

200926032A

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

大規模コホート共同研究による  
生活習慣病発症予防データベース構築と  
その高度利用に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 上島 弘嗣

平成22(2010)年3月

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

大規模コホート共同研究による  
生活習慣病発症予防データベース構築と  
その高度利用に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 上島 弘嗣

平成 22(2010)年 3 月

# 目 次

はじめに .....	1
<b>I. 総括研究報告書</b>	
大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築と その高度利用に関する研究 .....	3
上島 弘嗣	
A. 研究目的 .....	4
B. 研究方法 .....	5
C. 結果 .....	5
D. 考察 .....	6
E. 健康危険情報 .....	7
F. 研究発表 .....	7
G. 知的財産権の出願・登録状況 .....	7
H. 共同研究としての成果	
1. 総死亡統合データベースの解析 .....	8
村上 義孝、上島 弘嗣、三浦 克之	
2. 循環器疾患死亡統合データベースの分析 .....	13
三浦 克之、村上 義孝、長澤 晋哉、上島 弘嗣	
3. 統合データベースを利用した共同研究 .....	19
4. 茨城県健康研究（茨城県コホート） .....	50
染谷 意、入江 ふじこ、西連地 利己	
<b>II. 分担研究報告書</b>	
1. JACC Study .....	59
磯 博康、玉腰 暁子	
2. 大迫コホート .....	63
今井 潤	

3. 都市コホート吹田研究からのエビデンス .....	76
岡村 智教	
4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究 .....	87
清原 裕	
5. 北海道における疫学研究 .....	99
斎藤 重幸	
6. 岩手県北地域コホート研究における追跡と死亡状況について .....	110
坂田 清美	
7. 基本健康診査受診と死亡率の関連 .....	119
辻 一郎	
8. 富山職域コホート研究 .....	128
中川 秀昭	
9. 放射線影響研究所成人健康調査コホート .....	133
山田 美智子	
10. 国内循環器疫学エビデンスのより広い周知に向けて :Minds と提携した構造化抄録の提供システムの構築 .....	141
中山 健夫、岡山 明	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	146
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	154
V. 資料	
班員・担当者一覧 .....	380

## はじめに

現在、我が国で走っている大規模な動脈硬化性疾患の疫学に関する個人単位のメタアナリシス研究は、本厚生労働科学研究費補助金による研究、通称「エビデンス班（EPOCH-JAPAN）」と民間の研究助成、日本動脈硬化予防研究基金による「日本動脈硬化縦断研究（JALS）」である。

本年度の中間報告による評価は、科学点も行政点もトップクラスの評価を得たが、評価委員の意見に、なぜこのような高額の研究資金が要するのかというものがあつた。これは大変重要な点であるので、ここで触れておきたい。まず、個人単位のメタアナリシスを実施するには、各研究者が日夜努力して集積している貴重なデータを中央事務局に提供願わねばならない。そのデータの整理、統合には多くの人材、専門家を必要とするが、この費用は研究費によって新たに雇用した人々の労働なしにはなし得ない。これは、実験の場合を考えると、試薬や実験材料の購入なくして実験が成り立たないに似ている。疫学研究に実験分野とは異なる多大の人的費用を要する理由である。その次は、むしろこれが重要であるが、固定した終了した疫学データを提供してもらうのなら、それ以降は中央事務局経費で済むことは事実であり、これのみを考えればなぜこのような大規模な予算が必要か、という疑問は当たっている。しかし、この研究班の研究費は、個々のフィールドの継続と発展のためにも研究資金が配分されている。もしそれをしなければどうなるか、今回日本各地から優れたコホート研究のデータを集積できたが、コホートそのものが消滅に向かい、ある時期にそのようなコホートを集めようとしても、コホートそのものが存在しないことになる。そのよい例は、かつて研究班が成立したときには、我が国の循環器疾患登録が6地区で実施されていたが、研究班の消滅とともに多くは立ち消えとなり、日本の脳卒中や心筋梗塞罹患率の動向を科学的に提示できるコホートはほとんど消滅した。当然であろう。がん登録にどれだけの研究費、事業費が費やされているか比較すると分かる。

本「エビデンス班」は、したがって、我が国の優れたコホート研究の基礎を支えるという目的とその成果を持ち寄り、かつてなかった個人単位のデータを統合するということを成し遂げた画期的な研究班であつた。研究者相互の信頼関係がなければ成立しないものである。

本年度は、この大規模統合コホートに、循環器疾患等の死因区分を付加し、いままで我が国に存在し得なかつた年齢別、性別の詳細な血圧値別の循環器疾患死亡リスクも提示できた。今後とも、本研究班は個々のコホートの研究基盤を支える一助となるとともに、時代の要請にあつた分析結果を大規模統合データの利点を生かし、英知を集めて実施していきたい。本年度の成果をご覧いただき、ご批判、ご支援をいただければ幸いである。

