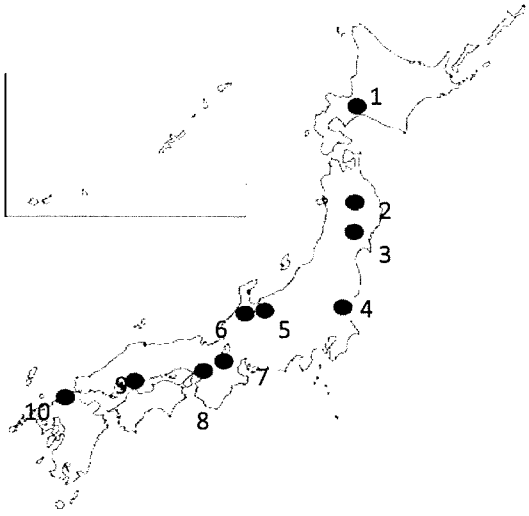
図1 統合データベースに含まれるコホート研究



10つの黒丸はEPOCH-Japan studyにおけるコホートの所在地を示す。左図の数字とコホートの対応は以下の通りである。

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.

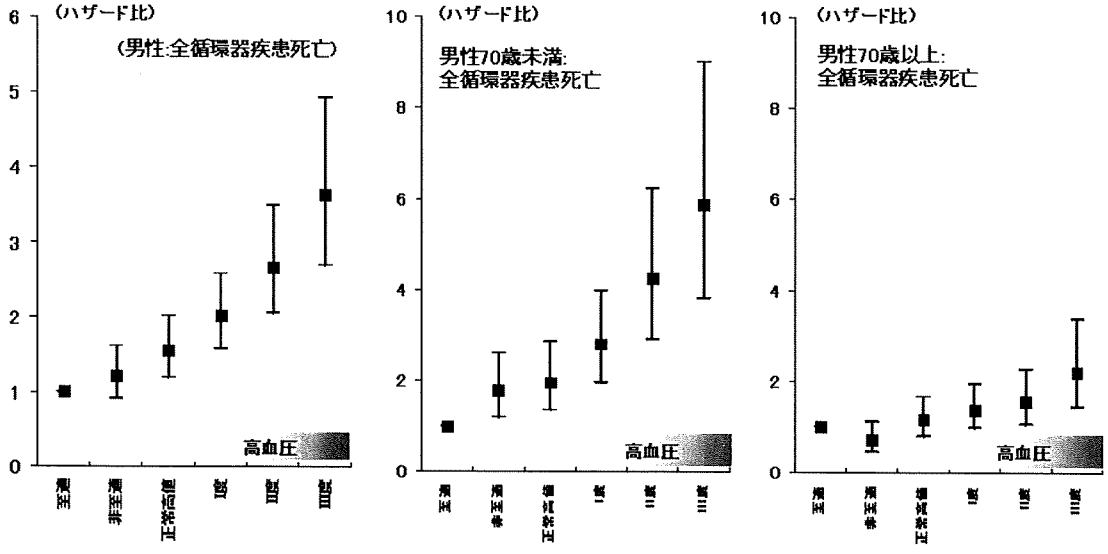
EPOCH-JAPANには以下の3つの全国規模のコホート研究が含まれる (NIPPON DATA80, NIPPON DATA90, JACC study)

総死亡データベース
13コホート:188,321人
循環器死亡データベース
10コホート: 90,528人

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

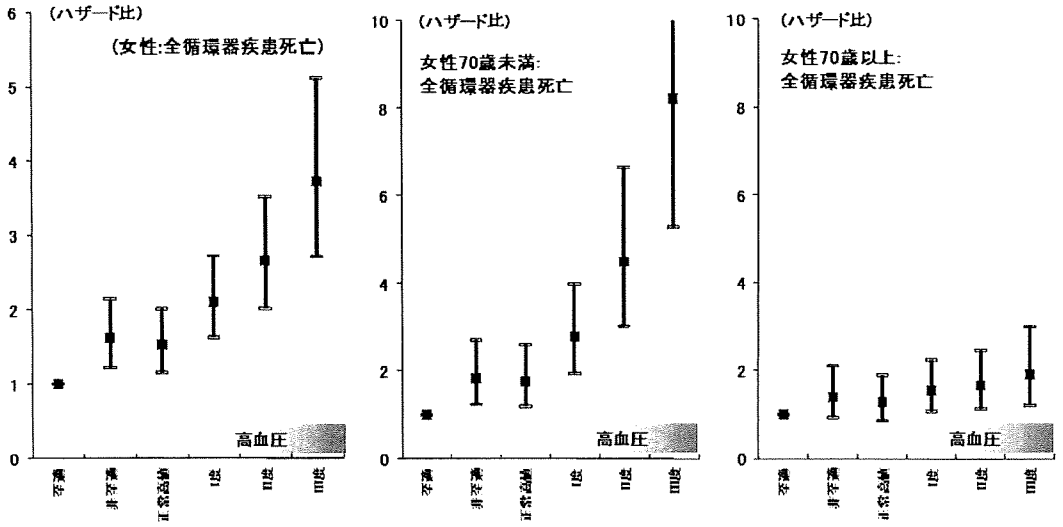
1

図2 JSH2009血圧分類と全循環器疾患死亡 (男性・年齢別)



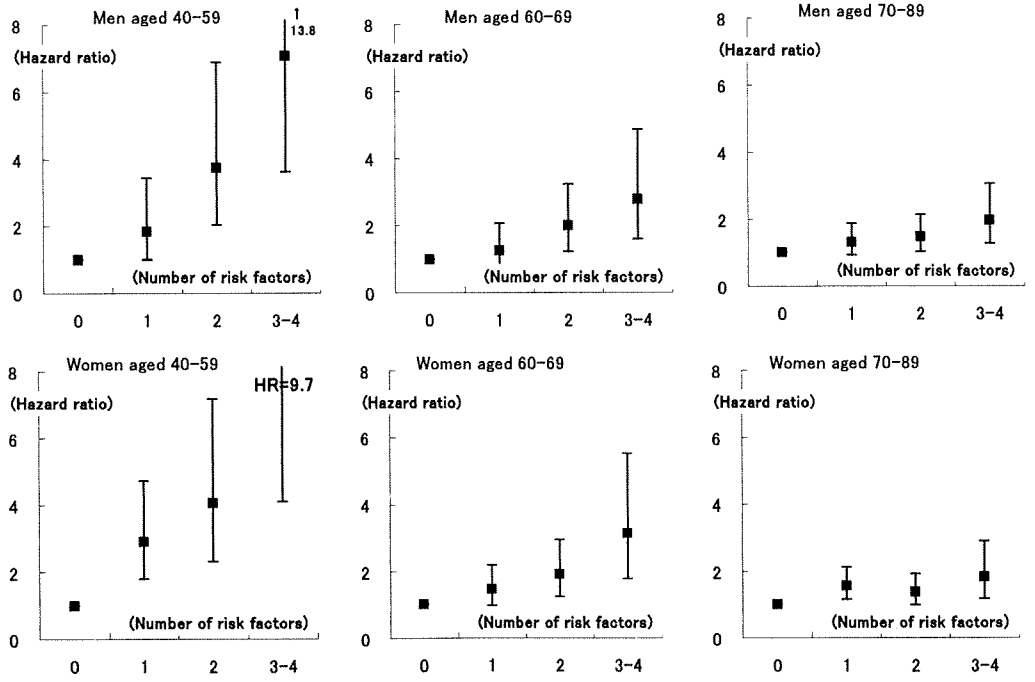
Cox比例ハザードモデルによって年齢、BMI、総コレステロール、喫煙、飲酒、コホートを調整

