

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

グループリーダー：今井 潤：東北大学大学院医薬開発構想講座

実務担当：浅山 敬：東北大学大学院医薬開発構想講座

メンバー 大久保 孝義：滋賀医科大学公衆衛生学部門

岡山 明：財団法人結核予防会 第一健康相談所

中山 健夫：京都大学大学院健康情報学分野

辻 一郎：東北大学大学院公衆衛生学分野

三浦 克之：滋賀医科大学公衆衛生学部門

上島 弘嗣：滋賀医科大学生活習慣病予防センター

[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かつ大規模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。

[方法]

本研究は、統合データベース「EPOCH-JAPAN」において、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 (Total Cardiovascular Death, ICDコード I00-I99)、冠動脈疾患死亡 (Coronary Heart Disease Death, ICDコード I20-I25)、心不全死亡 (Heart Failure Death, ICDコード I50)、脳卒中死亡 (Stroke Death, 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。

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。

[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行ったところ、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。糖尿病、高脂血症、過去の心血管疾患の既往歴に関しても、服薬者は未服薬者に比べ有意に高率であった。しかし、過去の喫煙歴を含む喫煙者の割合は、服薬者の方が有意に低かった。

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値を調整因子に投入して解析したところ、4 種類のイベントすべてについて、服薬者のリスクは未服薬者より有意に高値であり、点推定値は 1.5 前後であった。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イベントリスク上昇を認めた。

続いて、血圧の 6 レベル (Optimal, Normal, …, Grade 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 1A-1D に示す。図は順に、A: 総循環器死亡、B: 冠動脈疾患死亡、C: 心不全死亡、D: 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 (図 A-D のそれぞれ左側: 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のモデル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るには至らなかった ($P > 0.05$)。

[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、脳卒中死亡では 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。

今回、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、脳卒中死亡と心疾患死亡との間で降圧治療者の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とは、日常診療や健康管理の場で、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。

Figure 1A: Total Cardiovascular Death

RH \pm 95% CI

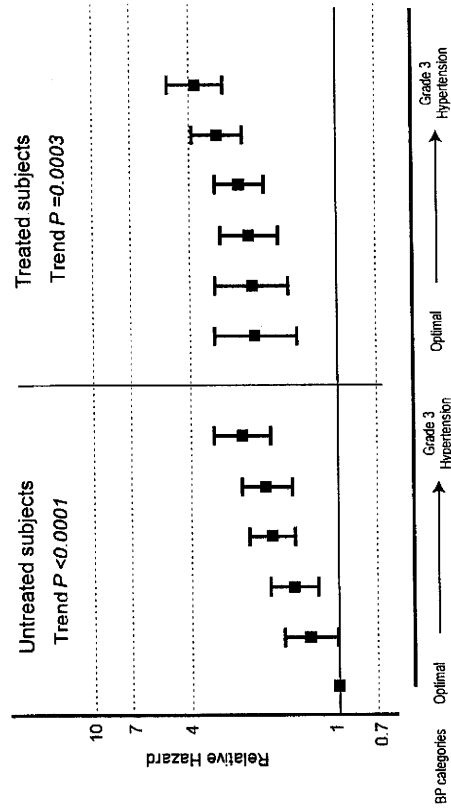


Figure 1B: Coronary Heart Disease Death

RH \pm 95% CI

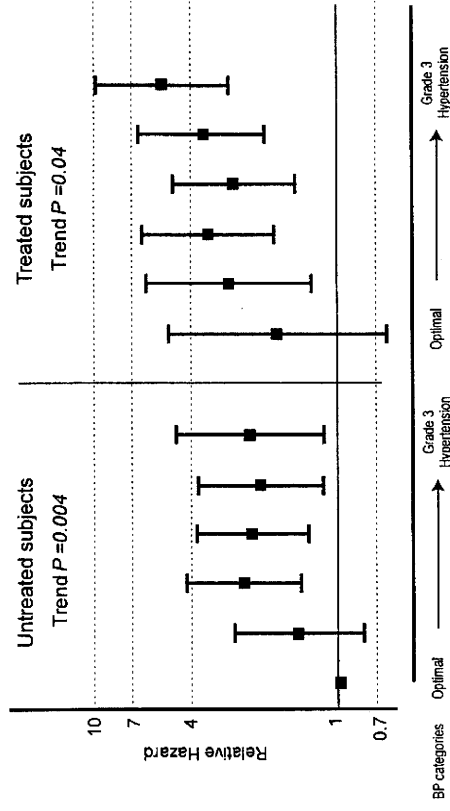


Figure 1C: Heart Failure Death

RH \pm 95% CI

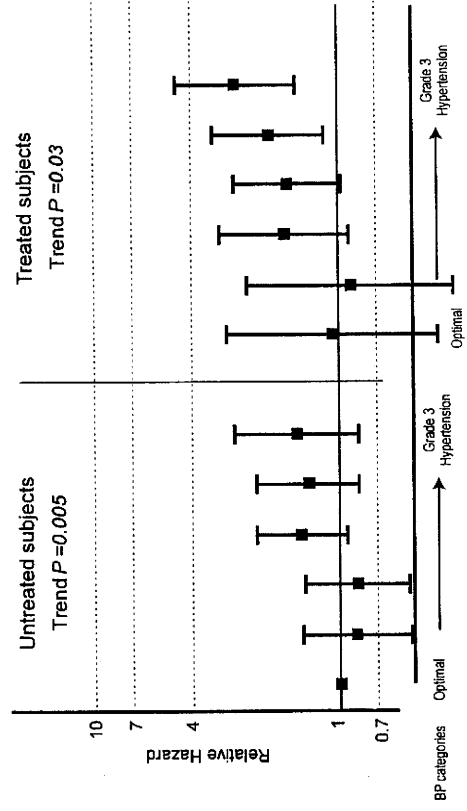
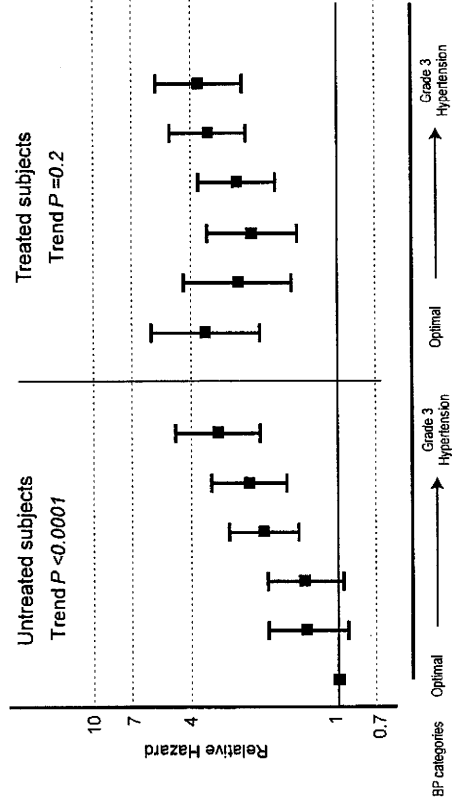