平成 22 (2010) 年 3 月

研究代表者 上島 弘嗣

# I . 總括研究報告書

## 大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究

研究代表者 上島 弘嗣 滋賀医科大学生活習慣病予防センター・特任教授

### 研究要旨

本年度も昨年度に引き続き、既存コホートの統合データベース解析、現存コホート研究の追跡研究、データベースの有効利用の3つのテーマについて実施した。

第一番目のテーマである統合データベース解析では、EPOCH-JAPANの総死亡データベースについては喫煙状況別の平均余命の推定を、循環器疾患死亡データベースについては、血圧水準別の循環器疾患死亡との関連ならびに確立された危険因子集積と循環器疾患死亡との関連の検討をおこなった。血圧水準と循環器死亡との関連では、ベースライン時の血圧上昇とともに男女ともハザード比が上昇する傾向がみられ、とくに70歳未満において急峻な上昇を示した。循環器疾患危険因子の集積との関連では、危険因子なし群を基準にした場合、男性40歳代のハザード比は危険因子1:1.84、2:3.74、3以上:7.07と顕著なリスク上昇がみられ、女性でも同様な傾向がみられた。

二番目のテーマである現存コホート研究では、厚生労働行政上の必要性に応えた疫学のエビデンスの創出が進み、学術雑誌として公表済みのものが、今年度は英文26編を数え、わが国の科学的根拠(エビデンス)として発信された。

三番目のテーマであるデータベースの有効利用については、研究分担者を分担してライティンググループを構成し、班員で共同して成果発信に参加するプロジェクトを始動した。具体的には5つの重点テーマ(血圧、喫煙、脂質、血糖・糖尿病、CKD)を設定し、班員が各グループの研究計画・データ解析・評価の作業に参画することで作業が進められた。また班員の希望のもと、サブテーマ(肝機能、尿酸、BMI)を設定し個別の解析も進められた。

本研究班のデータベースは日本人集団の実測データ(検査所見)を有する巨大なものであり、アジア諸国単独としても最大規模である。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り、統合データベース構築に関する方法論および解析法の開発による科学的貢献は大きい。今後の発展として10万人規模の循環器死亡データベースの解析を、班員の力を結集して精力的に進めるとともに、将来のデータ統合研究の礎になるべく、データ収集、整理と統合、解析の流れの整理、データ管理の方法、統計的手法の開発などの検討を進める予定である。

## 研究分担者

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)

斎藤 重幸

(札幌医科大学医学部内科学第二講座 講師)

坂田 清美

(岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座 教授)

玉腰 暁子

(愛知医科大学医学部公衆衛生学 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)

三浦 克之

(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門  
教授)

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)

山田 美智子

((財)放射線影響研究所臨床研究部 副部長)

## A. 研究目的

本研究班の目的は、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日本人の地域集団を対象とした既存危険因子

と疾患死亡との関連を詳細に検討し、あわせて現存コホート研究の追跡を継継続・推進し、研究成果を発信することにより、発症予防に関するエビデンスを創出することである。また構築された生活習慣病発症予防データベースについて、その有効な活用法、大学など公的機関による高度利用や保管に伴う問題点を明らかにすることも目的としている。

大規模コホート共同研究をまとめた統合データ解析については、すでに英国 Oxford University が主催する PSC (Lancet 1990;335:765-74), アジアオセアニア地域を対象とし豪州 The George Institute for International Health が主催する APCSC (J Hypertension 2003;21:707-16.) などがある。わが国では厚生労働科学研究である EPOCH-JAPAN (Hypertension 2008;51:1483-91.) があり、13 コホート、約 20 万人の、総死亡をエンドポイントとした総死亡統合データベース、ならびに 10 コホート、約 10 万人の循環器死亡統合データベースが構築され、研究成果の発信が進められている。

本年度は EPOCH-JAPAN の総死亡データベースについては喫煙状況別の平均余命の推定を実施した。また循環器疾患死亡データベースについては、血圧水準別の循環器疾患死亡との関連ならびに確立された危険因子集積と循環器疾患死亡との関連の検討をおこなった。2 番目の目的である現存コホート研究では、厚生労働行政上の必要性に応えた疫学のエビデンスの創出が進められた。3 番目の目的であるデータベースの有効利用については、研究分担者を分担してライティンググループを構成し、



血圧、コレステロール、喫煙、血糖、CKDなどと循環器死亡との関連の検討をおこなった。

## B. 研究方法

本研究の研究体制として、研究代表者は本研究全体の統括および既存コホート統合データを主管し、研究分担者とともに解析を行い、現存コホートに関わる研究分担者は各コホートにおけるエンドポイントの把握(死亡・発症のイベント補足)や共通測定項目の実施など、実際のコホートを運営し、研究協力者とともに研究成果を精力的に発表する、という役割分担で進行した。