図3 JSH2009血圧分類と全循環器疾患死亡 (女性・年齢別)



Cox比例ハザードモデルによって年齢、BMI、総コレステロール、喫煙、飲酒、コホートを調整

図4 確立された危険因子の集積と全循環器疾患死亡



4つの確立された危険因子:高血圧(SBP>=140mmHgまたはDBP>=90mmHgもしくは既往歴), 糖尿病(随時血糖>=200mg/dl, HbA1c>=6.5もしくは既往歴), 総コレステロール(TC>=220mg/dlもしくは既往歴), 喫煙(現在喫煙)、Cox比例ハザードモデルでコホートを調整

統合データベースを利用した共同研究

はじめに

本研究班ではEPOCH-JAPAN総死亡データベースならびに循環器疾患死亡データベースを使用した共同研究を進めている。昨年度のワークショップによる討論を引き継ぎ、本年度は具体的な作業を推進した。

共同研究として重要なテーマを5つ(血圧、喫煙、脂質、血糖・糖尿病、CKD)設定するとともに、班員の要望のあった肝機能、尿酸、BMIを加えて検討を開始した。検討の準備に関しては7−8月に中央事務局で行い、9月より本格的な検討を実施した。検討方法として、各テーマについて分担研究者、研究協力者(茨城県コホート)で構成されるライティンググループを中央事務局で設定するとともに、リーダーを中央事務局で指名し、そのもとでデータ解析、原稿執筆など実務作業を行う者(以下実務作業者)が作業にあたるという体制をとった。具体的なライティンググループとそのメンバー名を表に示した。

実際の共同研究に際しては、初めにリーダーもしくは実務担当者が解析プランを作成し、そのプランに対し、ライティンググループのメンバーが議論を行い、最終的なプランをもって実務作業にあたるという手順で進められた。データ解析、原稿作成などの実務作業は実務作業者があたり、滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門(滋賀医科大学基礎医学棟6階)に来学し、中央事務局で構築したデータベースを使用し、具体的なデータ解析の作業を進めた。かかる作業は通常2泊もしくは3泊の時間を要し、共同研究にかかる費用は中央事務局の負担とした。解析に際してはSASを使用した。

本年度の実務担当者について述べると、北は札幌、南は博多に及ぶ広範囲から滋賀医科大学を訪問しており、人数にして8人、総作業日数は30人日に迫る大規模なものとなった。来年度も引き続き作業が進められ、学会・論文発表など学術的な情報発信が進められると期待される。

表　ライティンググループ名、メンバーならびに実務担当者、テーマ一覧

グループ名	メンバー（順不同・敬称略）	実務担当者（敬称略）	テーマ＊
血圧	今井、岡山、中山、辻、三浦	浅山(東北大)	1.
喫煙	中川、村上、入江	中村(幸)(金沢医大)	2.
脂質	岡村、磯、三浦、玉腰、山田	長澤(滋賀医大)	3.
		渡邉(国循)	4.
血糖・糖尿病	清原、斎藤、中川、坂田、	平川(九大)	5.
	玉腰、岡山、岡村	三俣(札幌医大)	6.
CKD	清原、入江、西連地、村上	永田(九大)・村上(滋医大)	7. 8.
リスク集積グループ	三浦・上島、班員全員	中央事務局	
その他			
肝機能	磯	李(大阪大)	9.
尿酸	磯	章(大阪大)	10.
BMI	辻、村上	實澤(東北大)	11.

なお、全てのグループに研究代表者(上島弘嗣)は入ることとする。
網掛部分はリーダー(まとめ役)を示す。

＊テーマは以下のとおりである。

1. 降圧治療者の未治療者と比較した予後の分析（全死亡、CVD 死亡、CVD 発症、脳卒中発症）
2. 喫煙と循環器疾患死亡
3. TC・LDL・Non-HDL と脳卒中死亡
4. HDL コレステロール値（特に Very High Level）と総死亡
5. HbA1c が循環器死亡に及ぼす影響
6. 食後（随時）血糖と循環器死亡
7. 糸球体濾過量と尿蛋白が循環器死亡に及ぼす影響
8. 糸球体濾過量と尿蛋白が総死亡に及ぼす影響
9. 肝機能と循環器死亡
10. 尿酸と循環器死亡
11. Body mass index と総死亡の関連、身長カテゴリ別の解析

血圧ライティンググループ報告

降圧治療と病型別リスクの関連 - 経過報告

血圧解析グループ
浅山敬（東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座）、○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）、岡山明（(財)結核予防会第一健康相談所）、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）、中山健夫（京都大学大学院医学研究科健康情報学分野）、三浦克之（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）
（○はグループリーダー）

研究要旨
全国規模のコホートの Pooled Individual Data を用いて、降圧治療者のリスクを病型別に検討した。その結果、循環器総死亡、冠動脈疾患死亡については服薬者においても血圧値の上昇に伴うリスクの上昇が直線的に観察された。しかし脳卒中では服薬者におけるリスクの直線的上昇が認められず、降圧治療中患者の血圧値とリスクの関係は病型毎に異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

降圧治療者の循環器疾患発症リスクは、血圧が至適血圧域まで管理されていてもなお、同じ血圧レベルの未治療者に比べて高いことが知られている。また、血圧値の上昇に伴い、循環器疾患リスクが直線的に上昇する関係は、未治療者においては明瞭に観察されるが、降圧治療者を対象とした解析では関係性が弱い、あるいは観察されないことが報告されている。しかしながら先行報告は単一疾患の解析結果に基づいており、冠動脈疾患や脳血管疾患など、循環器疾患の病型別の詳細な検討は行われていない。そこで今回、Individual Data を統合した大規模データベースである本研究対象から、降圧治療者の病型別リスクの分析を行った。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

本研究は統合データベース「EPOCH-JAPAN」のデータを用いた。EPOCH-JAPAN についての詳述や倫理面への配慮については他項を参照されたい。

2) 本研究対象・疾患判定基準

本検討では、40 歳以上 90 歳未満で、身長・体重・服薬情報の欠損者を除いた 42754 名を対象とした。このうち服薬者は 8222 名、未服薬者は 32532 名である。解析の対象イベントは循環器疾患による死亡であり、ICD-10 分類に従い、総循環器死亡（ICD コード I00-I99)、冠動脈疾患死亡(ICD コード I20-I25)、心不全死亡(ICD コード I50)、脳卒中死亡(ICD コード I60-I69)の 4 種類をイベン