Figure 1D: Stroke Death

RH \pm 95% CI



喫煙ライティンググループ報告

喫煙と循環器疾患（冠動脈疾患、脳卒中）死亡

○中川秀昭、中村幸志、櫻井勝（金沢医科大学公衆衛生学）
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（茨城県健康福祉部健康予防課健康危機管理対策室）
（○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全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。男性の冠動脈疾患死亡の現在喫煙によるハザード比は 2.07 (1.43 - 3.01)、女性では 3.03 (1.98 - 4.65)であった。男性の脳卒中死亡の現在喫煙によるハザード比は 1.60 (1.25 - 2.04)、女性では 1.31 (0.92 - 1.88)であった。

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 コホートのうち、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=5,160)、データ(喫煙習慣、血圧、血清総コレステロール、Body Mass Index、循環器疾患既往歴)欠損のある者 (n=8,248) 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全循環器疾患、冠動脈疾患、脳卒中(脳梗塞、脳内出血)死亡のハザード比を計算した(年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、Body Mass Index、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。

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。

全循環器疾患死亡については、男性の現在喫煙および過去喫煙による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) (図 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 (図 1B)。男性の現在喫煙および過去喫煙による全循環器疾患死亡の人口寄与危険割合は 24.4% および 1.7% (図 1A)、女性ではそれぞれ 3.7% および 0.9% であった (図 1B)。

冠動脈疾患死亡については、男性の現在喫煙および過去喫煙による多変量調整ハザード比は 2.07 (95%信頼区間 1.43 - 3.01) および 1.02 (0.64 - 1.63) (図 2A)、女性ではそれぞれ 3.03 (1.98 - 4.65) および 2.18 (1.01 - 4.70) であった (図 2B)。男性の現在喫煙および過去喫煙による冠動脈疾患死亡の人口寄与危険割合は 34.0% および 0.3% (図 2A)、女性ではそれぞれ 10.5% および 2.3% であった (図 2B)。

脳卒中死亡については、男性の現在喫煙および過去喫煙による多変量調整ハザード比は 1.60 (95%信頼区間 1.25 - 2.04) および 1.09 (0.81 - 1.46) (図 3A)、女性ではそれぞれ 1.31 (0.92 - 1.88) および 1.35 (0.76 - 2.41) であった (図 3B)。男性の現在喫煙および過去喫煙による脳卒中死亡の人口寄与危険割合は 22.2% および 1.7% (図 3A)、女性ではそれぞれ 1.8% および 0.7% で

あった (図 3B)。

脳梗塞死亡については、男性の現在喫煙および過去喫煙による多変量調整ハザード比は 1.82 (95%信頼区間 1.31 - 2.53) および 1.40 (0.96 - 2.04)、女性ではそれぞれ 1.31 (0.78 - 2.19) および 1.79 (0.87 - 3.65) であった (図省略)。男性の現在喫煙および過去喫煙による脳卒中死亡の人口寄与危険割合は 25.5% および 7.1%、女性ではそれぞれ 2.0% および 1.8% であった。

脳内出血死亡については、男性の現在喫煙および過去喫煙による多変量調整ハザード比は 0.93 (95%信頼区間 0.60 - 1.43) および 0.57 (0.32 - 1.04)、女性ではそれぞれ 0.68 (0.25 - 1.87) および 1.01 (0.25 - 4.14) であった (図省略)。

D. まとめ

男女とも、喫煙習慣を有する者は冠動脈疾患死亡および脳梗塞死亡のリスクが有意に高かった。

喫煙率の高い男性においては、集団全体の冠動脈疾患死亡および脳梗塞死亡の約 1/3 は喫煙習慣 (含過去喫煙) に起因していると推測された。

今後は、中年齢層と高年齢層に分けた解析などをしていく。

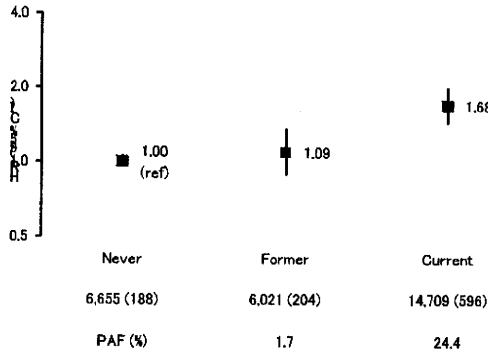
E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

(A) 全循環器疾患死亡、男性



(B) 全循環器疾患死亡、女性

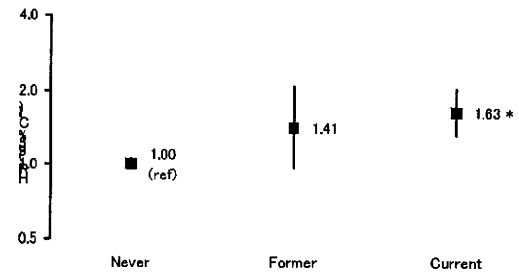
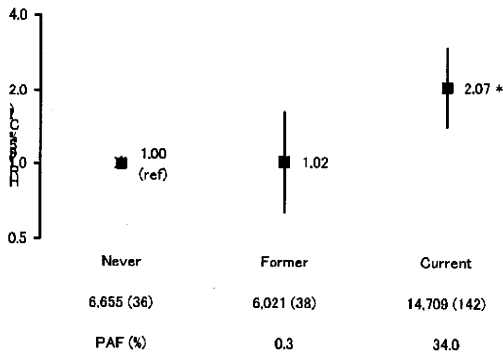


図 1. Cox 比例ハザードモデルを用いて、非喫煙を基準にした現在喫煙および過去喫煙の全循環器疾患死亡のハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (95%CI) を計算した (年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、Body Mass Index、コホートで調整)。各喫煙習慣カテゴリー表示の下の数値については、上段が対象者 (括弧内は死亡数)、下段が人口寄与危険割合 (PAF) を示す。* $p < 0.05$