既存コホートの統合データベース解析については、既に構築された総死亡情報データベース、循環器死亡データベースをもとに、解析が生物統計家の助言のもと進められた。約9万人のEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースが前年度に構築されたのをうけ、本年度は同データベースの本格的な解析を開始した。わが国の公衆衛生施策推進に生かせる基本資料の提供を目的とし、その端緒として、血圧と循環器疾患死亡に焦点をしばり解析を実施した。また循環器疾患危険因子の集積にともなう循環器疾患死亡との関連についても解析を進めた。血圧と循環器疾患死亡との関連では、上記の10コホートの個人レベルで統合されたデータ(Pooled data)を用いた。解析対象者は循環器疾患既往のない40歳以上90歳未満の74,835人、平均追跡期間約10年であり、Cox比例ハザードモデルにより年齢、BMI、コレステロール、喫煙、飲酒およびコホートの影響を調整したハザード比を推定した。循環器疾患危険因子の集

積と循環器疾患死亡との関連については40,856人の対象者について解析を実施した。全循環器疾患死亡をエンドポイントとし、危険因子なし群を基準にした検討を実施した。

現存コホートの追跡研究では、現存コホートの継続研究として、各コホートでの追跡の継続がなされるとともに、各コホートからの研究成果の創出が各自の創意に基づき実施された。

データベース高度利用を目的とした共同研究については、本年度はデータベースの高度利用を目的とし、班員で共同して成果発信に参加するプロジェクトを始動した。具体的には5つの重点テーマ(血圧、喫煙、脂質、血糖・糖尿病、CKD)を設定し、班員が各グループの研究計画・データ解析・評価の作業に参画することで作業が進められた。また班員の希望のもと、サブテーマ(肝機能、尿酸、BMI)を設定し個別の解析も進めた。

これら研究に関わる倫理面への配慮であるが、本研究班に関わる全ての研究は厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守した。コホートごとに研究分担者、または、実施責任者の所属する組織の倫理委員会で本研究の承認を得ることとした。プライバシーの保護の観点から、すべてのデータは個人名ではなくID番号で処理し、個人情報とは別に管理した。

## C. 結果

### 既存コホートの統合データベース解析

図1に日本高血圧学会(JSH2009)の血圧カテゴリ別にみた全循環器死亡との関連を示す。ベースライン時の血圧が上昇する

に従い男女ともハザード比が上昇する傾向がみられた。また70歳未満、70歳以上に2分し検討した結果では、図2に示すように70歳未満において急峻な上昇を示した。

図1 JSH2009血圧分類と全循環器疾患死亡

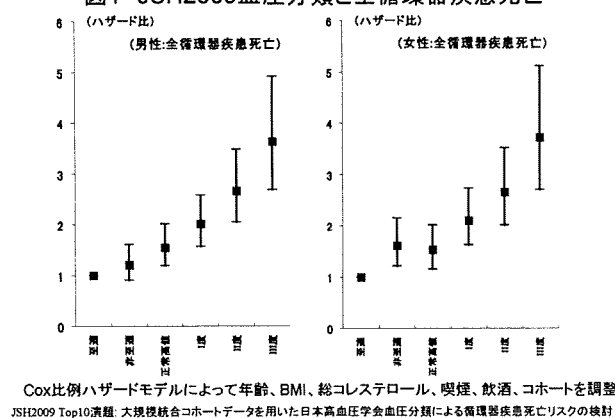
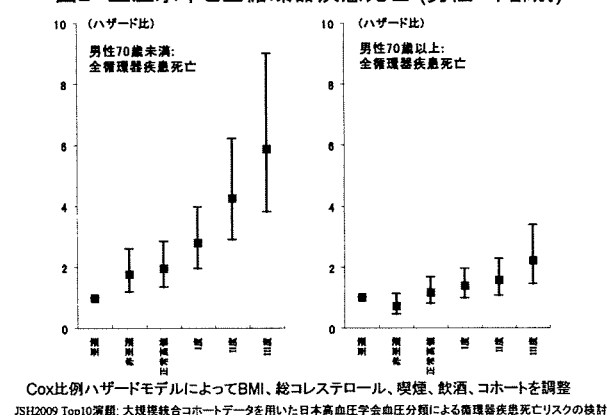


図2 血圧水準と全循環器疾患死亡 (男性・年齢別)



循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連については、全循環器疾患死亡をエンドポイントとし、危険因子なし群を基準にした場合、男性40歳代のハザード比は危険因子1: 1.84、2: 3.74、3以上: 7.07と顕著なリスク上昇がみられた。この傾向は60歳代男性のハザード比上昇(危険因子1つ: 1.26、2つ: 1.99、3つ以上: 2.78)、70歳代男性上昇(危険因子1

つ: 1.32、2つ: 1.48、3つ以上: 1.96)よりも顕著であった。なおこの傾向は女性でも同様であった。

### 現存コホートの追跡研究

現存コホートの継続研究として、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た。学術雑誌として公表済みのものが、英文31編を数え、わが国の科学的根拠(エビデンス)として発信されている。

