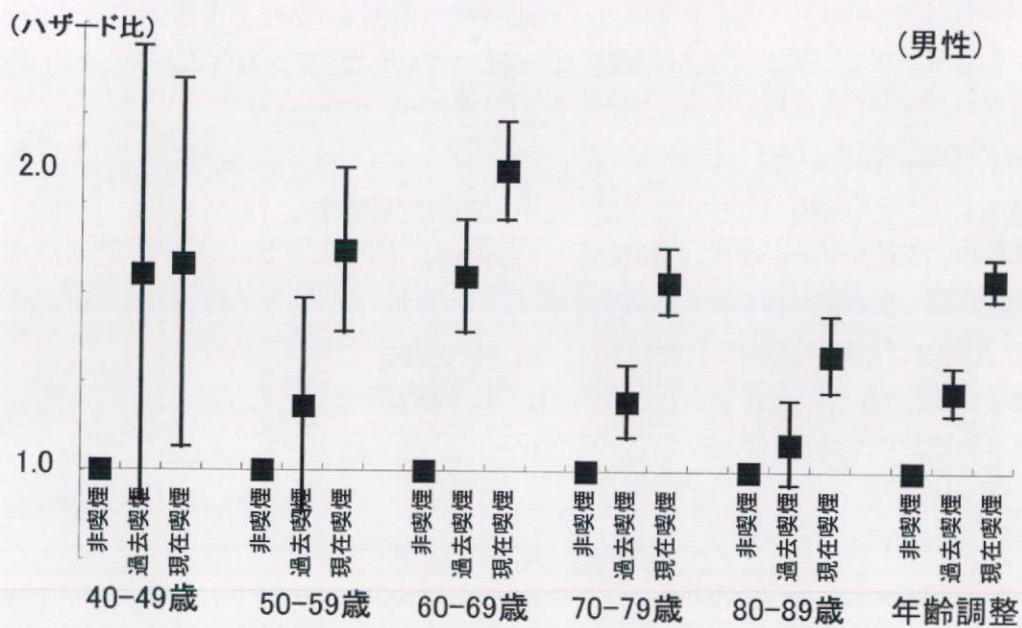


図 1-1 男性における喫煙状況とハザード比の関連

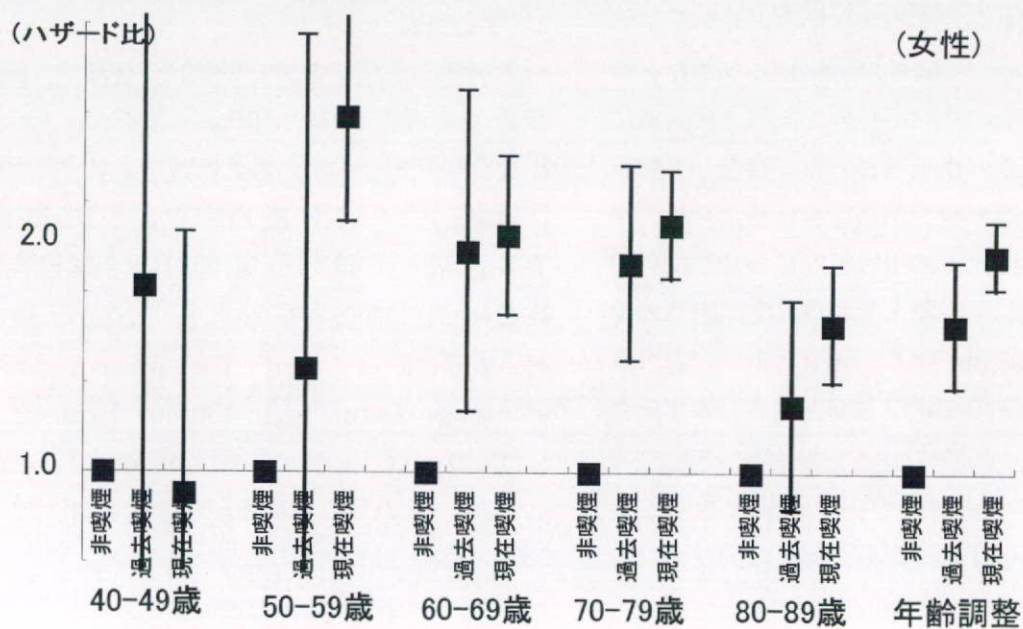


図 1-2 女性における喫煙状況とハザード比の関連

喫煙状況別のハザード比と集団寄与危険割合 (男性:全体23.9%)