(A) 冠動脈疾患死亡、男性



(B) 冠動脈疾患死亡、女性

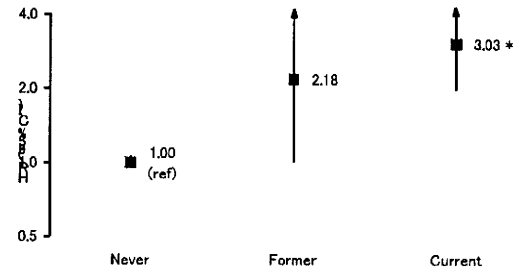
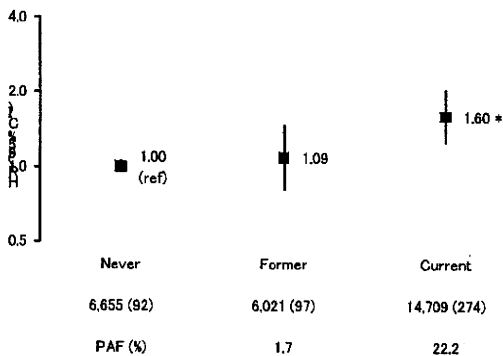


図 2. Cox 比例ハザードモデルを用いて、非喫煙を基準にした現在喫煙および過去喫煙の冠動脈疾患死亡のハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (95%CI) を計算した (年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、Body Mass Index、コホートで調整)。各喫煙習慣カテゴリー表示の下の数値については、上段が対象者 (括弧内は死亡数)、下段が人口寄与危険割合 (PAF) を示す。* $p < 0.05$

(A) 脳卒中死亡、男性



(B) 脳卒中死亡、女性

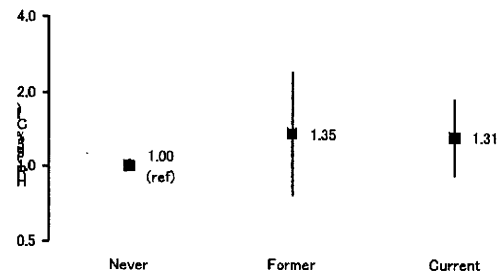


図 3. Cox 比例ハザードモデルを用いて、非喫煙を基準にした現在喫煙および過去喫煙の脳卒中死亡のハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (95%CI) を計算した (年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、Body Mass Index、コホートで調整)。各喫煙習慣カテゴリー表示の下の数値については、上段が対象者 (括弧内は死亡数)、下段が人口寄与危険割合 (PAF) を示す。* $p < 0.05$

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（慶応義塾大学衛生学公衆衛生学）、渡邊 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 1-1：脳卒中と血清脂質指標との関連は、虚血性心疾患と異なり、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。

研究 1-2：高コレステロール血症（高 LDL コレステロール血症）は虚血性心疾患（CHD）の確立した危険因子であるが、わが国を含めてアジア人集団でのエビデンスは十分とは言えず、特に性別、年齢階級別に分けて解析した報告はほとんどない。本研究の目的は、TC と CHD 死亡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（HDL）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。コレステリルエステル転送蛋白（CETP）欠損などに起因する高 HDLC 血症は動脈硬化をかえって促進するという報告もあるが、ハワイの日系人の調査では、断面解析では動脈硬化促進的、コホート解析では抑制的

と相反する結果が報告されており、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 1-1：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。解析は性別・年齢階級別でも行った。年齢階級は 40-69 歳、70-89 歳の 2 群に分けた。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、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 HR を推定した。

研究 1-2：TC は 20mg/dl 刻みでカットオフ値を作り、男性で 160 から 260mg/dl、

CHD 死亡の少ない女性では 180 から 260mg/dl として、それぞれ 7 と 6 カテゴリーに分けた。エンドポイントは、CHD 死亡 (ICD9 : 410-414) とした。

HR の推定は、男性では TC160mg/dl 未満、女性では 180mg/dl 未満をリファレンスとし、Cox 比例ハザードモデルを使用した。交絡因子は、研究 1-1 と同じとした。

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 1-1 : 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。これらの関連は高齢者でいずれも弱く、男女間に差はなかった。

研究 1-2 : 追跡期間中の CHD 死亡者数は 403 人であった。高齢男性群の TC 260mg/dl 以上のカテゴリーでは CHD 死亡者が 1 人のみだったため、240 以上 260mg/dl 未満のカ

テゴリーと統合した。図 2 に結果を示す。TC の最も高いカテゴリーにおける多変量調整 HR (95%信頼区間) は、若年男性で 3.93 (1.74-8.85) であり、TC の 1 標準偏差 (36mg/dl) 上昇当たりの HR は 1.26 (1.11-1.41) であった。同様に高齢男性ではそれぞれ 2.79 (1.10-7.07)、1.23 (0.96-1.57)、若年女性では 2.47 (1.18-5.18)、1.37 (1.12-1.66)、高齢女性では 1.07 (0.45-2.57)、1.02 (0.82-1.27) であった。

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 3)。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認めなかった (図 4)。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。また高コレステロール血症は、高齢女性以外で、男女・老若問わず CHD 死亡の危険因子であることが示された。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、
虚血性心疾患の多変量調整ハザード比