トと定義した。

対象者の血圧は、日本高血圧学会ガイドライン（JSH 2009）に基づいて、Optimal（120/80mmHg 未満）、Normal（120/80mm 以上 130/85mmHg 未満）、High Normal（130/85 以上 140/90mmHg 未満）、Grade 1 Hypertension（140/90 以上 160/100mmHg 未満）、Grade 2 Hypertension（160/100 以上 180/110mmHg 未満）、Grade 3 Hypertension（180/100mmHg 以上）の計 6 レベルに分類した。

3) 統計解析

すべての統計解析には SAS Version 9.13（SAS institute）を用いた。基礎特性の比較検討には t 検定、Fisher の正確検定を適宜使用した。生存分析に際しては Cox 比例ハザードモデルを適用し、血圧の他に年齢、性別、BMI、心疾患既往、高脂血症、糖尿病、飲酒、喫煙、コホート効果を調整因子として用いた。

C. 研究結果

対象 42754 名の基礎特性ならびに降圧治療の有無別の検討を Table 1 に示す。服薬者は未服薬者に比べ、全体として血圧が 15.3/5.8 mmHg 高値であった。しかし喫煙者の割合（過去の喫煙歴を含む）は、服薬群が未服薬群に比べ有意に低値であった。

Table 2 に、未服薬者に対する服薬者の各疾患死亡リスクを、他の因子に加えて収縮期血圧を調整因子に用いて解析した結果を示す。すべての疾患について、服薬者のリスクは未服薬者より有意に高く、男女別の解析でも男性の心不全死亡を除くすべての項目で有意なリスク上昇を認めた。

続いて、血圧の 6 レベル（Optimal, Normal, …, Gtage 3 Hypertension）と降圧治療の有無で、対象者を計 12 群に分類した場合の各疾患死亡リスクを Figure 1-4 に示す。図は順に、総循環器死亡、冠動脈疾患死亡、心不全死亡、脳卒中死亡を対象疾患として、それぞれ至適血圧・未服薬を対照群とした場合の、他の 11 群のリスクを算出している。未服薬者ではすべての疾患について、血圧の上昇に伴うリスクの直線的な上昇が観察された（All Trend $P<0.005$）。服薬群では、血圧レベルに伴うリスクの直線的な上昇関係は総循環器死亡で強く認められた（Trend $P=0.0003$）が、脳卒中死亡では直線的なリスク上昇が観察されなかった（Trend $P=0.2$）。また、服薬者の血圧レベルと脳卒中リスクの関係は二次式で有意に表され得た（二次項 $P=0.02$）が、尤度比検定の結果からは旧来のモデル（一次式）を二次式に置き換えてもモデルの有意な改善を認めなかった（$P>0.05$）。

D. 考察

降圧治療者は、いずれの循環器疾患死亡リスクも未服薬者に比べ有意に高く、早期かつ厳格な血圧管理ならびに血圧以外の総合的なリスク管理の重要性が示唆された。一方、降圧治療者の疾患リスクと血圧レベルの関係は、総循環器死亡・心疾患死亡では直線的であったが、脳卒中死亡とは J 型ないし U 型を示し、病型によって血圧の与える影響が異なる可能性が考えられた。

E. 結論

大規模データベースを用いて、降圧治療者のリスクを病型別に算出し、脳卒中死亡と他の循環器疾患死亡との間で血圧値と疾患リスクの関係が異なる可能性を示すことができた。このことは、日常診療あるいは健康管理の過程で、本研究成果を対象者個々のリスクに応じて細やかに適用できる可能性を示すものであった。

F. 健康管理情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Clinical characteristics among subjects.

Variables	All subjects	Antihypertensive medication		
		Untreated	Treated	*P* values
Number of Subjects	42754	34532	8222	
Age (years)	59.2 ± 11.1	57.7 ± 11.0	65.2 ± 9.1	*<.0001*
Male (%)	43.3	44.2	39.8	*<.0001*
Body mass index (kg/m^2)	23.3 ± 3.2	23.1 ± 3.1	24.2 ± 3.4	*<.0001*
Past history of CVD (%)	9.4	7.1	19.0	*<.0001*
Diabetes (%)	7.4	5.6	15.4	*<.0001*
Hypercholesterolemia (%)	16.9	15.4	23.7	*<.0001*
Current or Ex-Smoking (%)	39.5	40.1	37.1	*<.0001*
Current or Ex-Drinking (%)	45.9	46.1	44.9	*0.05*
Use of Antihypertensive Medication (%)	19.2		N/A	
Systolic BP (mmHg)	133.6 ± 20.2	130.7 ± 19.0	146.0 ± 20.4	*<.0001*
Diastolic BP (mmHg)	79.7 ± 11.9	78.6 ± 11.5	84.4 ± 12.4	*<.0001*

Abbreviation; BP: blood pressure, CVD: cardiovascular disease

Table 2. Risk of events defined by the usage of antihypertensive medication

Type of events	All subjects		Men		Women	
	RH	95% CI	RH	95% CI	RH	95% CI
Total cardiovascular death	1.50	1.36 - 1.65	1.54	1.34 - 1.78	1.48	1.30 - 1.70
Coronary heart disease death	1.52	1.23 - 1.89	1.50	1.11 - 2.02	1.59	1.16 - 2.18
Heart failure death	1.38	1.09 - 1.75	1.34	0.91 - 1.99	1.42	1.05 - 1.92
Stroke death	1.49	1.28 - 1.72	1.54	1.24 - 1.90	1.46	1.19 - 1.79