### データベース高度利用を目的とした共同研究

5つの重点テーマ(血圧、喫煙、脂質、血糖・糖尿病、CKD)、サブテーマ(肝機能、尿酸、BMI)について、解析実務担当者が滋賀医科大学に来学し、本研究班データベースを直接解析する作業に従事し、研究成果の発信を進めた。それら結果の詳細については、本報告書に掲載されている。

### D. 考察

本年度、研究班は、既存コホートの統合データベース解析、現存コホートの追跡研究、データベース高度利用を目的とした共同研究の3つを実施し、それぞれで有意義な成果発信を行った。

日本人集団を対象とした生活習慣病発症予防を目的としたデータベースを構築し、循環器疾患の危険因子との関連を詳細な解析を進めた意義は大きいといえる。総死亡データベース(20万人、追跡人年約200万)とともに循環器死亡データベースは、日本人集団の実測データ(検査所見)を有する巨大データベースであり、アジア諸国単独としても最大規模である。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り、統合データベース構築に関する方法論および解析法の開発による科学的貢献は大きい。

今後の発展として 10 万人規模の循環器死亡データベースを、班員の力を結集して精力的に解析していく予定である。また将来のデータ統合研究の礎になるべく、データ収集、整理と統合、解析の一連の流れの整理と方法論の発展を進める。最後に統合データベースを長期的に管理する原則と指針を具体的に検討するとともに、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タベースの保管体制を整備していきたい。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表参照

##### 2. 学会発表

Ⅱ. 分担研究報告書参照

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## H. 共同研究としての成果

### 総死亡統合データベースの分析

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学部門・准教授

#### 研究要旨

本年度は昨年度に引き続き、喫煙と総死亡との関連に焦点をしぼり、喫煙状況別の平均余命の算出を試みたので報告する。本年度は EPOCH-JAPAN 総死亡データベースの 13 コホートの個人レベルで統合された 188,321 人のデータ (Pooled data) から解析条件にあった、40 歳以上 90 歳未満の対象者の 183,251 人を対象とした。平均余命は 40 歳から 90 歳までのものをその標準誤差とともに算出した。簡易生命表法 (abridged life table method) を用い、性ごとに 5 歳刻みの総死亡率を人年法によって算出し、平均余命を推定した。

喫煙状況別にみた平均余命、非喫煙を参照群としたときの禁煙群、現在喫煙群との差を算出したところ、40 歳平均余命は、男性では非喫煙群では 47.2 歳 (SE:0.2)、禁煙群 44.9 歳 (SE:0.2)、現在喫煙群 42.0 歳 (SE:0.1)、女性では非喫煙群では 52.4 歳 (SE:0.1)、禁煙群 49.7 歳 (SE:0.7)、現在喫煙群 46.6 歳 (SE:0.3) であった。この傾向は 50 歳平均余命から 80 歳平均余命まで同様に、非喫煙群を参照群としたときの平均余命の差については、全ての検討で正の値を示しており、その大きさは現在喫煙、禁煙群の順であった。また、その値は平均余命の年齢階級が上昇するにつれて小さくなった。

日本人の地域集団を対象としたコホート研究のデータベースを用いて、喫煙状況の違いによる平均余命の算出を行った意義は大きいといえる。EPOCH-JAPAN 総死亡データベース (20 万人、追跡人年約 200 万) は、日本人集団の実測データ (検査所見) を有する巨大データベースであり、アジア諸国単独としても最大規模である。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り、本検討はその価値の一端を示したものといえる。

#### 研究分担者

上島 弘嗣

(滋賀医科大学生活習慣病予防センター  
特任教授)

三浦 克之

(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門  
教授)

#### A. 研究目的

本研究では図 1 に示すように、EPOCH-JAPAN というプロジェクト名のもと、13 コホート、約 20 万人の、総死亡をエンドポイントとした総死亡統合データベースを構築、解析にあたっている (Hypertension 2008;51:1483-91.)。また

昨年度は10コホート、約10万人の循環器死亡をエンドポイントとした統合データベースの構築がなされた。本班の目的は総死亡、循環器死亡をエンドポイントとした統合データベースを構築し、日本人地域集団を対象とした既存危険因子と疾患死亡との関連の検討を進めることであり、これら解析より、単独のコホート研究では難しかった詳細な結果が報告されているところである。

大規模コホート共同研究をまとめた統合データ解析としては、すでに英国 Oxford University が主催する PSC (Lancet 1990;335:765-74), アジアオセアニア地域を対象とし豪州 The George Institute for International Health が主催する APCSC (J Hypertension 2003;21:707-16.) などがあり、EPOCH-JAPAN はその日本版といえるものである。