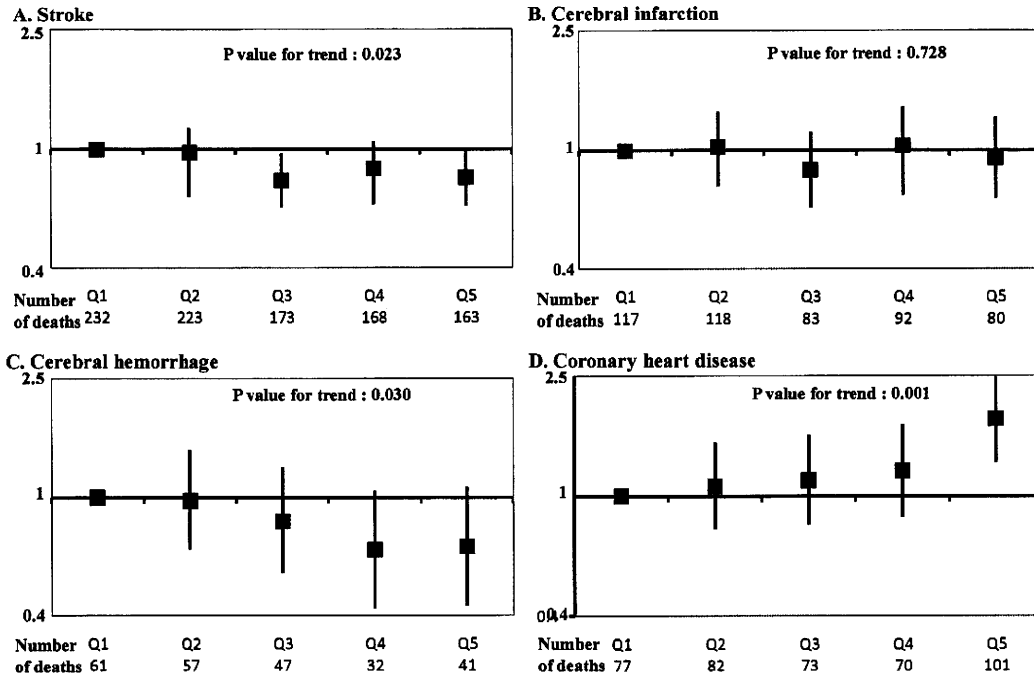


図2. 総コレステロール値カテゴリーと虚血性心疾患死亡の
多変量調整ハザード比(男女年齢階級別)

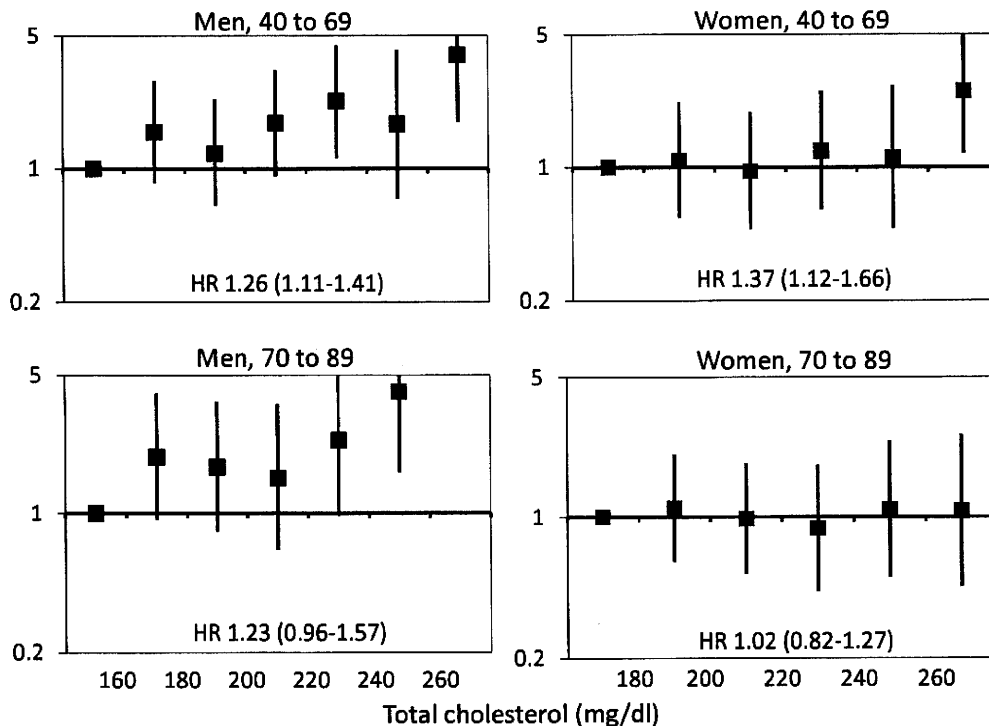


図3. HDLCと男性の粗死亡率

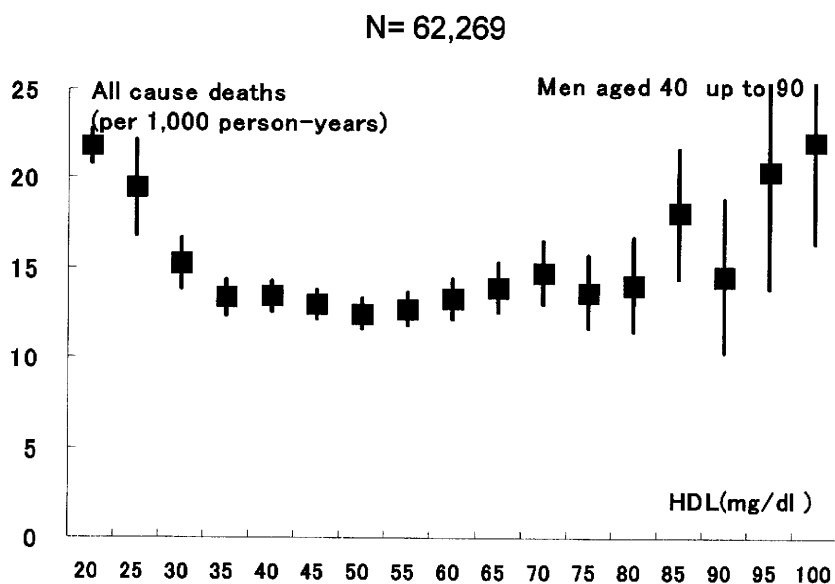
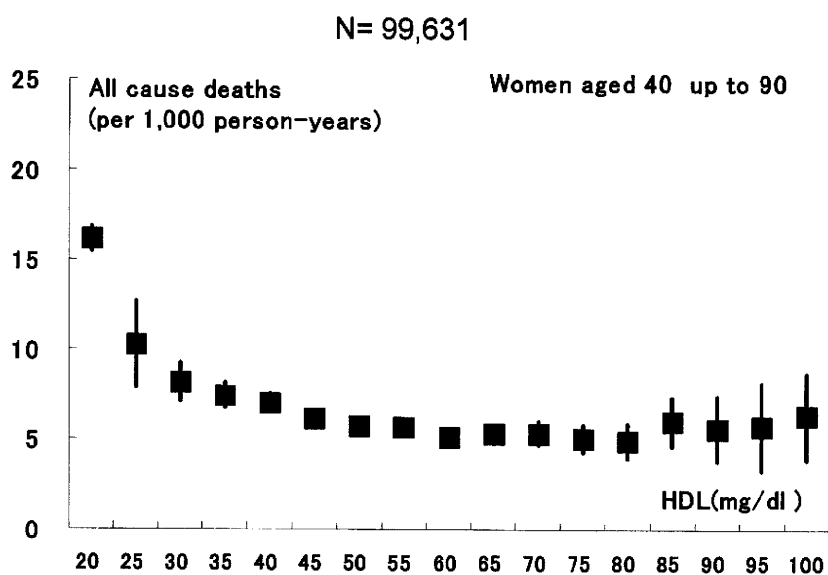