Abbrebiation; RH: relative hazard, CI: confidence intervals

Figure 1 Total cardivascular death

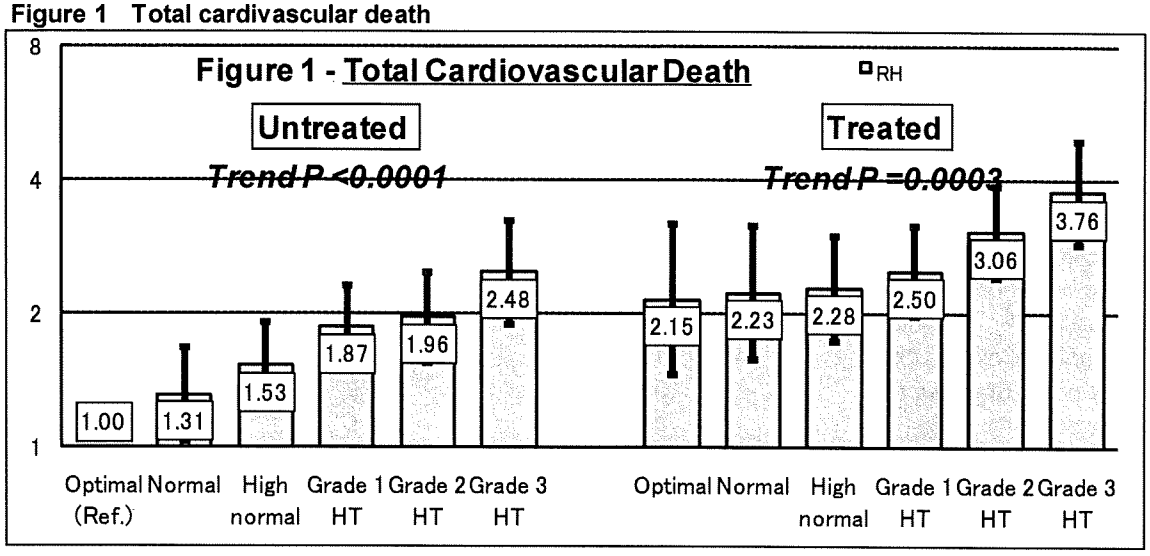


Figure 2 Coronary Heart Disease Death

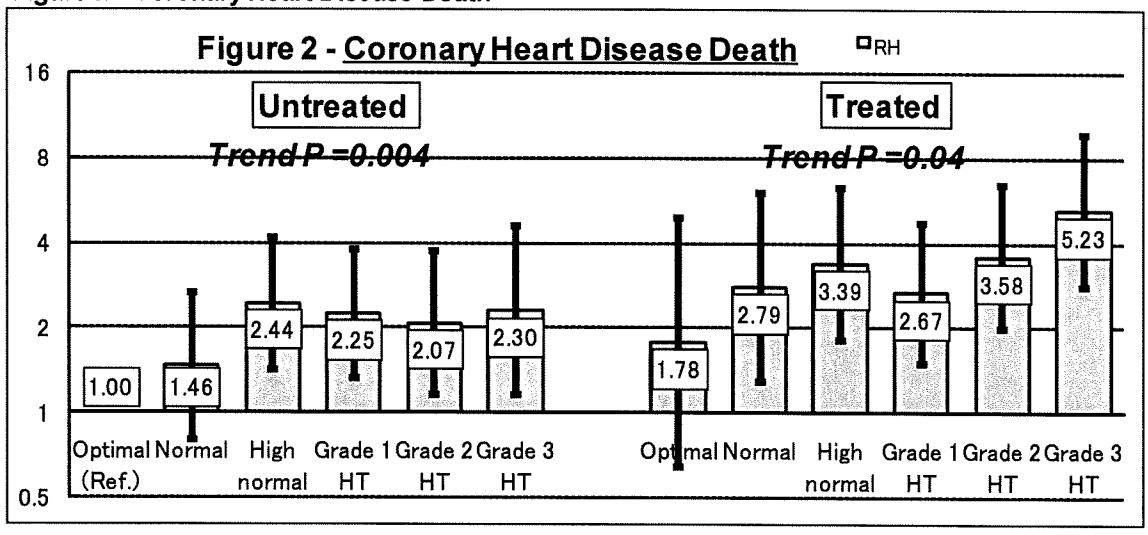


Figure 3 Heart Failure Death

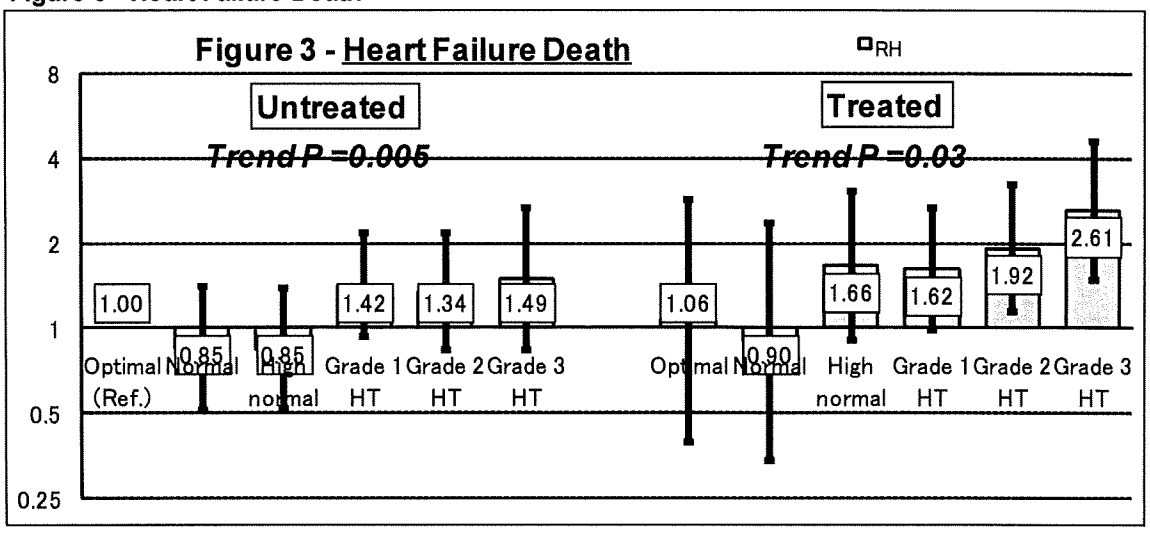
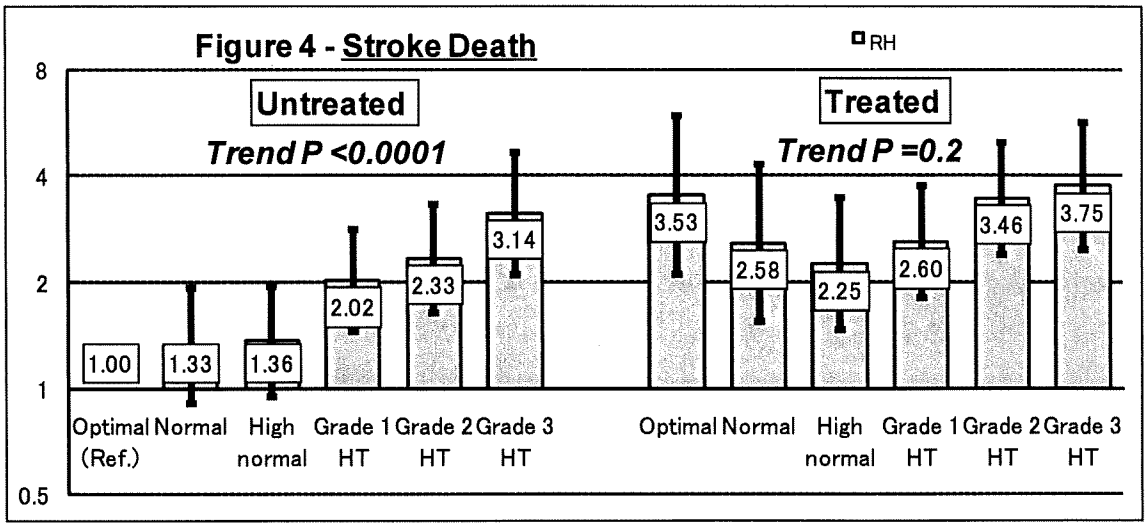