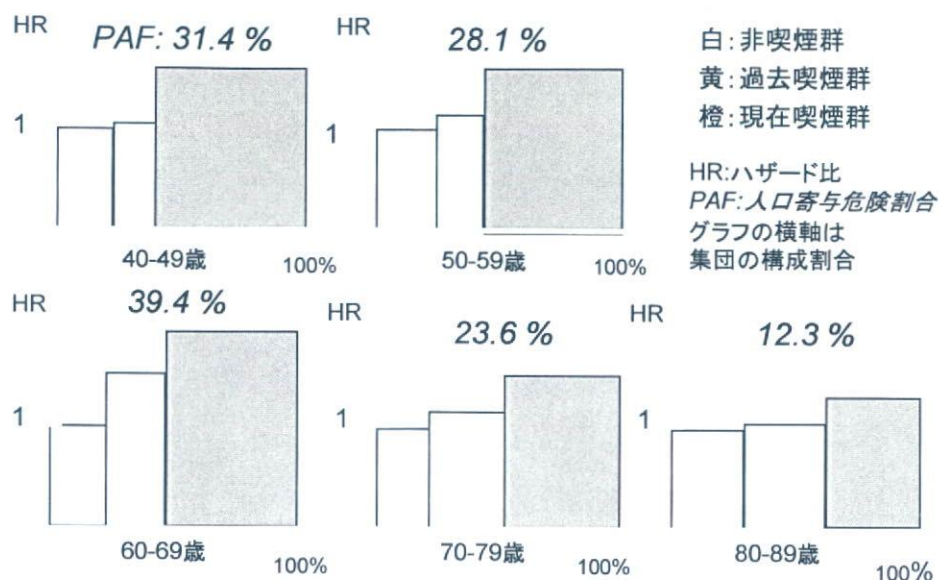


図 1-3 男性における年齢階級別集団寄与危険割合

喫煙状況別のハザード比と集団寄与危険割合 (女性:全体3.5%)

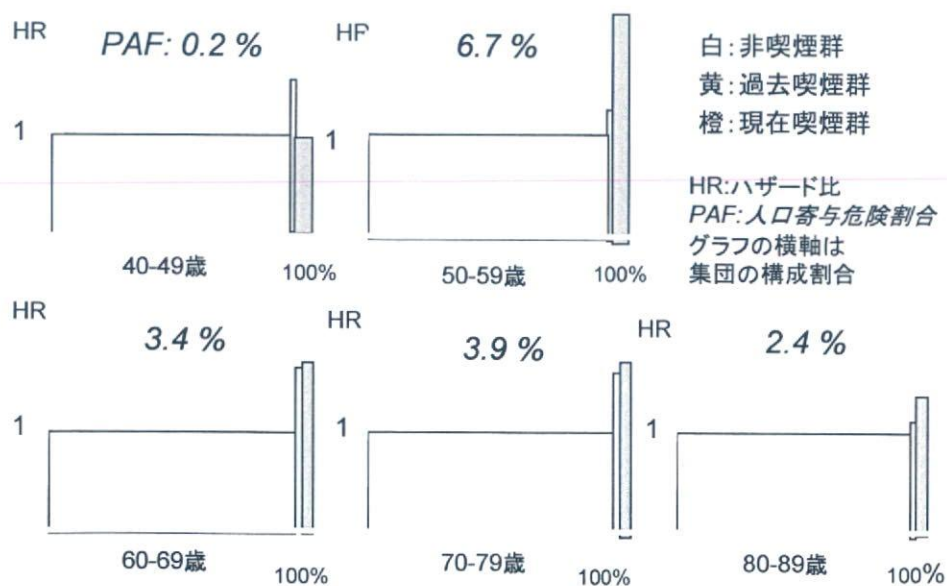


図 1-4 女性における年齢階級別集団寄与危険割合

表 1-1 年齢階級別にみた喫煙状況別の総死亡数、人年、死亡率

年齢階級	男性	総死亡	人年	死亡率	女性	総死亡	人年	死亡率(1万対)			
40-49	非喫煙	20	16,716	12	117	126,961	9				
	過去喫煙	24	13,003	18					2	1,557	13
	現在喫煙	91	45,722	20					9	9,624	9
50-59	非喫煙	105	39,736	26	455	278,258	16				
	過去喫煙	95	30,583	31					5	2,371	21
	現在喫煙	396	90,304	44					62	17,193	36
60-69	非喫煙	285	51,521	55	1,338	351,145	38				
	過去喫煙	471	52,616	90					22	3,368	65
	現在喫煙	1,350	118,131	114					100	15,547	64
70-79	非喫煙	695	36,982	188	2,710	247,653	109				
	過去喫煙	1,190	53,893	221					63	3,201	197
	現在喫煙	2,422	81,197	298					222	10,973	202
80-89	非喫煙	620	10,511	590	2,264	55,577	407				
	過去喫煙	749	12,238	612					54	1,003	539
	現在喫煙	1,099	13,795	797					189	3,109	608
総計		9,612	666,950	144	7,612	1,127,541	68				

死亡率は1万人年あたりの死亡者数を示す。

表 1-2 総死亡における喫煙による推定過剰死亡数

年齢階級	総死亡数		過剰死亡数	
	男性	女性	男性	女性
40-49 歳以下	16,851	8,511	5,294	16
50-59 歳以下	52,812	24,629	14,835	1,652
60-69 歳以下	95,137	42,409	37,443	1,442
70-79 歳以下	177,349	99,248	41,808	3,901
80-89 歳以下	163,266	181,883	20,048	4,427
合計	505,415	356,680	119,429	11,438

総死亡数は2006年のデータを使用した。

表 2-1 コホート別の対象者数とその属性(eGFR と総死亡との関連)

	対象者数	GFR				年齢	SBP	喫煙割合	
		平均	標準偏差	最小	最大				
男性									
47,547	大崎	6,445	79	20	5	167	64	133	48
	大迫	93	57	11	30	85	65	140	35
	YKK	2,498	62	10	25	108	53	120	58
	吹田	2,088	67	28	10	792	62	132	47
	RERF	1,213	55	7	11	60	63	137	53
	久山町	948	52	8	24	90	60	136	49
	NIPPON DATA80	2,563	55	18	4	819	59	144	61
	NIPPON DATA90	2,126	64	13	3	163	60	142	51
	茨城県	29,573	61	11	3	133	63	138	49
女性									
77,323	大崎	8,806	78	21	4	281	63	131	5
	大迫	86	54	10	27	78	64	134	3
	YKK	1,348	64	11	14	127	53	115	1
	吹田	2,264	69	21	11	274	61	131	10
	RERF	2,727	41	3	2	44	64	135	10
	久山町	1,336	47	8	5	80	61	134	7
	NIPPON DATA80	3,285	51	9	5	99	59	141	9
	NIPPON DATA90	2,801	63	14	7	127	60	140	8
	茨城県	54,670	59	11	3	128	61	134	4

血清クレアチニン、尿たんぱくの項目があるコホートが対象、対象者数は 124,870 人であった。

表 2-2 eGFR のカテゴリ別にみた総死亡数、観察人年と死亡率(尿たんぱく：陰性)

年齢階級	GFR	男性(44,148人)					女性(75,466人)				
		人数	人年	総死亡	死亡率 10万人年対	95%上側 信頼限界	人数	人年	総死亡	死亡率 10万人年対	95%上側 信頼限界
45歳以上 55歳未満	90以上	458	3,073	6	195	351	1245	9,004	8	89	150
	60以上90未満	5,587	55,072	72	131	161	11,238	112,202	64	57	71
	30以上60未満	4,664	54,166	67	124	153	8,165	91,795	49	53	68
	15以上30未満	4	48	0	-	-	11	109	1	914	2,705
	15未満	1	10	0	-	-	4	44	0	-	-
		10,714				20,663					
55歳以上 65歳未満	90以上	606	5,756	18	313	457	1,912	19,322	34	176	235
	60以上90未満	7,947	125,183	333	266	295	12,685	229,608	240	105	118
	30以上60未満	6,562	122,437	331	270	299	12,762	229,437	270	118	132
	15以上30未満	20	210	3	1,431	3,051	36	427	0	-	-
	15未満	9	95	0	-	-	6	106	0	-	-
		15,144				27,401					
65歳以上 75歳未満	90以上	609	6,457	65	1,007	1,251	1,292	17,690	59	334	419
	60以上90未満	7,141	136,609	1,073	785	832	9,405	208,659	658	315	339
	30以上60未満	6,912	147,451	1,152	781	826	11,809	278,001	977	351	373
	15以上30未満	64	707	18	2,545	3,720	115	1,297	23	1,774	2,498
	15未満	6	118	5	4,245	7,966	11	123	4	3,252	6,438
		14,732				22,632					
75歳以上 85歳未満	90以上	99	2,476	50	2,019	2,579	36	4,249	18	424	619
	60以上90未満	1,424	67,373	1,072	1,591	1,686	1,317	94,027	677	720	774
	30以上60未満	1,969	87,788	1,667	1,899	1,990	3,295	171,530	1,721	1,003	1,051
	15以上30未満	63	912	53	5,813	7,377	118	1,827	68	3,722	4,607
	15未満	3	44	4	9,146	18,109	4	92	4	4,358	8,628
		3,558				4,770					

尿たんぱく陰性は尿たんぱく検査で「および±」の対象者である。

表 2-3 eGFR のカテゴリ別にみた総死亡数、観察人年と死亡率(尿たんぱく：陽性)

年齢階級	GFR	男性(3,399人)					女性(1,857人)				
		人数	人年	総死亡	死亡率 10万人年対	95%上側 信頼限界	人数	人年	総死亡	死亡率 10万人年対	95%上側 信頼限界
45歳以上	90以上	10	78	0	-	-	22	169	0	-	-
55歳未満	60以上90未満	347	3,481	5	144	270	197	1,986	1	50	149
	30以上60未満	294	3,202	3	94	200	146	1,612	3	186	397
	15以上30未満	3	34	0	0	0	2	28	0	-	-
	15未満	0	0	0	-	-	3	24	1	4,201	12,434
		654				370					
55歳以上	90以上	15	164	1	611	1,807	24	294	2	679	1,621
65歳未満	60以上90未満	627	9,280	36	388	515	246	4,169	11	264	420
	30以上60未満	593	8,930	42	470	613	306	4,720	17	360	531
	15以上30未満	8	111	1	902	2,671	7	103	0	0	0
	15未満	6	48	0	-	-	2	44	1	2,289	6,774
		1,249				585					
65歳以上	90以上	19	206	3	1,455	3,101	18	244	2	819	1,955
75歳未満	60以上90未満	534	10,379	116	1,118	1,321	226	4,343	32	737	992
	30以上60未満	629	11,654	134	1,150	1,345	418	7,386	51	691	880
	15以上30未満	21	230	11	4,791	7,622	12	190	8	4,202	7,113
	15未満	9	90	5	5,550	10,414	8	82	1	1,213	3,592
		1,212				682					
75歳以上	90以上	6	93	6	6,473	11,652	1	96	1	1,041	3,081
85歳未満	60以上90未満	73	4,848	109	2,248	2,670	31	2,162	33	1,526	2,047
	30以上60未満	182	6,969	192	2,755	3,145	167	5,471	131	2,394	2,804
	15以上30未満	22	206	27	13,102	18,044	20	182	13	7,150	11,036
	15未満	1	37	4	10,801	21,387	1	55	6	10,942	19,697
		284				220					

尿たんぱく陽性は尿たんぱく検査で+以上の対象者である。

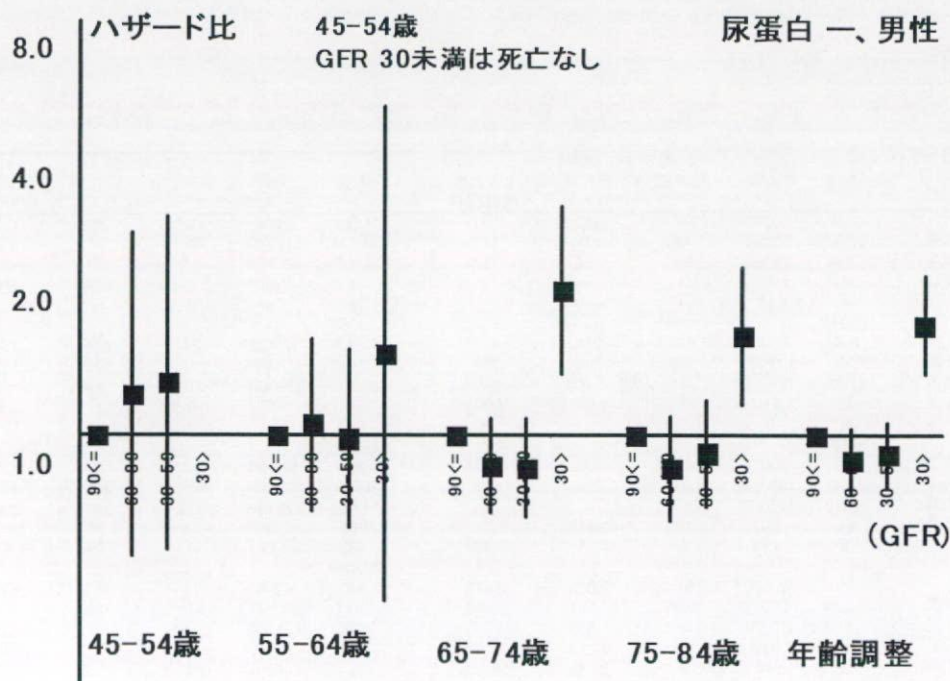


図 2-1 男性、尿たんぱく陰性における eGFR カテゴリとハザード比の関連

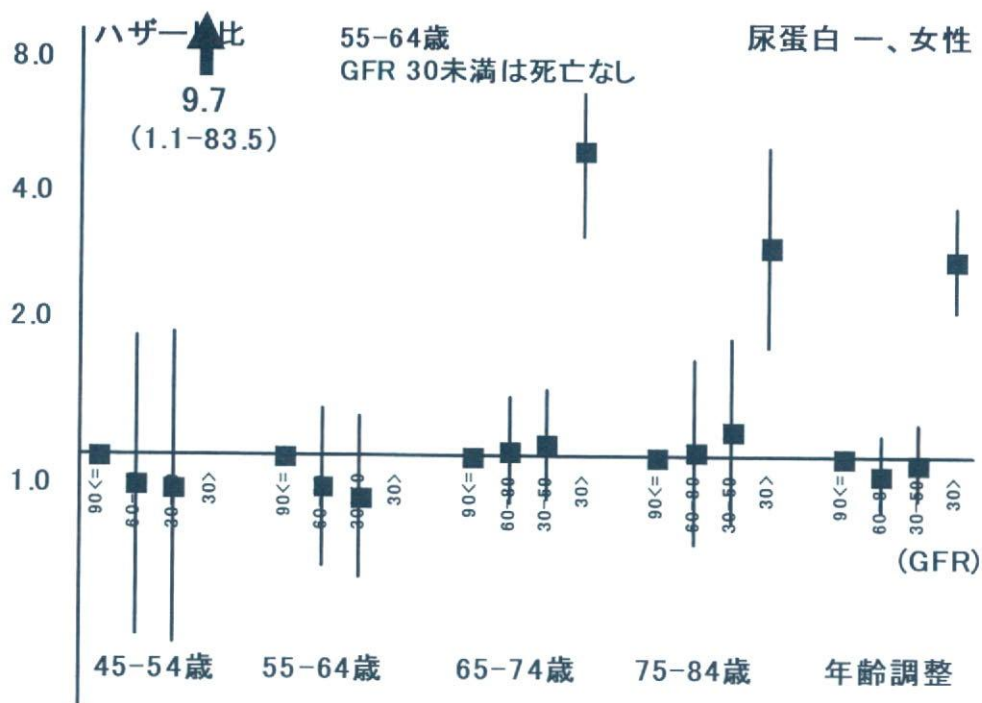


図 2-2 女性、尿たんぱく陰性における eGFR カテゴリとハザード比の関連

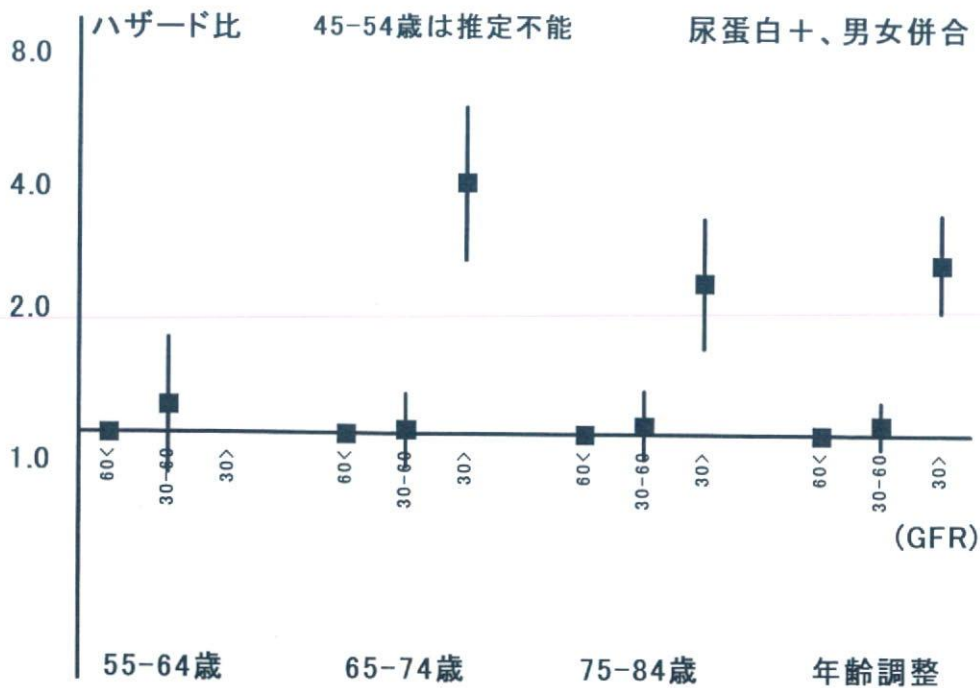


図 2-3 尿たんぱく陽性者における eGFR カテゴリとハザード比の関連(男女併合)