図4. HDLCと女性の粗死亡率



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）、齋藤重幸（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（慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）

（○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、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ、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するが、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

大規模コホート統合研究であるEPOCH-JAPANの循環器死亡データベースの中で、糖尿病の有無を定義できる8コホート（国崎国保、NIPPON DATA80、NIPPON

DATA90、放影研、YKK、久山、端野・壮瞥、大迫研究）心血管病の既発症者を除いた38,854人を解析対象者とした。糖尿病の定義は空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl、随時血糖 ≥ 200 mg/dl、糖尿病治療歴ありとした。平均10.4年間追跡し、1,376例の循環器疾患死亡をみた。

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た。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、ハザード比を推定した。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した。多変量解析の調整変数は、年齢、収縮期血圧、body mass index (BMI)、総コレステロール、喫煙歴、飲酒習慣を用いた。層別解析として年齢階級別にハザード比を推定した。層別間のハザード比の違いは糖尿病の有無と年齢の交互作用項をモデルに加えて検討した。

結果

糖尿病の有無別にみた性・年齢調整後の心血管病死亡率（対1,000人年）は、非糖尿病群4.1、糖尿病群6.8と糖尿病群の死亡率は非糖尿病群に比べて有意に上昇した ($p < 0.01$)。同様に虚血性心疾患死亡率は、それぞれ0.8、1.7、脳梗塞死亡率はそれぞれ1.0、1.8と非糖尿病群に比べて糖尿病群の死亡率は有意に高かった ($p < 0.01$)。一方、脳出血、クモ膜下出血の死亡率に関しては両群間に有意な差は認められなかった。次に、各コホートを層化因子として用い固定効果として統合し、性、年齢、収縮期血圧、BMI、総コレステロール、喫煙、飲酒で多変量調整した相対危険を検討すると、非糖尿病を基準とした糖尿病群の相対危険は、心血管病死亡1.62、虚血性心疾患死亡2.13、脳梗塞死亡1.69と有意に高まった ($p < 0.01$)。一方、脳出血、クモ膜下出血による死亡に関しては両群間に差はなかった。年齢階級別に検討すると、糖尿病群における性・年齢調整後の心血管病死亡の相対危険は、50歳代では2.0、60歳代では2.1、70歳代では1.4、80歳代では1.7と有意に上昇した ($p < 0.01$)。一方、40歳代では1.7と高まったが有意

ではなかった ($p = 0.37$)。

結論

我が国の大規模な前向きコホート研究では、糖尿病は、本邦においても心血管病死亡、虚血性心疾患死亡、脳梗塞死亡の有意な危険因子であった。年齢階級別に検討すると、糖尿病は中年期のみならず70歳代、80歳代の老年期においても心血管病死亡の有意な危険因子であった。

血糖・糖尿病ライティンググループ報告

随時血糖と心血管死亡の関係:EPOCH-JAPAN

血糖・糖尿病解析グループ

三俣兼人（札幌医科大学医学部内科学第二講座）、○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（慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）

（○はグループリーダー）

【研究目的】

空腹時血糖の高値は、心血管死亡のリスクである事がよく知られている。しかし健診等で、空腹時血糖を測定する事は容易ではない。空腹時の定義は食後 8 時間以上経過している状態であり、すべての対象で空腹時採血を行うのは困難である。本邦における健診では空腹時採血が不能な場合も多く、非空腹時採血における血糖の評価方法に関しての報告は少ない。そこで我々は、非空腹時つまり随時血糖による心血管死亡の予測能及びそのカットオフ値について検討を行った。

【研究方法】

EPOCH-JAPAN 参加コホートで、採血が非空腹時に行われているコホート(大崎コホート、放射能影響研究所コホート、NIPPON-DATA 80、NIPPON-DATA 90)のデータを解析対象とした。対象は上記コホートの参加者でベースラインでの糖尿病加療者を除く 17041 名を解析対象とした。

【解析方法】

対象を随時血糖にて、200mg/dl 以上を

High 群、199mg/dl 以下の対象を 3 分位にて Normal Low 群(101mg/dl 以下)、Normal Middle 群(102mg/dl 以上 122mg/dl 以下)、Normal High 群(122mg/dl 以上 199mg/dl 以下)に分類し、それぞれの群のリスクを COX 回帰分析にて解析、リスクを評価した。また随時血糖による心血管死亡の予測能の検討を行うために、ROC 曲線を使用し曲線下面積(AUC)、カットオフ値を算出した。次に算出されたカットオフ値にて、食後経過時間が判明しているデータ(NIPPON DATA 80 及び NIPPON DATA90)を使用し、そのカットオフ値の食後一時間毎に感度及び特異度を算出した。またその食後経過時間別の対象を用いて ROC 曲線より新たにカットオフ値を算出し、そのカットオフ値での感度、特異度を別に算出して、前者のカットオフ値との比較を行った。

【研究結果】

対象 17041 名の平均追跡期間は 13.54 ± 5.02 年で、350 名の心血管死亡が認められた。COX 回帰分析の結果を table1 に示す。補正を行っていない model1 では、High 群

及び Normal High 群が心血管死亡の統計的有意なリスクとなり、ハザード比は Normal High 群で 1.990(95%信頼区間 1.463-2.706)、High 群で 4.868(95%信頼区間 2.942-8.056)であった。年齢及び性別にて補正を行った model2、model2 に加え BMI にて補正を行った model3 でも、High 群及び Normal High 群は統計的有意なリスクとなった。

次に全対象から作成した ROC 曲線より算出された AUC は 0.664($p=0.00$)であり、カットオフ値は 119.5mg/dl であった。カットオフ値 119.5mg/dl とした場合の食後時間別の感度及び特異度を Table2 上段、食後経過時間が判明している対象から新たに算出した食後時間別のカットオフ値、そのカットオフ値における感度及び特異度と Table2 下段に示す。カットオフ値(血糖値 119.5mg/dl)での食後 1 時間及び 2 時間の感度は高値を示すが特異度が低く、時間別データ ROC 曲線から算出されるカットオフ値とも乖離が認められた。しかし食後 3 時間以降は時間別に ROC 曲線から算出されたカットオフ値、感度、特異度はほぼ一致していた。