Figure 4 Stroke Death



喫煙ライティンググループ報告

喫煙と循環器疾患死亡

喫煙解析グループ
中村幸志、○中川秀昭、櫻井勝（金沢医科大学健康増進予防医学部門）、村上義孝（滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門）、入江ふじこ（茨城県保健福祉部保健予防課）
（○はグループリーダー）

研究要旨

10 コホートを統合した 66,592 名のデータを用いて、喫煙と循環器疾患死亡との関連を検討した。男性対象集団（27,385 名）の 53.7%にみられた現在喫煙の非喫煙と比べた循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は 1.68（95%信頼区間 1.42 - 1.99）、女性対象集団（39,207 名）の 4.9%にみられた現在喫煙の同ハザード比は 1.63（1.31 - 2.05）であった。男性の現在喫煙による循環器疾患死亡の人口寄与危険割合は 24.4%、女性では 3.7%であった。特に、高血圧や高コレステロール血症を併せ持つ喫煙者では、循環器疾患死亡のリスクはより高い可能性が示唆された。

A. 研究目的

欧米先進国と比べると男性において頻度の高い危険因子である喫煙と循環器疾患死亡との関連を日本人の大規模データを用いて検討した。

B. 研究方法

EPOCH-JAPAN の 13 コホートにうち、喫煙習慣および循環器疾患死亡に関する情報を有する 10 コホート（端野・壮瞥、大崎国保、大迫、小矢部、YKK、放射線影響研究所、久山町、JACC、NIPPON DATA80、 NIPPON DATA90）を統合したデータ（n=90,528）を用いて、喫煙と循環器疾患死亡との関連を男女別に検討した。

90,528 名のうち、40 歳未満（n=10,447）または 90 歳以上の者（n=81）、循環器疾患の既往歴を有する者（n=7,422）、データ（喫煙習慣、Body Mass Index、血圧、血清総コレステロール）欠損のある者（n=5,986）を除外した 40-89 歳の 66,592 名を解析対象者とした。

Cox 比例ハザードモデルを用いて、非喫煙を基準にした現在喫煙および過去喫煙の循環器疾患死亡のハザード比を計算した（年齢、Body Mass Index、収縮期血圧、血清総コレステロール、コホートで調整）。

このハザード比などを用いて、現在喫煙および過去喫煙による循環器疾患死亡の人口寄与危険割合を計算した。

さらに、高血圧（収縮期血圧≥140mmHg または拡張期血圧≥90mmHg）の有無や高コレステロール血症（血清コレステロール≥240mg/dl）の有無も考慮して、喫煙による循環器疾患死亡

のハザード比を計算した。

C. 研究結果

男性対象者27,385名（平均年齢58歳）の現在喫煙および過去喫煙の頻度は 53.7%および22.0%、女性対象者39,207名（平均年齢57歳）ではそれぞれ4.9%および1.3%であった。

平均追跡期間10.1年という追跡の後、男性では988例、女性では905例の循環器疾患死亡が発生した。

男性の現在喫煙および過去喫煙による循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は 1.68 (95%信頼区間1.42－1.99)および1.09 (0.89－1.34) (Figure 1A)、女性ではそれぞれ1.63 (1.31 － 2.05)および 1.41 (0.96 － 2.08)であった (Figure 1B)。

男性の現在喫煙および過去喫煙による循環器疾患死亡の人口寄与危険割合は 24.4%および1.7%、女性ではそれぞれ3.7%および0.9%であった。

正常血圧の非喫煙を基準にした、正常血圧の現在喫煙および過去喫煙や高血圧の現在喫煙、過去喫煙および非喫煙による循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、男性ではFigure 2A、女性ではFigure 2Bに図示したような結果であった。正常血圧の非喫煙者と比べると、正常血圧の現在喫煙者の循環器疾患死亡のリスクは男女とも1.5倍前後であったが (男性1.43 (1.08－1.89)、女性1.70 (1.18 － 2.46))、高血圧の現在喫煙者の同リスクは男女とも3倍近く、より高いリスク状態であった (男性 2.83 (2.17 － 3.69)、女性 2.70 (2.00 － 3.64))。

正常コレステロールの非喫煙を基準にした、正常コレステロールの現在喫煙および過去喫煙や高コレステロールの現在喫煙、過去喫煙および非喫煙による循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、男性では Figure 3A、女性ではFigure 3Bに図示したような結果であった。正常コレステロールの非喫煙者と比べると、正常コレステロールの現在喫煙者の循環器疾患死亡のリスクは男女とも1.6倍であったが (男性1.63 (1.37－1.94)、女性1.58 (1.23－2.03)、高コレステロールの現在喫煙者の同リスクは男女とも若干高い傾向であった (男性1.94 (1.39－2.71)、女性1.87 (1.14 － 3.09))。

D. まとめ

男女とも、喫煙習慣を有する者は循環器疾患死亡のリスクが高かった。特に、高血圧や高コレステロール血症という他の循環器疾患の危険因子を併せ持つ喫煙者では、循環器疾患死亡のリスクはより高い可能性が示唆された。

男性の2人に1人が現在喫煙者であり、禁煙者も含めると約3/4が喫煙習慣を有しており、この高い頻度の結果、男性対象集団で発生した循環疾患死亡の約1/4は現在および過去の喫煙習慣に起因していたと推測された。

今後は、喫煙による循環器疾患死亡のリスクを虚血性心疾患や脳卒中（脳梗塞など）という病型別に分けて検討したり、中年齢層と高年齢に分けて検討したりしていく。

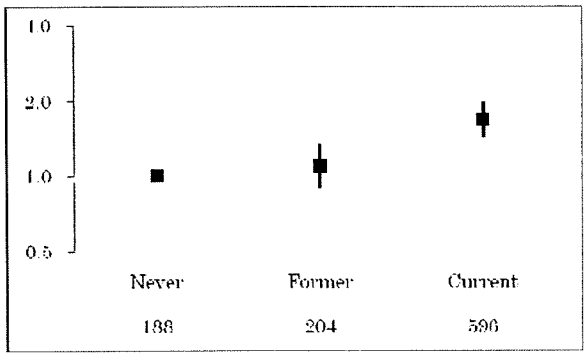
E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

(A) Men



(B) Women

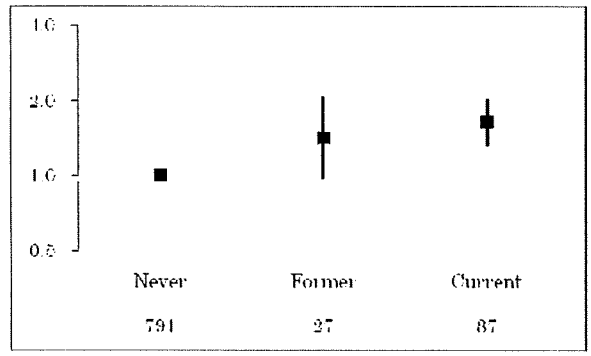
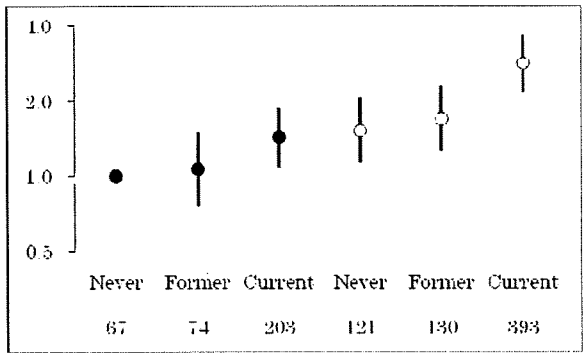


Figure 1. Hazard ratios and 95% confidence intervals for all cardiovascular diseases due to current and former smoking after adjustment for age, body mass index, systolic blood pressure, serum total cholesterol and cohort in men (A) and women (B) (reference: never smoking). Numbers of the bottom indicates cardiovascular events.

(A) Men



(B) Women

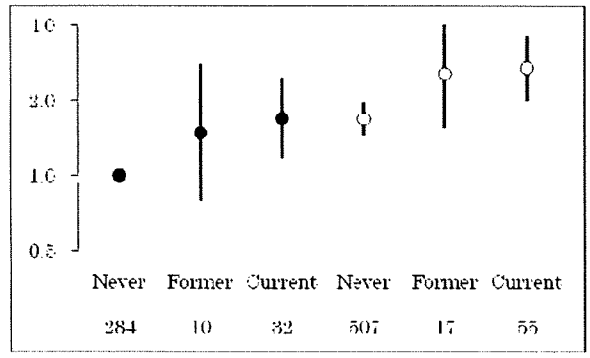
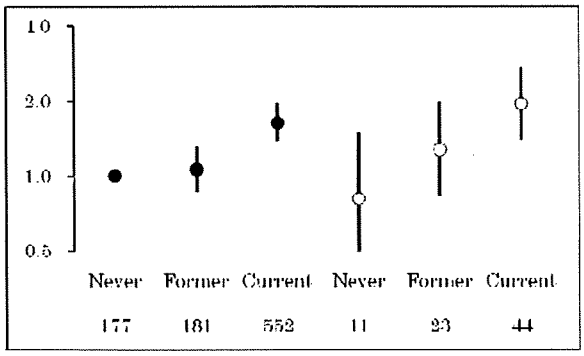


Figure 2. Hazard ratios and 95% confidence intervals for all cardiovascular diseases due to current and former smoking and hypertension after adjustment for age, body mass index, serum total cholesterol and cohort in men (A) and women (B) (reference: never smoking with normotension). Closed circles (●) represent normotension, whereas open circles (○) represent hypertension. Hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Numbers of the bottom indicates cardiovascular events.

(A) Men



(B) Women

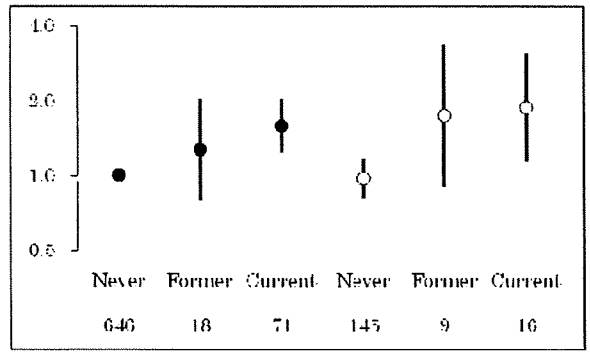


Figure 3. Hazard ratios and 95% confidence intervals for all cardiovascular diseases due to current and former smoking and hypertension after adjustment for age, body mass index, systolic blood pressure and cohort in men (A) and women (B) (reference: never smoking with normocholesterolemia). Closed circles (●) represent normocholesterolemia, whereas open circles (○) represent hypercholesterolemia. Hypercholesterolemia was defined as a serum total cholesterol ≥ 240 mg/dl (6.21 mmol/L). Numbers of the bottom indicates cardiovascular events.

脂質ライティンググループ報告

総死亡・脳卒中死亡のリスクとしての脂質異常症に関する統合研究

脂質異常症解析グループ
長澤晋哉（滋賀医科大学生活習慣病予防センター）、○岡村智教、渡邉 至（国立循環器病センター予防検診部）、磯博康（大阪大学公衆衛生学）、三浦克之（滋賀医科大学公衆衛生学）、玉腰暁子（愛知医科大学公衆衛生学）、山田美智子（放射線影響研究所臨床研究部）
（○はグループリーダー）

A. 研究目的

1) 研究1

虚血性心疾患と異なり、脳卒中と血清脂質指標との関連は明確ではない。本研究の目的は、我が国の主な縦断研究を個人ベースで統合した大規模な集団を用いることにより、血清脂質指標（血清総コレステロール値、TC）と脳卒中死亡、特に脳梗塞と脳内出血との関連を明らかにすることである。

2) 研究2

日本人は、欧米人に比しHDLコレステロール（HDLC）値が高い傾向にあり、肥満度が低いことや遺伝的な要因が原因である。高HDLC血症は動脈硬化をかえって促進するという考え方もあるが、ハワイの日系人の追跡調査では動脈硬化を予防するという見解が示されており、専門家の間でも意見が一致していない。そこで大規模な集団で高HDLC領域のリスクを検討する必要がある。

B. 研究方法

1) 研究1

対象者は、循環器疾患死亡をエンドポイントにした解析が可能なEPOCH-JAPANデータベース(参加10コホート)の中で、年齢が40歳以上90歳未満、循環器疾患既往がない81,605人（男性33,146人、女性48,459人）とした。解析は全対象者および性・年齢階級のカテゴリーごとに行った。年齢階級は40-69歳、70-89歳の2カテゴリーに分けた。エンドポイントは、全脳卒中死亡（ICD9：430-438）、さらに脳梗塞死亡（同：433, 434, 437.8a, 8b）、脳出血死亡（同：431, 432）とし、TCを五分位に分けそれぞれのカテゴリーにおけるハザード比（HR）を算出した。

HRの推定はTCの第1五分位をリファレンスとし、Cox比例ハザードモデルを使用した。交絡因子として、喫煙状況、飲酒状況、Body-mass-index、収縮期血圧、コホートをモデルに投入し、多変量調整ハザード比(HR)を推定した。

2) 研究2

本格的な解析を今後実施するための準備研究として、HDLCと総死亡の関連を検討した。解析対象者は、EPOCH-JAPANデータベースの全14コホートの対象者のうち、性、年齢、HDLCのある40歳以上90歳未満の161,900人。HDLCの区分は20未満、20以上30未満から、30以上100未満は5mg/dl刻み、100以上という17カテゴリーとした。

C. 研究結果

1) 研究1

平均追跡期間は約10年であり、その期間の死亡者数は全脳卒中994人、脳梗塞510人、脳出血244人であった。図1に結果を示す。全脳卒中死亡の第1五分位（<170mg/dl）に対する第5五分位（230mg/dl<=）の多変量調整HR（95%信頼区間）は0.80（0.64-1.00）であり、*P* value for trend（Trend *P*）は0.023であった。同様に脳梗塞死亡ではそれぞれHR：0.94（0.69-1.29）、Trend *P*：0.728、脳出血死亡ではHR：0.68（0.43-1.08）、Trend *P*：0.030であった。また虚血性心疾患死亡も同様に解析を行ったが、それぞれHR：1.78（1.29-2.47）、Trend *P*：0.001であった。これらの関連は高齢者でいずれも弱く統計学的に有意ではなかった。また男女とも同様な結果だった。

2) 研究2

男性の粗死亡率は、HDLC 40mg/dl未満と80mg/dl以上で高くなるU字型の関連を示した（図2）。一方、女性ではHDLC 40mg/dl未満で死亡率が高いのは男性と同様であるが、高HDLC領域での死亡率の上昇はほとんど認めなかった（図3）。男性の高HDLC血症領域の死亡率の上昇には、多量飲酒やそれに伴う高血圧などが関与している可能性もあり、今後、多変量調整等が必要である。

D. 結論

総コレステロール値と脳梗塞は我が国最大規模のコホートにおいて関連を認めなかった。一方、脳出血とは負の関連を認めた。またHDLCと総死亡の関連には性差があり、男性ではU字型、女性では低値のみで死亡率が高い傾向を認め、男性の高HDLC血症における交絡要因の存在が示唆された。

図1．総コレステロールの5分位と脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈性心疾患の多変量調整ハザード比

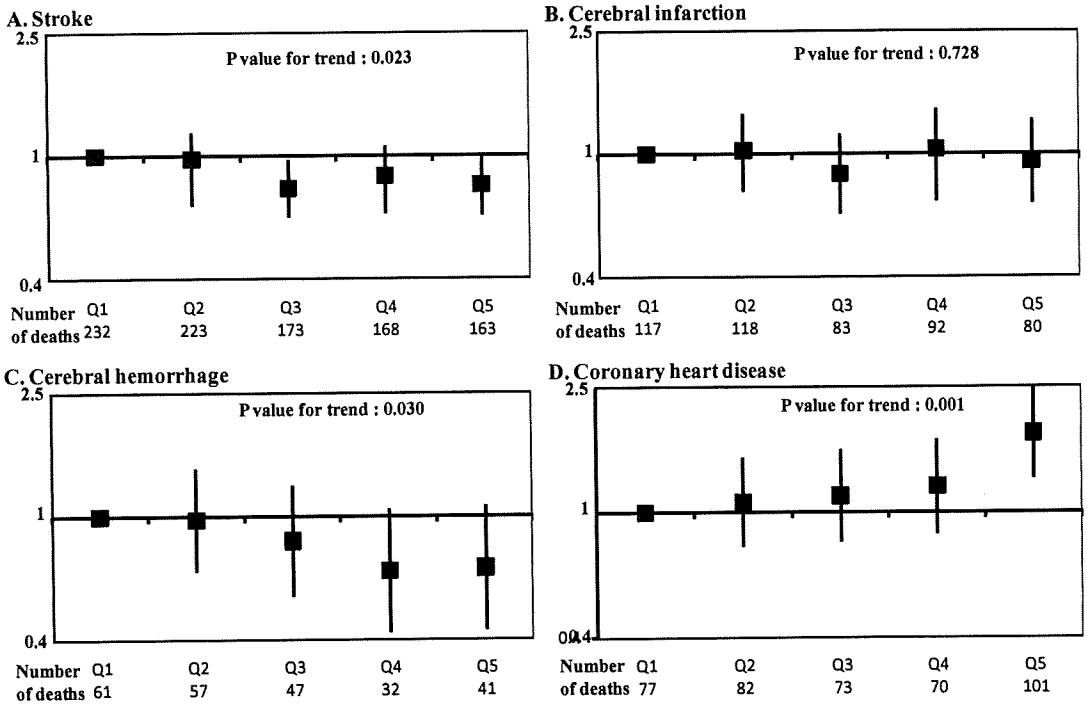


図2．HDLCと男性の粗死亡率

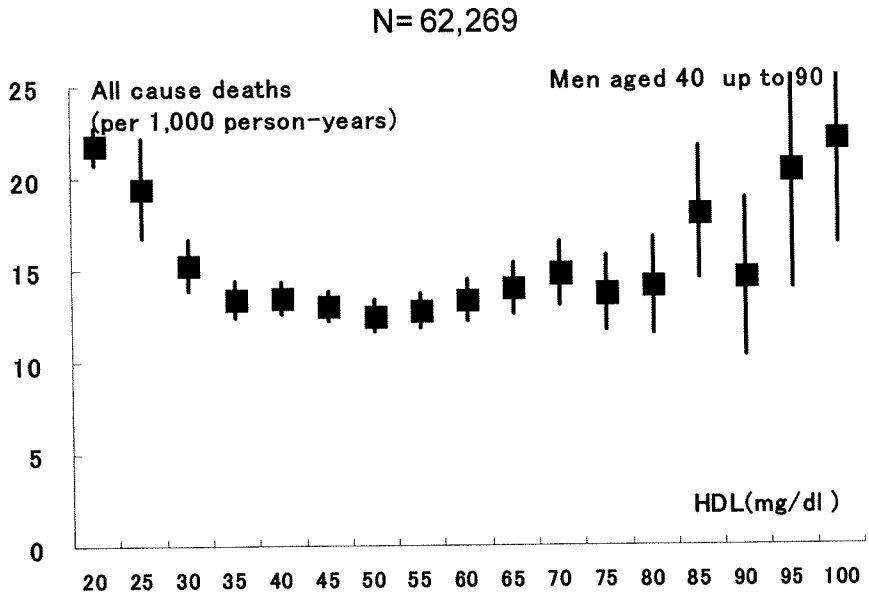
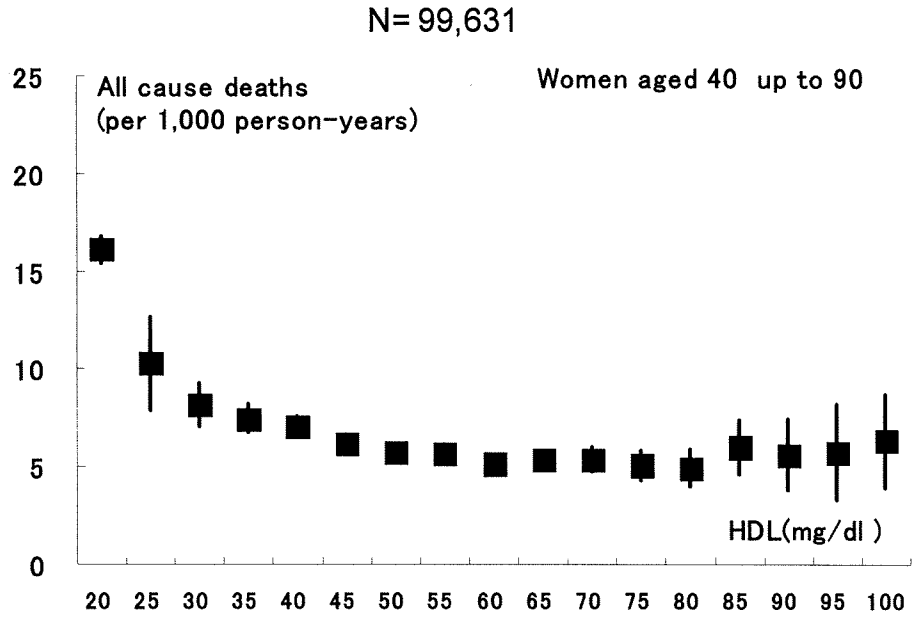