本年度は総死亡データベースについては、昨年度に引き続き喫煙と総死亡との関連に焦点を絞り、喫煙状況別の平均余命の算出を試みたので報告する。

## B. 研究方法

昨年度の EPOCH-JAPAN 総死亡データベースにおける喫煙状況と総死亡との関連の検討をうけ、本年度は同データベースを利用した喫煙状況別の平均余命の算出を実施した。本検討では EPOCH-JAPAN 総死亡データベースの13コホートの個人レベルで統合された188,321人のデータ(Pooled data)を用いた。喫煙情報のない人(4,984人)、血圧情報のない人(74人)、コホート別にみたとき性・年齢別カテゴリで非常に少ないカテゴリに属する人(12人)を除い

た、40歳以上90歳未満の対象者の183,251人を対象とした。

平均余命は40歳から90歳までのものをその標準誤差とともに算出した。簡易生命表法(abridged life table method)を用い、性ごとに5歳刻みの総死亡率を人年法によって算出し、平均余命を推定した。全ての計算には SAS を使用した。

## C. 結果

本解析で使用した対象者数は183,251人(男性:69,502人、女性:113,749人)であり、総死亡者数は17,224人(男性:9,612人、女性:7,612人)であった。研究参加時の平均年齢は男性59.6歳、女性58.4歳で平均追跡期間は男性9.6年、女性9.9年であった。表1に喫煙状況別にみた平均余命と非喫煙を参照群としたときの禁煙群、現在喫煙群との差を示した。男性では40歳平均余命は非喫煙群では47.2歳(SE:0.2)、禁煙群44.9歳(SE:0.2)、現在喫煙群42.0歳(SE:0.1)であった。また50歳平均余命は非喫煙群では37.6歳(SE:0.2)、禁煙群35.6歳(SE:0.2)、現在喫煙群32.6歳(SE:0.1)、60歳平均余命は非喫煙群では28.4歳(SE:0.2)、禁煙群26.6歳(SE:0.1)、現在喫煙群23.8歳(SE:0.1)、70歳平均余命は非喫煙群では19.7歳(SE:0.1)、禁煙群18.5歳(SE:0.1)、現在喫煙群15.9歳(SE:0.1)、80歳平均余命は非喫煙群では12.8歳(SE:0.1)、禁煙群11.9歳(SE:0.1)、現在喫煙群9.9歳(SE:0.1)であった。女性でも傾向は同様で、40歳平均余命は非喫煙群では52.4歳(SE:0.1)、禁煙群49.7歳(SE:0.7)、現在喫煙群46.6歳(SE:0.3)であった。また50歳平均余命は非喫煙群で

は 42.8 歳 (SE:0.1)、禁煙群 40.1 歳 (SE:0.7)、現在喫煙群 36.9 歳 (SE:0.3)、60 歳平均余命は非喫煙群では 33.4 歳 (SE:0.1)、禁煙群 30.8 歳 (SE:0.7)、現在喫煙群 28.1 歳 (SE:0.3)、70 歳平均余命は非喫煙群では 24.4 歳 (SE:0.1)、禁煙群 22.4 歳 (SE:0.6)、現在喫煙群 19.5 歳 (SE:0.3)、80 歳平均余命は非喫煙群では 16.7 歳 (SE:0.1)、禁煙群 16.2 歳 (SE:0.6)、現在喫煙群 12.8 歳 (SE:0.2) であった。

非喫煙群を参照群としたときの平均余命の差については、全ての検討で正の値を示しており、その大きさは現在喫煙、禁煙群の順であった。また、その値は平均余命の年齢階級が上昇するにつれて小さくなった。

#### D. 考察

本年度は昨年度の喫煙状況と総死亡との関連検討(付録図参照)に引き続き、EPOCH-JAPAN 総死亡データベースを用いて喫煙状況別の平均余命の算出を実施した。日本人の地域集団を対象としたコホート研究のデータベースを用いて、喫煙状況の違いによる平均余命の算出を行った意義は大きいといえる。EPOCH-JAPAN 総死亡データベース(20 万人、追跡人年約 200 万)は、日本人集団の実測データ(検査所見)を有する巨大データベースであり、アジア諸国単独としても最大規模である。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り、本検討はその価値の一端を示したものといえる。

今後の課題としては、今回の検討で十分に組み込まなかったコホート間の異質性の検討とその考慮であると思われる。本デー

タベースは 13 のコホート研究のデータを統合したものであり、研究間の異質性についての検討は一つの課題と思われる。またこの異質性が存在する場合、それらを考慮した平均余命(とその差)の算出が必要となる。

今後の発展性としては、本報告で用いられた方法を、血圧や他の確立された危険因子の応用することが考えられる。平均余命は国民全体に広く知られた保健指標であり、その理解のしやすさから国民に対する危険因子の周知に適した指標ともいえる。今後、平均余命などの利用について研究を深めるとともに、その結果を積極的に利用していくことが、公衆衛生施策で重要であり、その科学的基盤の整備が期待されよう。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