【考察】

本研究で、随時血糖が心血管死亡の予測因子である事が示された。また随時血糖 200mg/dl 以下の正常値内でも Normal High 群(123mg/dl~199mg/l)でも心血管死のリスクが高まる事が示された。随時血糖の ROC 曲線から算出された AUC に関しても 0.664 と良好な予測能が認められた。以上より食後経過時間情報のない随時血糖においても、その高値(123mg/dl 以上)は心血管死亡の予測因子となる事が示された。

カットオフ値に関しては、COX 回帰モデル

を使用した解析では、随時血糖が 123mg/dl 以上の群からリスクが高まる事が示された。一方、ROC 曲線を用いた解析においてのカットオフ値は 119.5mg/dl であった。カットオフ値を 119.5mg/dl とした場合は、食後 1 時間及び 2 時間の対象では特異度が低く、リスクを過大評価してしまう可能性が考えられたが、食後 3 時間以降の対象では感度及び特異度、共に良好な値を示した。この事から心血管死の予測における随時血糖のカットオフ値を 120mg/dl 前後とする事で、心血管死亡を予測できる可能性が示された。

COX回帰モデル

ハザード比	Model1	Model2	Model3
Normal Low 群 (BS ≤ 101)	1.00	1.00	1.00
Normal Middle 群 (102 ≤ BS ≤ 122)	1.035 (0.741-1.446)	1.001 (0.717-1.398)	0.987 (0.706-1.379)
Normal High 群 (123 ≤ BS ≤ 199)	1.990** (1.463-2.706)	1.307* (1.046-1.781)	1.308* (1.047-1.782)
High 群 (199 ≤ BS)	4.868** (2.942-8.056)	2.302** (1.387-3.819)	2.272** (1.369-3.770)

Model1:補正なし、Model2:年齢および性別にて補正、
Model3:model2及びBMIに加え補正、
*: P<0.05、**: P<0.01、ハザード比下段は95%信頼区間

Table1

食後経過時間別感度及び特異度

食後経過時間	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間以上
CUTOFF	119.5	119.5	119.5	119.5	119.5
感度	0.862	0.831	0.649	0.493	0.595
特異度	0.395	0.455	0.623	0.657	0.563
CUTOFF	143.5	134.5	116.5	115.5	119.5
感度	0.690	0.695	0.688	0.620	0.595
特異度	0.673	0.645	0.679	0.597	0.563

イベントは心血管死、上段の感度及び特異度はカットオフ値119.5での値、下段はそれぞれのデータより算出されたCUTOFF値での感度及び特異度。

Table2

CKD ライティンググループ報告

糸球体濾過量と尿蛋白が循環器死亡に及ぼす影響

九州大学大学院医学研究院環境医学

滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門

茨城県保健福祉部保健予防課

獨協医科大学公衆衛生学講座

滋賀医科大学生活習慣病予防センター

永田雅治, 二宮利治, 清原 裕

○村上義孝

入江ふじこ

西連地利己

上島弘嗣

(○はグループリーダー)

A. 研究目的

腎機能低下および蛋白尿などの腎障害から診断される慢性腎臓病 (CKD) が心血管病の危険因子であることは、主に欧米人を対象としたコホート研究から広く知られるようになった。日本の既存コホート研究からも、CKD と心血管病の関連を検討した報告が散見されているが、対象者数の制限や地域的偏りのため、日本人における実態の解明は未だ不十分であり、特に腎機能低下と蛋白尿の相互関連については検討の余地がある。

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 研究) のデータを用いて、腎機能低下と蛋白尿の両因子の相互作用を考慮しつつ、CKD と心血管病死亡の関連について検討し、日本人におけるエビデンスを構築する。

B. 研究方法

循環器疾患死亡統合データベースのうち、血清クレアチニンと尿蛋白のどちらも測定

している 44,800 人 [7 コホート: 大崎国保, 大迫, 富山職域 (YKK), 放射線影響研究所成人健康調査 (放影研), 久山, NIPPON DATA80, NIPPON DATA90] を対象とした。

腎機能の評価には、IDMS-MDRD 式 (日本人係数 0.808) で推算した eGFR (推定糸球体濾過量, ml/min/1.73 m²) を用い、eGFR 90 ≤, 60-89, 45-59, <45 の 4 カテゴリーに分類した。また尿蛋白の判定は試験紙法を用いた。対象者のうち、eGFR および尿蛋白未測定者、腎不全者 (eGFR <15) を除いた 40-89 歳の 39,406 名を前向きに追跡した成績を用いて検討した (平均追跡期間 10 年)。評価項目は心血管病 (虚血性心疾患, 心不全, 脳卒中) による死亡とした。

C. 研究結果

追跡期間中に 1,928 例の心血管病死亡を認めた。1,000 人年当たりの心血管病死亡率 (性・年齢調整後) は、eGFR 90 ≤ 群 2.4, 60-89 群 5.4, 45-59 群 7.9, <45 群 14.7 と腎機能の低下に伴い増加し、男女別の検討

でも同様の傾向を示した（男性：3.2, 7.1, 9.7, 17.4, 女性：1.8, 4.2, 6.6, 12.8）（図1）。また，尿蛋白有無別の1,000人年当たり心血管病死亡率（性・年齢調整後）は，尿蛋白(-)群4.4, (+)群10.8と尿蛋白(+)群で高く，男女別の検討でも変わりなかった。

多変量調整後の相対危険（95%信頼区間）は，eGFR 90≤群に比べ60-89群1.2（0.9-1.3），45-59群1.5（1.3-1.9），<45群2.3（1.8-2.9）とeGFR低下に伴い有意に上昇した。また，尿蛋白(+)群は(-)群に比べ1.7倍（1.4-2.1）心血管病死亡のリスクが有意に高かった。

さらにeGFRと尿蛋白を組み合わせて検討すると，尿蛋白(-)群でもeGFR低下は心血管病死亡の有意な危険因子であったが，尿蛋白(+)群ではそのリスクはさらに増大した〔尿蛋白(-)群：eGFR 90≤：1.0（基準），60-89：1.1（0.9-1.3），45-59：1.5（1.3-1.8），<45：2.0（1.5-2.7），尿蛋白(+)群：それぞれ1.5（0.8-2.8），1.9（1.4-2.5），2.2（1.5-3.2），4.0（2.7-6.1）〕（図2）。しかし，両者の間に交互作用は認めなかった。

D. 考察

わが国の既存コホート研究を統合したメタ解析であるEPOCH-JAPAN研究の成績において，腎機能低下および蛋白尿は心血管病死亡の独立した有意な危険因子であった。

7カ国の一般住民における腎機能低下・蛋白尿と心血管病死亡の関連を検討したメタ解析も同様の結果であった（Lancet 2010;375:2073-2081）。海外の疫学研究の結

果と同様に，日本人一般住民においても，腎機能低下・蛋白尿は心血管死亡のリスクをそれぞれ有意に上昇させると考えられる。

今回のEPOCH-JAPAN研究の成績より，心血管病死亡の予測には腎機能低下，蛋白尿の両因子を評価することの重要性が示唆され，今後腎機能低下・蛋白尿と心血管病との関連を詳細に検討していく必要がある。日本人の心血管病死亡リスクを減少させるためには，介入研究により腎保護療法による心血管病の予防を立証し，予防対策を確立することが重要である。

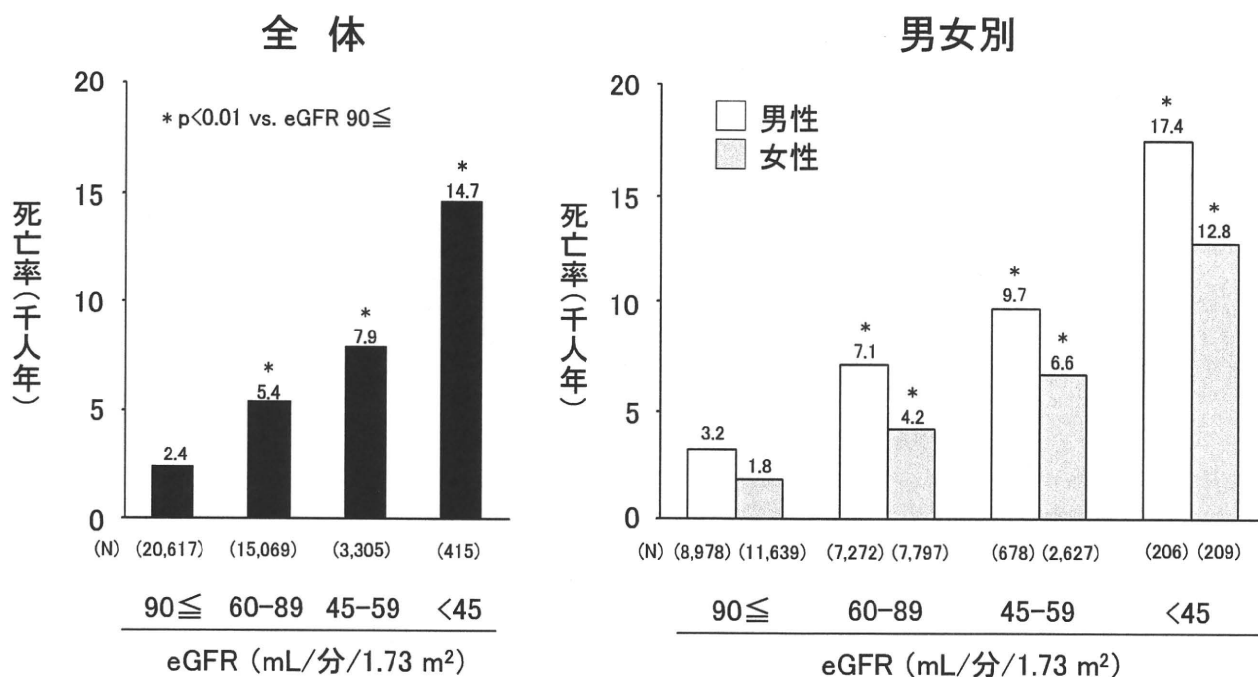


図1, 腎機能レベル別に見た心血管病死亡率

EPOCH-JAPAN研究 39,406名, 40-89歳, 性・年齢調整 (男女別は年齢調整)

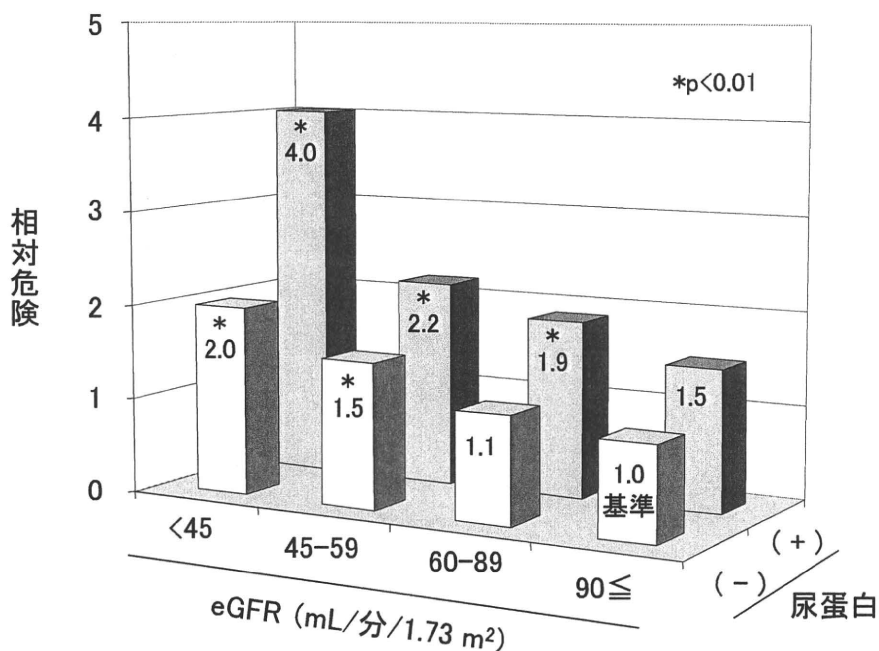


図2, 腎機能低下および尿蛋白と心血管病死亡の関係

EPOCH-JAPAN研究 39,406名, 40-89歳, 多変量調整#

調整変数: 年齢, 性, コホート, 収縮期血圧, BMI, 糖尿病, 総コレステロール, 喫煙, 飲酒, 心血管病既往

肝機能ライティンググループ報告

血中 γ -GTP と循環器疾患死亡との関連

肝機能解析グループ

李 媛英、○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）

（○はグループリーダー）

目的：日本人の一般集団を対象とし、 γ -GTP と循環器死亡との関連についての病型別に分析する。

研究対象：EPOCH-JAPAN STUDY のデータに基づき、研究対象者 90,528 人のうち、CVD 既往歴のある者(5,160 人)、 γ -GTP の情報がない者(36,061 人)を除外した 50,622 人から、さらに 40 歳未満または 80 歳以上の者 (7,322 人)、GOT が 50IU/L 以上の者(1,349 人)、GPT が 50IU/L 以上の者を(2,358 人)除外して、最終解析集団は 41,040 人(男性 15,987 人、女性 25,053 人)となった。