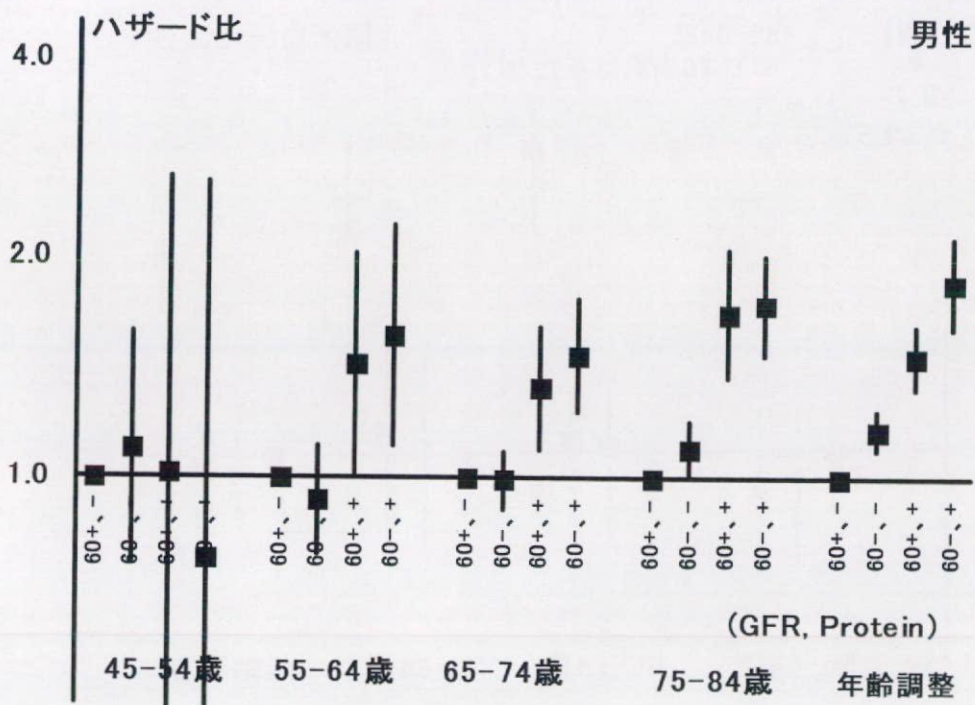


図 2-4 男性における eGFR・尿たんぱくの組み合わせとハザード比との関連

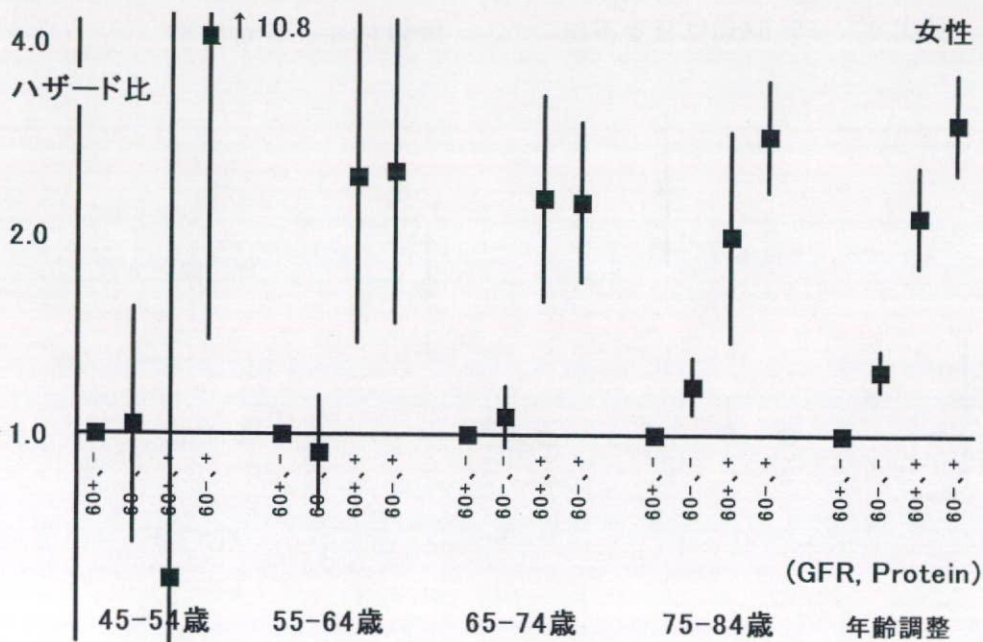


図 2-5 女性における eGFR・尿たんぱくの組み合わせとハザード比との関連



付録 EPOCH-JAPAN における地域コホートの所在

上記数字に対応するコホート研究の名称を示す(1:端野・壮瞥, 2: 大迫, 3:大崎, 4: 茨城県, 5: YKK, 6: 小矢部, 7: 滋賀国保, 8:吹田, 9: 放影研コホート, 10:久山)。前記の10コホートの他に3つの全国規模のコホート研究 (NIPPON DATA80, NIPPON DATA90, JACC)が含まれている。

公表論文要約

Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*. 2008;51:1483-91.

18万人の日本人集団における血圧と総死亡との関連 13コホート研究の統合解析

【目的・方法】

高血圧は循環器疾患死亡の主要な原因であるとともに、総死亡に多大な影響を及ぼす。高血圧により回避可能な死亡を減少するために、我々は血圧データを収集し総死亡に対するインパクトを評価する必要がある。この問題を検討するために13コホート研究のメタ・アナリシスが日本で実施された。ポワソン回帰が総死亡率および死亡率比の推定に用いられた。このモデルでは血圧データは米国高血圧合同委員会 JNC 7 報告に基づき、連続量(10mmHg 上昇)、カテゴリカル変数(10mmHg)として扱われた。潜在的交絡因子として BMI、喫煙、飲酒とコホートが含まれた。高血圧のインパクトは人口寄与危険度によって測定された。循環器疾患既往がある対象者を除外した後、176,389 人の解析を実施した。

【結果】

調整死亡率は血圧値が上昇するに従って大きくなり、その傾向は若年の男女で顕著であった。ハザード比も同様の傾向であり、それらの傾向は若年の男性(ハザード比(単位:10mmHg 上昇あたり) 40-49 歳:収縮期血圧 1.37 (1.15-1.62); 拡張期血圧 1.46 (1.05-2.03))の方が、老年(ハザード比(単位:10mmHg 上昇あたり) 80-89 歳:収縮期血圧 1.09 (1.05-1.13); 拡張期血圧 1.12 (1.03-1.22))より顕著であった。高血圧の人口寄与危険度は、JNC7 分類の正常血圧群を参照水準とすると 20%程度、正常群に前高血圧群を加えた群を参照群とすると 10%であった。

【結論】

日本人において、高血圧は総死亡リスクを上昇させ、この傾向は若年集団で高かった。

(文献: Relation of Blood Pressure and All-Cause Mortality in 180 000 Japanese Participants. Pooled Analysis of 13 Cohort Studies. *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1483-91.)

生活習慣病対策のエビデンス構築に向けてのワークショップ報告

研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・准教授
研究分担者	岡山 明	(財)結核予防会第一健康相談所・所長
研究分担者	村上義孝	滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門・准教授
研究代表者	上島弘嗣	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・教授

要旨

本研究班の今後 3 年間の活動の方向性を明確にする目的で研究班に関わる研究者によるワークショップを開催した。ワークショップでは、わが国における今後の生活習慣病対策を立案する上で現在不足しているエビデンスは何か、エビデンスを構築するためにはどのような調査・研究が必要かが議論された。具体的には、A. 循環器疾患の危険因子に関するエビデンス、B. 高齢者の健康に関するエビデンス、C. 生活習慣の健康影響に関するエビデンス、D. 生活習慣病予防の介入方法に関するエビデンス、E. 生活習慣病の絶対リスク等に関するエビデンスの 5 分野に分かれてグループワークを行い、今後必要な研究について提言がまとめられた。

A. 目的

本研究班の大きな目的の一つは、20 万人規模の既存コホート研究の統合データベースからわが国における生活習慣病予防に関する質の高いエビデンスを迅速に創出することであり、また、生活習慣病発症予防データベースの構築により、公的機関による高度利用方法について検討することである。今年度は本研究班の3年計画の1年目であることから、本研究班の今後 3 年間の活動の方向性を明確にする目的で研究班に関わる研究者によるワークショップを開催した。ワークショップでは以下の点についての議論を深め、提言をまとめることとした。

- 1) わが国における今後の生活習慣病対策を立案する上で、現在不足しているエビデンスは何か。
- 2) このテーマに関する国内外における従来の研究進捗状況はどのようなものか。
- 3) このエビデンスを構築するためには、今後

どのような調査・研究が必要か(具体的な研究デザイン等)。

本研究班の分担研究者および研究協力者は現在のわが国を代表する生活習慣病予防の専門家であり、一堂に会してわが国の生活習慣病対策について議論する意義は高い。

B. 方法

ワークショップは上記の目的を達成するものであるが、ワークショップ開催前に各研究者に上記3点についてのアンケート調査を実施した。研究者一人あたり、エビデンスが不足していると考えるテーマを3テーマ程度提出していただいた。事務局にて集まったテーマを分野別に分類し、以下の5分野を抽出した。

- A) 循環器疾患の危険因子に関するエビデンス
- B) 高齢者の健康に関するエビデンス
- C) 生活習慣の健康影響に関するエビデンス
- D) 生活習慣病予防の介入方法に関するエビ

デンス

E) 生活習慣病の絶対リスク等に関するエビデンス

ワークショップではグループ討論と全体討議を繰り返し、最終的に5分野それぞれにおける今後必要な研究についての提言をまとめた。

C. 各分野の討議結果

各分野について今後必要とされた研究についての提言は以下の通りである（討議内容の詳細については添付の資料を参照）。

A) 循環器疾患の危険因子に関するエビデンス

わが国の循環器疾患危険因子については不足しているエビデンスが様々なテーマで存在するとされたが、特に早急な対応が必要なものとしては、

- ① 近年新たな危険因子として注目されている慢性腎疾患（CKD）の循環器疾患リスクを明らかにすること
- ② 尿酸の循環器疾患リスクおよび治療薬服薬によるリスク低下の有無を明らかにすること
- ③ 閉経前後の女性の血清脂質と循環器疾患リスクの関連の有無を明らかにすること
- ④ メタボリックシンドロームの循環器疾患リスクを大規模なコホートで詳細に明らかにすること
- ⑤ 高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症の薬剤情報に関する分析

があげられた。

B) 高齢者の健康に関するエビデンス

高齢化社会を迎え、高齢者の健康に関する研究の重要性が高まっている。若年、中年成

人とは異なる高齢者独特の健康問題の観点から、以下の研究テーマの必要性が提言された。

- ① 一般成人とは異なる高齢者独自の健康の定義を用いた分析が必要である。
- ② 高齢者の栄養と生命予後・ADLに関する研究が必要である。一般成人の栄養に関する知見があてはまらない可能性が高い。
- ③ 高齢者の腎機能と生命予後、循環器疾患リスク、ADLとの関連を明らかにする必要がある。
- ④ 高齢者の肥満度と生命予後、ADLとの関連を明らかにする必要がある。
- ⑤ 認知症に関する疫学的エビデンスについては、基礎的疫学データをはじめ、発症要因、促進要因等に関するわが国のエビデンスが決定的に不足している。
- ⑥ 開始後10年を経過し、要介護認定、介護予防事業のデータを疫学研究に有効活用するシステムが必要である。

C) 生活習慣の健康影響に関するエビデンス

生活習慣の健康影響に関して討議されたこのグループでは以下の提言がなされた。

- ① いまなお多くの生活習慣要因においてその健康影響についてのエビデンスが不足している。
- ② ライフステージ期毎のエビデンスが必要だが、特に青年期以前の年代においてその生活習慣の健康影響が明らかになっていない。
- ③ 若年期から青年期においてリスクファクターが形成されるのに及ぼす生活習慣の影響に関する研究が必要である。
- ④ 長期追跡が困難な若年層における研究を実践するには、大規模な登録・追跡システムが必要である（National Death Index や

医療保障IDの導入とその研究利用等の法整備など)。

- ⑤ 国民生活基礎調査で調査されている社会経済的要因の研究影響を明らかにする必要がある、国民生活基礎調査対象者の追跡研究が必要である。

D) 生活習慣病予防の介入方法に関するエビデンス

生活習慣修正の介入研究は、喫煙などすでに方法論が確立している部分もあるが、介入手法が確立されていない分野も多い。

- ① わが国の生活習慣病の多くに多量飲酒が関わっており、アルコール依存症ではない程度の多量飲酒者への介入手法確立が必要である(ポピュレーション全体およびハイリスク者)。
- ② 生活習慣病(特に高血圧)予防のために理想的な日本型食事パターン確立のために、フィーディングスタディによる効能の確認が必要である。
- ③ 食事バランスガイドの生活習慣病予防における科学的根拠が確立されておらず、これを明らかにする必要がある。
- ④ 食事の乱れや欧米化が深刻な青壮年男性における食事パターン修正の介入方法確立のための研究が必要である(ハイリスクおよびポピュレーション)。

E) 生活習慣病の絶対リスク等に関するエビデンス

各種の生活習慣病の有病率・罹患率などの絶対リスクについては、実は正確に把握されていないものが多い。その克服のために以下の提言がなされた。

- ① 疫学的基本情報の包括的な提示をするシ

ステムが必要である。そのための方策としては、a. 既存コホート・データからエビデンスを提示する、b. pooled dataの結果を、ウェブなどで公表・更新するシステムを構築する、c. 将来的には、四大疾患(脳卒中、心臓病、がん、糖尿病)の登録システムを国家プロジェクトにすることも視野に入れるべきである。

- ② 生活習慣病の予防や疫学に関する戦略的な情報発信を行う必要がある。すなわち、a. “ヘルスコミュニケーション”の充実が必要である、b. 一般人への情報発信の充実、c. 政策決定者への情報発信システムの構築、d. 臨床家に対する情報発信の促進(臨床医学の学会における日本のエビデンスの情報発信、循環器疫学の教科書刊行など)