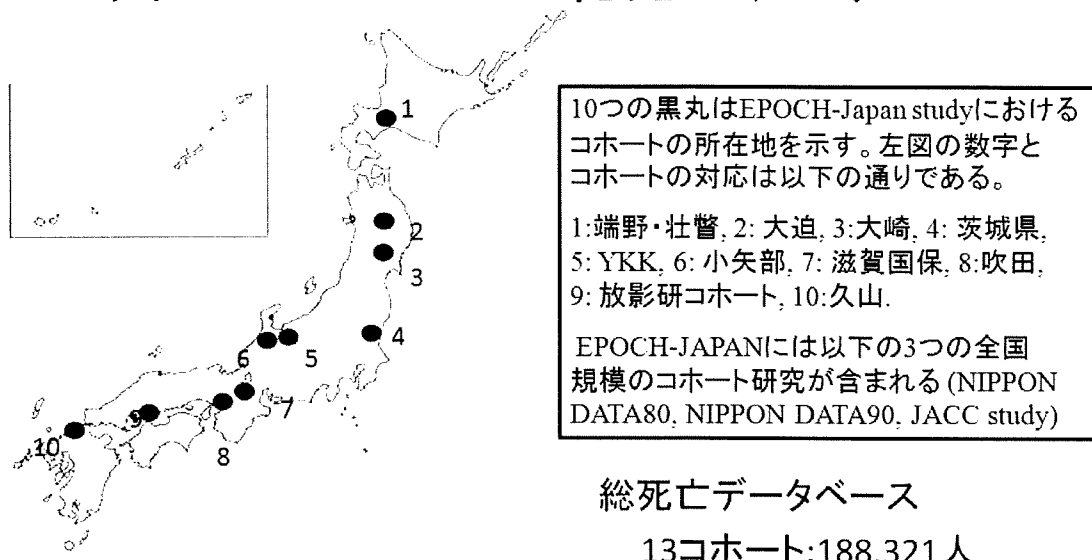
##### 2. 学会発表

特になし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1 EPOCH-JAPAN 総死亡データベース



EPOCH-JAPAN

Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Study

わが国におけるコホート研究のデータを個人レベルで統合、解析するプロジェクト

コホート選定基準: 健診項目がある、10年前後の追跡、1,000人以上

表1 喫煙状況別にみた平均余命  
EPOCH-JAPAN

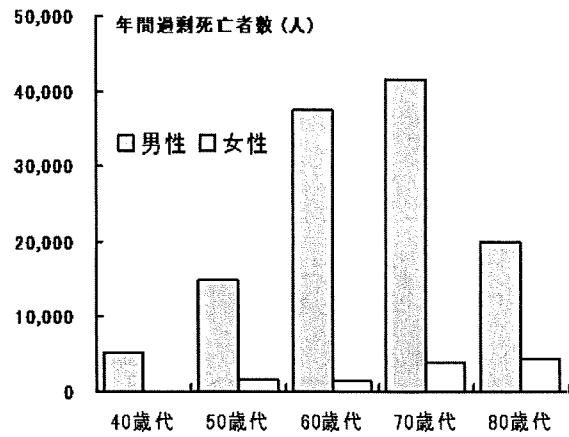
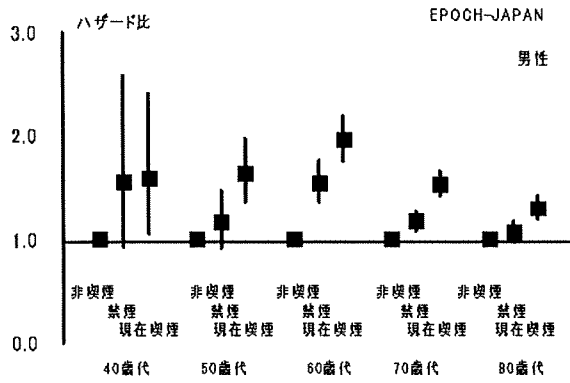
年齢	非喫煙		禁煙			現在喫煙		
	平均 余命	SE	平均 余命	SE	非喫煙 との差	平均 余命	SE	非喫煙 との差
男性								
40	47.2	0.2	44.9	0.2	2.4	42.0	0.1	5.2
50	37.6	0.2	35.6	0.2	2.0	32.6	0.1	5.0
60	28.4	0.2	26.6	0.1	1.9	23.8	0.1	4.7
70	19.7	0.1	18.5	0.1	1.2	15.9	0.1	3.8
80	12.8	0.1	11.9	0.1	0.9	9.9	0.1	2.9
女性								
40	52.4	0.1	49.7	0.7	2.7	46.6	0.3	5.7
50	42.8	0.1	40.1	0.7	2.7	36.9	0.3	5.9
60	33.4	0.1	30.8	0.7	2.6	28.1	0.3	5.3
70	24.4	0.1	22.4	0.6	2.0	19.5	0.3	4.9
80	16.7	0.1	16.2	0.6	0.6	12.8	0.2	3.9