分析方法：全ての解析は男女に分け、 γ -GTP を四分位にて行った。また、現在非飲酒者の集団で、サブ解析を行った。そして、各グループの多変量調整した循環器死亡ハザード比を Cox 比例ハザードモデルより算出した。

共変量：喫煙状態（非喫煙、禁煙、1-20 本/日、21 本以上/日）、飲酒状態（非飲酒、禁酒、飲酒）、BMI (kg/m²、四分位)、中性脂肪 (mg/dl、四分位)、総コレステロール (mg/dl、四分位)、収縮期血圧 (mmHg、四分位)、GOT (IU/L、四分位)、GPT (IU/L、四分位)

エンドポイント：全脳卒中死亡、さらに脳卒中病型別死亡（脳梗塞、脳出血）、虚血性心疾患死亡、心不全を含むその他の循環器疾患死亡および全循環器疾患死亡について検討した。

結果：男性において、 γ -GTP の第一四分位 (16 IU/L) と比べ、第四四分位 (≥ 41 IU/L) の脳梗塞死亡の多変量調整ハザード比 (HR) は 2.26 (1.08-4.70, $P_{\text{trend}}=0.042$) であった。

女性において、 γ -GTP の第一四分位 (≤ 9 IU/L) と比べ、第四四分位 (≥ 19 IU/L) の脳卒中死亡 HR は 1.55 (0.92-2.59, $P_{\text{trend}}=0.044$)、虚血性心疾患死亡の HR は 2.78 (1.04-7.47, $P_{\text{trend}}=0.005$)、全循環器疾患死亡の HR は 1.66 (1.15-2.39, $P_{\text{trend}}=0.001$) であった。

これらの関連は現在の非飲酒者においてより明らかに認められた。男性現在非飲酒者において、 γ -GTP の第一四分位と比べ、第四四分位の全循環器疾患死亡の HR は 2.11 (1.02-4.36, $P_{\text{trend}}=0.036$) であった。

男女とも、血中 γ -GTP は、飲酒と独立して循環器疾患死亡のリスクと関連することが示された。

Table 1. Association between CVD mortality risk factors and GGTP concentrations. Values are mean (SD) or number of subjects

Risk factors	No. of participants	Quartile of GGTP (IU/L)			
		Q1 (lowest) 4123	Q2 4074	Q3 3841	Q4 (highest) 3949
Age (year)	15987	59.6 (10.8)	58.6 (10.6)	57.7 (10.3)	55.7 (9.7)
BMI (kg/m ²)	15964	22.0 (2.6)	22.8 (2.8)	23.4 (2.9)	23.9 (2.8)
SBP (mm Hg)	15986	129.0 (18.8)	130.2 (18.5)	133.2 (18.7)	136.1 (18.5)
DBP (mm Hg)	15984	77.3 (11.1)	79.2 (11.4)	81.0 (11.4)	83.6 (11.2)
Total cholesterol (mg/dl)	15987	187.5 (32.6)	194.8 (32.7)	199.0 (34.3)	201.5 (37.7)
Triglyceride (mg/dl)	14768	102.2 (55.0)	120.2 (73.1)	137.8 (87.3)	172.6 (122.0)
GOT (IU/l)	15986	21.5 (5.9)	22.6 (6.0)	24.0 (6.3)	26.9 (7.2)
GPT (IU/l)	15987	17.2 (7.2)	19.6 (7.8)	22.5 (9.0)	26.3 (9.5)
Current drinker, n (%)	15665	2196(53.3)	2729(67.0)	2955(76.9)	3483(88.2)
1-20 cigarettes a day, n (%)	14745	1378(33.4)	1324(32.5)	1183(30.8)	1333(33.8)
≥21 cigarettes a day, n (%)	14745	438(10.6)	488(12.0)	552(14.4)	736(18.6)

Table 2. Association between CVD mortality risk factors and GGTP concentrations. Values are mean (SD) or number of subjects

Women		Quartile of GOT (IU/L)			
Risk factors	No. of participants	Q1 (lowest) 5466	Q2 7785	Q3 5447	Q4 (highest) 6355
Age (year)	25053	55.4 (10.4)	57.3 (10.0)	58.8 (9.6)	58.9 (9.1)
BMI (kg/m ²)	25009	22.4 (2.8)	23.0 (3.0)	23.7 (3.3)	24.4 (3.4)
SBP (mm Hg)	25049	127.6 (19.1)	128.1 (18.8)	131.2 (19.7)	133.0 (19.4)
DBP (mm Hg)	25039	75.7 (11.1)	76.6 (11.0)	78.3 (11.1)	79.8 (11.4)
Total cholesterol (mg/dl)	25053	199.1 (34.9)	207.2 (35.2)	214.4 (35.4)	218.5 (37.3)
Triglyceride (mg/dl)	22618	95.6 (51.8)	106.7 (60.5)	123.9 (72.6)	141.2 (87.2)
GOT (IU/l)	25053	18.9 (5.1)	20.2 (5.2)	21.4 (5.5)	23.7 (6.8)
GPT (IU/l)	25053	13.9 (5.7)	15.1 (6.0)	17.3 (6.9)	21.8 (8.9)
Current drinker, n (%)	22990	4462(81.6)	5799(74.5)	3904(71.7)	4262(67.1)
1-20 cigarettes a day, n (%)	21268	139(2.5)	236(3.0)	187(3.4)	327(5.2)
≥21 cigarettes a day, n (%)	21268	9(0.2)	15(0.2)	17(0.3)	42(0.7)