図3. HDLCと女性の粗死亡率



血糖・糖尿病ライティンググループ報告

糖尿病が循環器死亡に及ぼす影響

血糖・糖尿病解析グループ
平川洋一郎、○清原裕（九州大学大学院医学研究院環境医学分野）、斎藤重幸（札幌医科大学医学部内科学第二講座）、中川秀昭（金沢医科大学医学部健康増進予防医学）、坂田清美（岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座）、玉腰暁子（愛知医科大学医学部公衆衛生学講座）、岡山明（(財）結核予防会第一健康相談所）、岡村智教（国立循環器病センター予防検診部）
（○はグループリーダー）

背景と目的

糖尿病が循環器疾患の危険因子であることは、国内外の地域住民を対象とした前向きコホート研究の成績から広く知られるようになった。欧米やアジア・オセアニア地区の前向きコホート研究の成績では、糖尿病者は非糖尿病者に比べ、循環器疾患の発症リスクが 2〜4 倍高いと報告されている。一方、わが国では、糖尿病が循環器疾患の危険因子であることを示唆する報告が散見さるが、糖尿病と循環器疾患の関係を検討した大規模な前向きコホート研究の成績は未だ少ない。そこで、既存コホート研究を統合した大規模コホート共同研究（EPOCH-JAPAN）のデータベースを用いて、日本人の一般住民において糖尿病が循環器死亡に与える影響を検討する。

対象と方法

循環器疾患死亡統合データベース（10 コホート，90,528 人）のうち、糖尿病の有無を定義できる 8 コホート、約 45,000 人（国崎国保，NIPPON DATA80，NIPPONDATA90，放影研，YKK，久山，端野・壮瞥，大迫研究）を解析対象者とした。

糖尿病の有無は、空腹時血糖値 126mg/dl 以上、経口糖負荷後 2 時間血糖値 200mg/dl 以上、随時血糖≧200mg/dl 以上、もしくは糖尿病治療薬内服ありと定義した。

主要エンドポイントは全循環器疾患（虚血性心疾患、心不全、脳卒中）による死亡で死因は循環器疾患死亡統合データベースの死亡分類にもとづいて分類した。

解析方法

人年法を用いて糖尿病有無別に全循環器疾患死亡率（10 万人年対）、および虚血性心疾患、心不全、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）の各性・年齢調整後死亡率を求める。

次に、層化 Cox 比例ハザードモデル（Stratified Cox proportional hazards model）を用いて性年齢調整及び多変量調整を行い、ハザード比を推定する。各コホートを層化変数として用いることで、各コホートの効果は固定効果として統合する。多変量解析の調整変数は、年齢、収縮期血圧、body mass index、総コレステロール、喫煙

歴、飲酒習慣を用いる。

糖尿病有無と各エンドポイントの関係における各コホート間の異質性(heterogeneity)は、コホート別にハザード比を推定し、Cochran' Q値とI^2値を用いて検討する。

年齢、性別、血圧値、総コレステロール値、BMI 値、喫煙歴、飲酒歴などの危険因子で層別しハザード比を推定する。層別間のハザード比の違いは糖尿病の有無と各危険因子の交互作用項をモデルに加えて検討する。

上記の研究計画に基づき、現在解析中である。

血糖・糖尿病ライティンググループ報告

空腹時血糖・随時血糖レベルと循環器疾患死亡との関連

血糖・糖尿病解析グループ
三俣兼人、斎藤重幸（札幌医科大学医学部内科学第二講座）、中川秀昭（金沢医科大学医学部健康増進予防医学）、坂田清美（岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座）、玉腰暁子（愛知医科大学医学部公衆衛生学講座）、岡山明（(財) 結核予防会第一健康相談所）、岡村智教（国立循環器病センター予防検診部）、○清原裕（九州大学大学院医学研究院環境医学分野）
（○はグループリーダー）

背景と目的

近年、糖尿病の診断は基本的に HbA1c で行い、無理な場合は従来のような血糖値による診断をするという流れに変わりつつあるが、血糖値による診断の方が安価であり、またこれまでのエビデンス集積もあることから、大規模な集団を対象とする場合は今後も血糖値を用いて様々なリスクを判定することは重要であると考えられる。ただし血糖値を用いる場合、空腹時採血が難しい場合もあり、随時血糖の意義を検討することは有用であると考えられる。たとえ随時血糖が 200mg/dl 未満の糖尿病に至らないレベルであっても、将来の循環器疾患の予測が可能となれば、空腹時が必ずしも条件として統一できない健診の場においてもライフスタイル改善の動機付けには十分利用できるエビデンスになると考えられる。

そこで、大規模コホート共同研究（EPOCH-JAPAN）のデータベースを用いて、日本人の一般住民において空腹時血糖レベル、随時血糖レベルが循環器死亡に与える影響を検討する。

対象と方法

循環器疾患死亡統合データベース（10 コホート，90,528 人）のうち、糖尿病治療中であるか判定できるコホートを用い、糖尿病治療中の者を除外した者を解析対象とする。空腹時血糖を採用しているコホートと随時血糖で採血しているコホート別に血糖値で 4 分位（Q1～Q4）として、空腹時血糖採用コホートと随時血糖採用コホート別に血糖レベルと循環器死亡との関連について検討する。

主要エンドポイントは全循環器疾患（虚血性心疾患、心不全、脳卒中）による死亡で死因は循環器疾患死亡統合データベースの死亡分類にもとづいて分類する。

解析方法

空腹時血糖と随時血糖別に人年法を用いて血糖レベルにおける全循環器疾患死亡率（10 万人年対）、および虚血性心疾患、心不全、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）の各性・年齢調整後死亡率を求める。また Cox 比例ハザードモデルを用いて性年齢調整及び多変量調整を行い、Q1 を対照群