単位:年

SE, 標準誤差

# 付録 喫煙状況と総死亡

年齢別ハザード比(男性)、喫煙による推定年間過剰死亡数(性・年齢別)



喫煙による年間推定死亡数

男性:119,114人 女性:11,438人



## 循環器疾患死亡統合データベースの分析

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・教授

### 研究要旨

昨年度に構築された約9万人のEPOCH-JAPAN循環器疾患死亡データベースを使用して、血圧水準別の循環器疾患死亡との関連の検討、ならびに確立された循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連の検討を実施した。

血圧水準と循環器疾患死亡との関連は、解析対象者は循環器疾患既往のない40歳以上90歳未満の74,835人(平均追跡期間約10年)とし、血圧水準には日本高血圧学会基準を、エンドポイントは全循環器疾患死亡とし、Cox比例ハザードモデルにより年齢、BMI、コレステロール、喫煙、飲酒およびコホートの影響を調整したハザード比を推定した。確立された循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連については、血圧、糖尿病、総コレステロール、喫煙の4つの危険因子を対象とし、個々の危険因子について基準を設け二値化し、その集積数と循環器死亡との関連を解析した。対象者は4危険因子の情報を有する40,856人の対象者とした。

日本高血圧学会(JSH2009)の血圧分類別にみた全循環器死亡との関連について、ベースライン時の血圧で分類された集団が、血圧水準が上昇するに従い男女ともハザード比が上昇する傾向がみられた。また70歳未満においてはハザード比の急峻な上昇を認めた。循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連については、男女とも危険因子の集積にともないハザード比が増加する傾向を示し、この傾向は、40歳代で他の年齢カテゴリよりも顕著であった。

上記の2つの検討でも示されたように、これら詳細な検討は大規模なサンプルサイズがあって始めて可能なことであり、本班データベースが期待されるところである。血圧、糖尿病、総コレステロール、喫煙の組み合わせに関する定量的な評価は、我が国の公衆衛生施策を考える上で極めて重要であり、貴重なエビデンスとなりえる。本報告はその予備的検討と位置づけられることから、日本人地域集団から発信されるエビデンスとして、日本の公衆衛生行政に真に貢献する可能性が示されたと言える。

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)

長澤 晋哉

(滋賀医科大学生活習慣病予防センター  
特任助教)

藤吉 朗

(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学  
部門 特任助教)

上島 弘嗣

(滋賀医科大学生活習慣病予防センター  
特任教授)

## A. 研究目的

本研究班の大きな目的の一つとして、既存コホート研究の統合データベースを構築し、日本人地域集団を対象とした既存危険因子と疾患死亡との関連について、詳細な検討を実施することがある。

昨年度は10コホート、約10万人の循環器死亡をエンドポイントとした統合データベースの構築(図1)に専心したが、本年度は循環器疾患死亡データベースについては、血圧水準別の循環器疾患死亡との関連、ならびに確立された循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連の検討の2つを実施した。なお循環器死亡データベースについては、本データベースの有効利用の一環として、ライティンググループ(血圧、コレステロール、喫煙、血糖、CKD)による共同研究も進めているが、それらの研究報告は本報告書の別稿で報告されている。

## B. 研究方法

約9万人のEPOCH-JAPAN循環器死亡デー

タベースが前年度に構築されたのをうけ、本年度は同データベースの本格的な解析を開始した。血圧水準と循環器疾患死亡との関連では、前記した10コホートの個人レベルで統合されたデータ(Pooled data)を用い、解析対象者は循環器疾患既往のない40歳以上90歳未満の74,835人(平均追跡期間約10年)とした。エンドポイントは全循環器疾患死亡し、Cox比例ハザードモデルにより年齢、BMI、コレステロール、喫煙、飲酒およびコホートの影響を調整したハザード比を推定した。

確立された循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連については、検討すべき危険因子として血圧、糖尿病、総コレステロール、喫煙の4つとした。これら4つの危険因子の情報を有する40,856人の対象者について解析を実施した。個々の危険因子について危険因子保有の有無について基準を設け二値化した。二値化の基準は以下のとおりである：高血圧(SBP $\geq$ 140mmHg または DBP $\geq$ 90mmHg もしくは既往歴)、糖尿病(随時血糖 $\geq$ 200mg/dl, HbA1c $\geq$ 6.5 もしくは既往歴)、総コレステロール(TC $\geq$ 220mg/dl もしくは既往歴)、喫煙(現在喫煙)。全循環器疾患死亡をエンドポイントとし、危険因子の集積数によってカテゴリ化し、危険因子なし群を基準にした検討を実施した。

## C. 結果

日本高血圧学会(JSH2009)の血圧分類別にみた全循環器死亡との関連について、図2に男性を、図3に女性を各々示した。ベースライン時の血圧で分類された集団が、血圧水準が上昇するに従い男女ともハザ