D. 結論

本研究班の今後3年間の活動の方向性を明確にする目的で研究班に関わる生活習慣病予防の専門家が一堂に会してワークショップを開催した。ワークショップでは、わが国における今後の生活習慣病対策を立案する上で現在不足しているエビデンスは何か、エビデンスを構築するためにはどのような調査・研究が必要かが議論された。ワークショップを通して本研究班の今後の方向性が明確化されるとともに、今後わが国において健康政策立案に必要な研究テーマや、生活習慣病対策のために構築が必要なシステムの姿が明らかになった。

茨城県コホート

研究協力者 染谷 意 茨城県保健福祉部 次長
研究協力者 入江ふじこ 茨城県保健福祉部保健予防課 健康危機管理対策室長
研究協力者 西連地利己 獨協医科大学公衆衛生学講座 助教

A. 研究の目的

老人保健事業における基本健康診査受診者を対象にその後の健診結果や生命予後を追跡して、健診成績（飲酒・喫煙状況を含む）と生活習慣病の発症や死亡との関連を検討することにより、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的とする。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ている。

B. 研究対象と方法

県内 38 市町村における平成 5 年度の基本健康診査受診者のうち、年齢 40-79 歳の男女 98,326 人を対象とする前向きコホート調査である。追跡期間は、平成 5 年度の健診受診日から平成 20 年 12 月末日まで（約 15 年間）である。

(1) 死亡をエンドポイントとした追跡

対象者の健診受診後 15 年間の生命予後と死因について、住民基本台帳と人口動態死亡票磁気テープを用いて追跡調査を行った。

健診情報と住民基本台帳の死亡・転出情報との照合作業は、市町村の住民基本台帳の管理を受託している業者（㈱茨城計算センター等）に委託し、作業終了後に氏名を削除したうえで、県が人口動態死亡票磁気テープと照合した。死亡者のうち、人口動態死亡票磁気テープとの照合により死因が同定できた者を集計対象とし、転出者については中途打ち切り例として解析に含めた。解析には統計解析パッケージ SAS

を用い、年齢及び各健診所見を調整して、性別に Cox の比例ハザードモデルにより関連因子の検討を行った。

(2) 生活習慣病（高血圧、糖尿病等を含む）の発症をエンドポイントとした追跡

ベースラインとなる平成 5 年度の基本健康診査受診者のうち、平成 6 年度から平成 20 年度までの間に健診受診歴を有する者については、その健診成績をベースラインデータに連結させ、健診成績（喫煙、飲酒状況を含む）と高血圧、糖尿病等を含む生活習慣病発症との関連についても併せて解析した。

平成 5 年度のベースラインデータに平成 6～20 年度の健診成績を連結した後、氏名・住所を削除する作業は、県の依頼に基づき、(財)茨城県総合健診協会が行った。

(倫理面への配慮)

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、健診情報と住民基本台帳の使用については、市町村長の承諾を得た。人口動態死亡票（磁気テープ転写分）の目的外使用は、厚生労働省統計情報部の承認を得た。個人情報の保護に配慮して、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、集計解析を行った。

本研究は、既に平成 10 年度より県の事業として開始され、既存資料を用いた観察研究であることから、研究対象者からのインフォームドコンセントを受けずに調査を行っている。しかし、当該研究の目的を含む研究の実施について

の情報を公開するとともに（県ホームページや市町村広報への掲載，健診会場でのリーフレット配布など），研究対象者向けの相談窓口を設置し，研究対象者となることへの拒否等各種相談に対応できるようにしている。

C. 研究成果

既に平成 17 年 12 月末までの 12 年間の追跡調査の解析が終了し，喫煙，高血圧，耐糖能異常などの危険因子が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た（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，さらに 19 年度には「糖尿病危険度予測シート」を開発した。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。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。

平成 20 年度末に，平成 20 年末までの住民基本台帳との照合作業（受診後 15 年後までの死亡・転出者の検索）が終了し，人口動態死亡票磁気テープとの照合は平成 21 年度に実施する予定である。

なお，市町村国民健康保険加入者を対象として，特定健康診査ベースラインとした新たな前向きコホート調査を計画しており，平成 21 年度は 21 市町村が参加する予定である。

D. 健康危険情報

該当なし。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuo T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Tanaka K, Fukasawa N, Ota H, Muto T. Age- and gender-specific BMI in terms of the lowest mortality in Japanese general population. *Obesity* 2008; 16: 2348-2355.

2) 笹井 浩行，西連地 利己，入江 ふじこ，磯 博康，田中 喜代次，大田 仁史. 特定保健指導での活用を目指した糖尿病発症リスク予測シートの開発. *日本公衆衛生雑誌* 2008; 55: 287-294.

3) Hiroyuki Noda, Hiroyasu Iso, Fujiko Irie, Toshimi Sairenchi, Emiko Ohtaka, Mikio Doi, Yoko Izumi, Hitoshi Ohta. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from intraparenchymal hemorrhage: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009 in press.

2. 学会発表

・西連地利己，笹井浩行，入江ふじこ，磯博康，大田仁史，武藤孝司. リスクスコアを活用した糖尿病危険度予測シートの開発. *日本公衆衛生学会誌* 2008: 第 55 巻第 10 号特別付録: 419. 第 67 回日本公衆衛生学会総会（2008 年 11 月 5～7 日，福岡市）

・入江ふじこ，西連地利己，磯博康，大田仁史. 循環器疾患死亡に対する喫煙習慣と高血圧の相互作用について. *日本公衆衛生学会誌* 2008: 第 55 巻第 10 号特別付録: 403. 第 67 回日本公衆衛生学会総会（2008 年 11 月 5～7 日，福岡市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。