ード比が上昇する傾向がみられた。ハザード比の点推定値は至適を1とすると、男性全体では非至適:1.21、正常高値:1.55、I度:2.01、II度:2.67、III度:3.64、女性全体では非至適:1.62、正常高値:1.53、I度:2.10、II度:2.66、III度:3.72であった。

また図2、図3に70歳未満、70歳以上に2分し検討した結果を示した。図に示すように70歳未満においてはハザード比の急峻な上昇を認めた。ハザード比の点推定値は至適を1とすると、年齢70歳未満の男性では、非至適:1.83、正常高値:1.76、I度:2.78、II度:4.48、III度:8.21であり、年齢70歳未満の女性では非至適:1.83、正常高値:1.76、I度:2.78、II度:4.48、III度:8.21であった。また年齢70歳以上の男性では、非至適:0.73、正常高値:1.16、I度:1.39、II度:1.56、III度:2.22であり、年齢70歳以上の女性では、非至適:1.39、正常高値:1.28、I度:1.54、II度:1.67、III度:1.91であった。

図4に循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連について示した。全循環器疾患死亡をエンドポイントとし、危険因子なし群を基準にした場合、男性40歳代のハザード比は危険因子1:1.84、2:3.74、3以上:7.07と顕著なリスク上昇がみられた。この傾向は60歳代男性のハザード比上昇(危険因子1つ:1.26、2つ:1.99、3つ以上:2.78)、70歳代男性上昇(危険因子1つ:1.32、2つ:1.48、3つ以上:1.96)よりも顕著であった。なおこの傾向は女性でも同様であった。

#### D. 考察

本研究では、本班で構築された循環器疾患死亡データベースを使用し、血压水準別の循環器疾患死亡との関連、ならびに確立された循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連の検討の2つを実施した。

本班の成果として、日本人集団を対象とした生活習慣病発症予防を目的としたデータベースを構築し、循環器疾患の危険因子との関連を詳細な解析を進める意義は大きいといえる。約10万人を誇る循環器死亡データベースは、日本人集団の実測データ(検査所見)を有する巨大データベースであり、アジア諸国単独としても最大規模である。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り、本年度の検討はその端緒を開いたものといえる。

血压水準別にみた循環器死亡との関連の検討において、血压水準の上昇に伴いハザード比が増加する傾向が明瞭に示された。これら傾向が男女別に、また年齢を70歳で区切って解析しても確認できたことの意義は大きい。これら詳細な検討は大規模なサンプルサイズがあつて始めて可能なことであり、本班データベースが期待される場所である。また特に70歳未満でハザード比増加が顕著であったことは、壮年期からの血压管理の重要性を示すものといえよう。70歳未満における血压管理の重要性とともに、70歳以上における結果解釈における1つの注意点を喚起しておきたい。70歳以上のカテゴリは、そもそも循環器死亡率が高い集団であり、ハザード比増加とともに、死亡率が大きいことも加味して解釈する必要がある。70歳未満における急峻なハザード比増加は強い印象を受けるが、70歳以上

の集団でも確認されたハザード比の増加傾向は、高齢においてもなお血圧の循環器死亡における影響の強さを示している重要なエビデンスであると言えよう。

循環器疾患危険因子の集積と循環器疾患死亡との関連においては、これら危険因子の集積が循環器死亡に与える影響について大きいことが性別、年齢階級別に明瞭に示された。血圧、糖尿病、総コレステロール、喫煙が循環器疾患死亡の危険因子であることは確立されたエビデンスであり、これら組み合わせによる死亡率増加については大きな関心事である。これらに定量的な評価が可能なサンプルサイズを有する本データベースにおける検討は、我が国の公衆衛生施策を考える上で極めて重要であり、貴重なエビデンスとなりえる。本格的な検討は本データベースにおける血圧、糖尿病、総コレステロール、喫煙など個々の危険因子の詳細な検討を経て、最終的に実施される予定である。その予備的検討といえる本報告から、日本人地域集団から発信されるエビデンスとして、日本の公衆衛生行政に真に貢献する可能性が示されたと言える。

## E. 健康危険情報

該当なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

#### 1) EPOCH-JAPAN Research Group.

Relationship of blood pressure level to

the risk of cardiovascular disease mortality in a pooled analysis of 10 cohort studies in Japan: the EPOCH-JAPAN. World Hypertention Congress 2009. 10-11/2009. Beijing, China

2) EPOCH-JAPAN Research Group. Clustering of established cardiovascular risk factors and cardiovascular disease mortality: a pooled analysis of 41,000 Japanese (EPOCH-JAPAN). The Joint Scientific Meeting of IEA-WPR and 20th JEA. 01/2010. Koshigaya, Japan

3) EPOCH-JAPAN 研究グループ. 大規模統合コホートデータを用いた日本高血圧学会血圧分類による循環器疾患死亡リスクの検討. 第32回日本高血圧学会総会. 2009年10月. 滋賀県大津市

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし