

Table 2. Crude incidence rate (per 100,000 person-years), sex- and age-adjusted and multivariable hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95%CI) of coronary heart disease (CHD) according to categories of non-HDL-cholesterol

	Non-HDL-cholesterol, mg/dL					
	<100	100-119	120-139	140-159	160-179	180+
Persons	1,442	1,665	1,771	1,475	964	815
Person-years	31,161	35,899	38,027	31,076	20,296	16,566
CHD						
No	17	24	21	42	21	30
Crude incidence rate	55	67	55	135	103	181
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.32 (0.71-2.45)	1.09 (0.57-2.07)	2.79 (1.58-4.91)	2.22 (1.16-4.23)	3.90 (2.13-7.13)
Multivariable HR*	1.0	1.25 (0.66-2.36)	1.06 (0.54-2.06)	2.49 (1.35-4.61)	1.81 (0.90-3.63)	3.13 (1.58-6.21)
MI						
No	9	14	12	26	11	19
Crude incidence rate	29	39	32	84	54	115
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.48 (0.64-3.43)	1.23 (0.52-2.92)	3.42 (1.60-7.32)	2.34 (0.97-5.68)	5.07 (2.27-11.30)
Multivariable HR*	1.0	1.44 (0.61-3.38)	1.23 (0.50-3.03)	3.17 (1.40-7.22)	2.01 (0.77-5.23)	4.09 (1.64-10.21)

*HR (95%CI) adjusted for age and potential confounding factors.

Potential confounding factors: blood pressure category, antihypertensive medication use, glucose category, BMI category, smoking status, alcohol intake category, lipid-lowering medication use, categories of HDL-cholesterol and triglycerides, fasting status, years at entry and study area.

(p for interaction was 0.43).

The associations between non-HDL-cholesterol and the risk of CHD were different according to the presence of glucose abnormality or HDL-cholesterol levels, although gender and other risk factors did not affect the associations (Table 3). The multivariable HR (95% CI) for ≥ 180 mg/dL versus < 100 mg/dL of non-HDL-cholesterol was 5.83 (2.48-13.71) for persons with normal glucose, 0.53 (0.07-3.91) for those with borderline diabetes or diabetes (p for interaction = 0.04). The corresponding HR was 1.12 (0.29-4.26) for those with ≥ 56 mg/dL HDL-cholesterol, and 5.73 (1.88-17.46) for those with < 56 mg/dL HDL-cholesterol (p for interaction = 0.002).

Fig. 3 supports that the optimal cut-off point appears to be around 140 mg/dL non-HDL-cholesterol. Setting this cut-off point yielded the highest IDI for the range between 80 mg/dL and 200 mg/dL of non-HDL-cholesterol levels, suggesting a major improvement in misclassification with this cut-off point. The IDI (95% CI) was highest at non-HDL-cholesterol 140 mg/dL with a value of 0.0035 (0.0010-0.0060; $p=0.007$), mainly due to an increase in integrated sensitivity (+0.0033; $p=0.009$), but not in integrated specificity (+0.0001; $p=0.27$). The respective multivariable HR (95% CI) was 2.16 (1.51-3.11; $p<0.0001$) and the largest was 2.19 (1.53-3.14; $p<0.0001$) for ≥ 141 mg/dL versus < 141 mg/dL. We also obtained the lowest AIC for a similar level of non-HDL-cholesterol (141 mg/dL).

Discussion

In the present population-based prospective study of Japanese, we observed a statistically significant association between non-HDL-cholesterol levels and risks of CHD and MI with a threshold around 140 mg/dL. Non-parametric analysis showed that the risk of CHD and MI started to increase around 140 mg/dL non-HDL-cholesterol. Although the existence of a threshold does not always mean that the optimal cut-off level should be the same value, the absence of an increase in risk below this threshold suggests that the optimal cut-off point for Japanese to prevent increasing the risk of CHD may be around 140 mg/dL non-HDL-cholesterol.

This cut-off point resulted in improvement of the misclassification of risk prediction. The selection of ≥ 140 mg/dL of non-HDL-cholesterol as the cut-off point yielded higher values for IDI, suggesting a major improvement in misclassification. The model fitting AIC was also better for a similar value (141 mg/dL non-HDL-cholesterol). Although few studies have examined the target value for non-HDL-cholesterol levels, the NCEP Expert Panel has suggested that a reasonable goal for non-HDL-cholesterol is 30 mg/dL higher than the LDL-cholesterol goal¹¹). The NCEP Expert Panel suggested that the LDL-cholesterol goal could be < 100 mg/dL, so the non-HDL-cholesterol goal for healthy persons may be < 130 mg/dL. Our results constitute additional epidemiological evidence for this advice, which suggests that the

Table 3. Crude incidence rate (per 100,000 person-years), multivariable hazard ratio (HR)* and 95% confidence interval (95%CI) of coronary heart disease according to non-HDL-cholesterol levels, stratified by gender and other risk factors

	Non-HDL-cholesterol, mg/dL						HR per 30 mg/dL increment	ρ for interaction
	<100	100-119	120-139	140-159	160-179	180 +		
Men								
No	15	19	11	25	11	18	99	
Crude incidence rate	103	130	81	225	172	370	152	
Multivariable HR*	1.0	1.18 (0.59-2.37)	0.78 (0.34-1.75)	2.05 (1.00-4.19)	1.45 (0.62-3.39)	3.43 (1.53-7.71)	1.31 (1.10-1.56)	
Women								
No	2	5	10	17	10	12	56	
Crude incidence rate	12	24	41	85	72	103	52	
Multivariable HR*	1.0	1.67 (0.32-8.70)	2.75 (0.59-12.84)	5.88 (1.31-26.50)	4.30 (0.90-20.57)	5.90 (1.23-28.32)	1.40 (1.15-1.70)	1.00
Non-hypertension								
No	12	7	10	16	7	10	62	
Crude incidence rate	57	29	41	86	61	123	58	
Multivariable HR*	1.0	0.54 (0.21-1.40)	0.81 (0.34-1.93)	1.67 (0.75-3.72)	1.28 (0.47-3.50)	2.70 (1.02-7.11)	1.43 (1.14-1.78)	
Hypertension[§]								
No	5	17	11	26	14	20	93	
Crude incidence rate	49	141	81	209	158	238	142	
Multivariable HR*	1.0	2.90 (1.05-8.04)	1.82 (0.61-5.45)	4.37 (1.57-12.13)	3.38 (1.13-10.07)	5.01 (1.71-14.72)	1.28 (1.08-1.52)	0.72
Normal glucose								
No	9	15	14	27	15	26	104	
Crude incidence rate	36	54	47	112	78	201	76	
Multivariable HR*	1.0	1.51 (0.65-3.49)	1.43 (0.60-3.42)	3.20 (1.43-7.18)	2.10 (0.84-5.21)	5.83 (2.48-13.71)	1.47 (1.26-1.72)	
Borderline diabetes/Diabetes								
No	3	5	3	4	3	2	20	
Crude incidence rate	136	171	90	115	159	88	124	
Multivariable HR*	1.0	1.28 (0.26-6.19)	0.66 (0.12-3.76)	0.77 (0.15-4.04)	1.60 (0.25-10.29)	0.53 (0.07-3.91)	0.87 (0.58-1.31)	0.04
Non-smoker								
No	10	10	9	23	10	14	76	
Crude incidence rate	49	40	32	103	67	119	62	
Multivariable HR*	1.0	0.80 (0.33-1.95)	0.63 (0.25-1.59)	2.04 (0.91-4.55)	1.14 (0.44-2.92)	2.17 (0.87-5.41)	1.30 (1.07-1.57)	
Current smoker								
No	7	13	11	15	10	15	71	
Crude incidence rate	69	125	127	185	218	359	154	
Multivariable HR*	1.0	1.73 (0.67-4.43)	1.77 (0.66-4.78)	2.44 (0.92-6.49)	2.81 (0.99-7.96)	4.93 (1.74-13.97)	1.36 (1.11-1.67)	0.32
Non-drinker								
No	3	3	9	10	7	9	41	
Crude incidence rate	35	32	72	94	99	135	75	
Multivariable HR*	1.0	1.11 (0.22-5.72)	2.15 (0.53-8.68)	2.65 (0.65-10.71)	2.26 (0.53-9.69)	2.99 (0.71-12.62)	1.26 (0.99-1.62)	
Current drinker								
No	13	16	6	16	6	9	66	
Crude incidence rate	106	139	60	194	130	308	133	
Multivariable HR*	1.0	1.21 (0.57-2.57)	0.52 (0.19-1.42)	1.65 (0.73-3.71)	1.16 (0.41-3.29)	3.02 (1.11-8.22)	1.22 (0.96-1.54)	0.96
BMI < 23.0 kg/m²[¶]								
No	12	16	13	13	8	8	70	
Crude incidence rate	60	79	69	95	105	163	82	
Multivariable HR*	1.0	1.34 (0.62-2.88)	1.28 (0.56-2.92)	1.77 (0.77-4.10)	1.76 (0.68-4.58)	2.75 (1.02-7.41)	1.24 (1.01-1.53)	
BMI ≥ 23.0 kg/m²[¶]								
No	4	8	7	29	12	21	81	
Crude incidence rate	38	52	37	170	96	183	94	
Multivariable HR*	1.0	1.31 (0.39-4.43)	0.96 (0.27-3.36)	3.67 (1.23-11.02)	2.09 (0.64-6.84)	4.18 (1.32-13.27)	1.40 (1.16-1.68)	0.41

	Non-HDL-cholesterol, mg/dL						HR per 30 mg/dL increment	p for interaction
	<100	100-119	120-139	140-159	160-179	180 +		
(Cont Table 3)								
HDL-cholesterol \geq 56 mg/dL [¶]								
No	13	18	12	15	4	3	65	
Crude incidence rate	59	85	61	115	53	64	74	
Multivariable HR*	1.0	1.49 (0.72-3.10)	1.12 (0.50-2.54)	2.16 (0.98-4.78)	0.92 (0.29-3.00)	1.12 (0.29-4.26)	1.04 (0.82-1.31)	
HDL-cholesterol < 56 mg/dL [¶]								
No	4	6	9	27	17	27	90	
Crude incidence rate	44	41	49	149	133	227	106	
Multivariable HR*	1.0	0.90 (0.25-3.22)	1.27 (0.38-4.19)	3.46 (1.17-10.21)	2.96 (0.95-9.17)	5.73 (1.88-17.46)	1.55 (1.32-1.81)	0.002
Triglycerides < 114 mg/dL [¶]								
No	13	13	8	13	5	3	55	
Crude incidence rate	57	58	41	109	78	89	64	
Multivariable HR*	1.0	1.19 (0.54-2.61)	1.10 (0.44-2.72)	2.72 (1.19-6.22)	1.96 (0.67-5.77)	3.02 (0.80-11.46)	1.46 (1.13-1.88)	
Triglycerides \geq 114 mg/dL [¶]								
No	4	11	13	29	16	27	100	
Crude incidence rate	49	82	70	151	115	205	116	
Multivariable HR*	1.0	1.61 (0.51-5.10)	1.51 (0.48-4.71)	3.34 (1.14-9.77)	2.39 (0.77-7.42)	4.28 (1.43-12.86)	1.31 (1.12-1.53)	0.96
Fasting (\geq 8 hours after last meal)								
No	6	7	4	12	5	10	44	
Crude incidence rate	78	90	53	176	98	213	111	
Multivariable HR*	1.0	1.45 (0.47-4.47)	0.85 (0.23-3.17)	2.78 (0.92-8.41)	1.89 (0.51-6.91)	3.72 (1.10-12.59)	1.37 (1.05-1.78)	
Non-fasting (< 8 hours after last meal)								
No	11	17	17	30	16	20	111	
Crude incidence rate	47	60	56	124	105	168	83	
Multivariable HR*	1.0	1.29 (0.59-2.82)	1.22 (0.55-2.70)	2.50 (1.18-5.30)	2.00 (0.86-4.62)	3.55 (1.53-8.23)	1.36 (1.16-1.59)	0.40

*HR (95%CI) adjusted for gender, age and potential confounding factors.

** Incidence rate per 100,000 person-years

[§] Hypertensive was defined as systolic blood pressure \geq 140 and/or diastolic blood pressure \geq 90 and/or as use of medication for hypertension.

[¶] Median value was used for cut-off point.

optimal cut-off point may be around 140 mg/dL non-HDL-cholesterol for the general Japanese population.

Our result does not mean that all persons with \geq 140 mg/dL non-HDL-cholesterol should become clinical or public health targets for interventions, because our findings were not derived from an intervention study. Approximately 40% of our study population had \geq 140 mg/dL non-HDL-cholesterol. Therefore, further stratification of persons with \geq 140 mg/dL non-HDL-cholesterol into several groups (e.g. mild, moderate and severe hypercholesterolemia) is needed on the basis of the results of intervention studies. In fact, non-HDL-cholesterol diagnostic criteria for healthy persons may be as high as \geq 170 mg/dL (only 15% of the population in our study), suggested in the Japan Atherosclerosis Society's guidelines¹³⁾. Clinical or public health priorities and associated strategies for interventions should be selected according to the efficacy, efficiency and total cost determined

by clinical and community intervention studies.

Our findings were based on populations from 1975 to 1987, which had lower non-HDL-cholesterol levels and lower incidences of CHD than those in recent years. The situation has been changing among Japanese populations: the mean values of total cholesterol levels and the incidence rate of CHD among middle-aged men in an urban area have increased in the past half century²³⁾. In fact, more recent population-based cohort studies showed higher means of non-HDL-cholesterol levels⁸⁻¹⁰⁾; however, these recent studies might not have examined lower cutoff-points of non-HDL-cholesterol sufficiently compared to our study, probably due to a smaller population with a low non-HDL-cholesterol level. In other words, the strength of the present study is that we could analyze the relationship between incident CHD and a lower level of non-HDL-cholesterol than recent cohort studies; therefore, our result suggesting that there was no

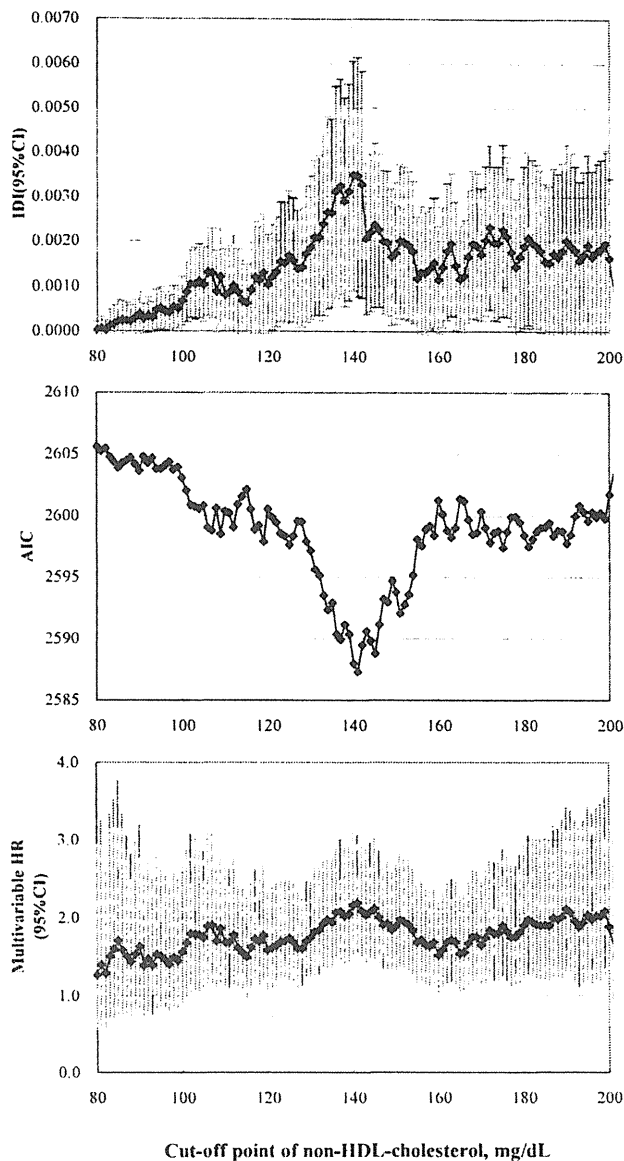


Fig. 3. Cut-off point for non-HDL-cholesterol and integrated discrimination improvement (IDI) of CHD, Akaike's Information Criteria (AIC) and multivariable HR.

Setting the cut-off point at ≥ 140 mg/dL of non-HDL-cholesterol yielded the highest IDI (95%CI): 0.0035 (0.0010 to 0.0060; $p=0.007$). Selection of ≥ 141 mg/dL non-HDL-cholesterol as the cut-off point resulted in the lowest AIC. The multivariable HR (95% CI) was 2.16 (1.51-3.11; $p<0.0001$) for ≥ 140 mg/dL versus <140 mg/dL, and 2.19 (1.53-3.14; $p<0.0001$) for ≥ 141 mg/dL versus <141 mg/dL.

cut-off point below 140 mg/dL non-HDL-cholesterol levels would not be rejected in recent populations.

We observed statistical interactions of glucose abnormality and HDL-cholesterol levels in the association between non-HDL-cholesterol and the risk of

CHD. The association between higher non-HDL-cholesterol and an increased risk of CHD was observed for persons with normal glucose and low HDL-cholesterol levels, but not for cases of borderline diabetes or diabetes and high HDL-cholesterol levels. Our findings suggest that the effect of non-HDL-cholesterol on the risk of CHD may be affected by other metabolic risk factors; however, these interactions remain an issue for further investigation because a previous Japanese study on CHD mortality showed different interactions: persons with diabetes showed a stronger association between non-HDL-cholesterol and CHD death than those with normal glucose, whereas no interaction with HDL-cholesterol was observed⁹⁾.

Another strength of our study is that we used lipid measurement values standardized in a single laboratory, which in turn was standardized by the CDC-NHLBI Lipid Standardized Program^{13, 16)}. This justifies our assumption that the misclassification bias due to errors in lipid measurement has been sufficiently reduced, and that the resultant accuracy of lipid measurements is comparable with that of the results of previous well-standardized studies.

A limitation of the current study is the relatively small number of incident cases, which leads to wide confidence intervals of HR on the association between non-HDL-cholesterol levels and risk of CHD. Second, the cut-off point in our observational study (i.e. for prediction) may be different from in intervention studies (i.e. for intervention). Namely, we found the optimal cut-off point for prediction of CHD, but did not examine the beneficial effects after lowering non-HDL-cholesterol levels below it. In order to clarify the ideal cut-off point for lowering non-HDL-cholesterol levels in clinical practice, further interventional studies are needed. Third, we did not compare the predictive ability for CHD incidence between non-HDL-cholesterol and other lipid measurements in this study. This should be further examined to clarify whether non-HDL-cholesterol is not inferior to using total cholesterol, HDL-cholesterol, and triglyceride for the prediction of CHD events.

In conclusion, our cohort study provides epidemiological evidence that higher concentrations of non-HDL-cholesterol were associated with an increased risk of CHD with a threshold around 140 mg/dL, suggesting that the optimal cut-off point for healthy Japanese people to prevent increasing the risk of CHD might be around 140 mg/dL. Intervention studies are needed to stratify the population with ≥ 140 mg/dL non-HDL-cholesterol to determine clinical and public health priorities and their associated strategies.

Acknowledgments

This research was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science, Japan (Research Project Number: 21390214).

References

- 1) Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM: Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1363-1368
- 2) Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB: Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*, 2005; 112: 3375-3383
- 3) Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE: Non-HDL-cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*, 2005; 294: 326-333
- 4) Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM: The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2235-2242
- 5) Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 1413-1419
- 6) Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen ME, Lee YT, Hu FB: Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. *J Lipid Res*, 2007; 48: 2499-2505
- 7) Prospective Studies Collaboration: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007; 370: 1829-1839
- 8) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A: Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, 2009; 203: 587-592
- 9) Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka F, Ohta H: Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 30-36
- 10) Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y, Ando T, Ueshima for the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group: Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC-. *Circ J*, 2010; 74: 1346-1356
- 11) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106: 3143-3421
- 12) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: e149-e161
- 13) Japan Atherosclerosis Society: Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Tokyo: Japan Atherosclerosis Society; 2007
- 14) Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kiyama M, Shimamoto T, Konishi M: Measurement performance of reagent manufacturers by Centers for Disease Control and Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health checkups program in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 756-763
- 15) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499-502
- 16) Nakamura M, Sato S, Shimamoto T: Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *J Atheroscler Thromb*, 2003; 10: 145-153
- 17) Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, Noda H, Tanigawa T, Iso H, Shimamoto T: Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*, 2009; 40: 1571-1577
- 18) Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*, 1999; 17: 151-183
- 19) WHO Expert Committee: Arterial hypertension and ischemic heart disease, preventive aspect: WHO technical report series no.231. Geneva: World Health Organization; 1962
- 20) Durrleman S, Simon R: Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*, 1989; 8: 551-561
- 21) Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 2008; 27: 157-172
- 22) Akaike H: A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974; 19: 716-723
- 23) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y: Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka Study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 71-79



Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)

Hironori Imano^{a,b,*}, Hiroyuki Noda^{a,b,c}, Akihiko Kitamura^b, Shinichi Sato^d, Masahiko Kiyama^b, Tomoko Sankai^e, Tetsuya Ohira^{a,b}, Masakazu Nakamura^b, Kazumasa Yamagishi^f, Ai Ikeda^{a,g}, Takashi Shimamoto^b, Hiroyasu Iso^a

^a Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Osaka, Japan

^b Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, 1-3-2 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan

^c Medical Center for Translational Research, Osaka University Hospital, 2-15 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

^d Division of Health Epidemiology, Chiba Prefectural Institute of Public Health, Nitona government office building, 666-2 Nitonacho, Chuo-ku, Chiba 260-8715, Japan

^e Department of Nursing Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba 305-8575, Japan

^f Department of Public Health Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba 305-8575, Japan

^g Department of Society, Human Development and Health, Harvard School of Public Health, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, USA

ARTICLE INFO

Available online 1 March 2011

Keywords:

Low-density lipoprotein cholesterol
Coronary heart disease
Myocardial infarction
Incidence
Cohort study
Population-based study

ABSTRACT

Objective. The objective of this study was to assess the association between serum LDL-cholesterol levels and risk of coronary heart disease (CHD) among Japanese who have lower means of LDL-cholesterol than Western populations.

Methods. The predictive power of estimated serum LDL-cholesterol levels in casual blood samples for risk of CHD was evaluated among residents from four Japanese communities participating in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). A total of 8131 men and women, aged 40 to 69 years with no history of stroke or CHD, completed baseline risk factor surveys between 1975 and 1987. By 2003, 155 cases of incident CHD (myocardial infarction, angina pectoris and sudden cardiac death) had been identified.

Results. Mean LDL-cholesterol values were 99.4 mg/dL for men and 109.4 mg/dL for women. The crude incidence rate (per 100,000 person-years) of CHD was 152.0 for men and 51.9 for women. The respective multivariable hazard ratios for ≥ 140 mg/dL versus < 80 mg/dL LDL-cholesterol were 2.80 (95% confidence interval: 1.59 to 4.92) for total CHD, 3.83 (1.78–8.23) for myocardial infarction, 4.07 (2.02–8.20) for non-fatal CHD, and 1.24 (0.44–3.47) for fatal CHD.

Conclusion. Serum LDL-cholesterol levels ranging from around 80 mg/dL to 200 mg/dL were positively associated with risk of CHD in a Japanese population.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) is one of the major atherogenic lipoproteins and has been identified by the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII) (2002) as a primary target for prevention of coronary heart disease (CHD).

Associations of high concentrations of LDL-cholesterol with increased risk of CHD have been examined mainly in high cholesterol populations, but lower cholesterol populations have been the subject of only a few studies (Chien et al., 2007; Law et al., 2003; Liu et al., 2006; NCEP-ATPIII, 2002). It has therefore remained a matter of debate

whether serum LDL-cholesterol levels are associated with risk of CHD for populations with low to moderate mean LDL-cholesterol levels.

A review article (O'Keefe et al., 2004) showed that the optimal levels of LDL-cholesterol are 50 to 70 mg/dL, because the range of LDL-cholesterol was estimated to be 50 to 70 mg/dL among hunter-gatherer humans as well as wild primates and mammals, none of whom has atherosclerosis, and because atherosclerosis progression and CHD events were minimal among participants in a cholesterol lowering trial whose LDL-cholesterol level were less than 70 mg/dL. However, the NCEP-ATPIII (2002) has recommended clinical management and dietary therapy even for low-risk persons with ≥ 160 mg/dL of LDL-cholesterol, because few studies have examined whether the aforementioned associations are also observed when LDL-cholesterol levels are in the lower ranges.

The Seven Countries Study demonstrated that the association between total cholesterol and mortality from CHD holds only for high cholesterol populations such as Americans, but not for low cholesterol populations such as the Japanese (Verschuren et al., 1995). On the other

* Corresponding author at: Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan. Fax: +81 6 6879 3919.

E-mail address: imano@pbhel.med.osaka-u.ac.jp (H. Imano).

hand, a recent increase in CHD incidence rates detected among urban Japanese men shows the need for controlling an upward shift of population distributions of serum cholesterol levels (Iso et al., 1999). It is therefore of the utmost importance to determine whether LDL-cholesterol levels are associated with risk of CHD among Japanese.

To this purpose, we conducted a population-based cohort study of Japanese men and women with lower means of LDL-cholesterol levels than seen in Western populations (Verschuren et al., 1995).

Methods

Study cohort

The participants were recruited from population-based samples obtained under the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) (Imano et al., 2009). They were aged 40 to 69 years, living in four Japanese communities and participated in cardiovascular risk surveys between 1975 and 1987, from which we obtained data related to lipid profiles and confounding variables. The participation rate in the study presented here was 77% for a total of census population.

From the 8157 participants (3201 men and 4956 women), we excluded 26 persons with a history of CHD and/or stroke at the time of the baseline inquiry, so that a total of 8131 persons (3178 men and 4953 women) were enrolled in the analysis.

Informed consent was obtained for conducting this epidemiological study, which was based on the guidelines of the Council for International Organizations of Medical Science (1991). The Ethics Committee of Osaka Medical Center for Health Science and Promotion approved this study.

Measurement of risk factors

Serum total cholesterol was measured with the Liebermann–Burchard direct method using Autoanalyzer II (Technicon, Tarrytown, NY) for 1975–1979 and Autoanalyzer SMA-6/60 (Technicon) for 1979–1986, and with the enzymatic method using Autoanalyzer SMAC (Technicon) since 1986. Serum triglycerides were measured with the fluorometric method using Autoanalyzer II for 1975–1986, and with the enzymatic method using Autoanalyzer SMAC since 1986. After precipitation by heparin–manganese, serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol) was measured with the Liebermann–Burchard method using Autoanalyzer II. These measurements were performed at the laboratory of the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, an international member of the US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (Nakamura et al., 2003).

LDL-cholesterol was calculated with the Friedewald formula as follows: $\text{LDL-cholesterol (mg/dL)} = \text{total cholesterol (mg/dL)} - \text{HDL-cholesterol (mg/dL)} - 0.2 \times \text{triglycerides (mg/dL)}$ (Friedewald et al., 1972). A previous study showed no bias related to LDL-cholesterol levels among persons with <781 mg/dL of triglycerides in fasting blood samples (Tremblay et al., 2004). Since 77% of the subjects enrolled in the present study, were not fasting, we compared LDL-cholesterol estimated with the Friedewald formula and values measured by direct method as the gold standard in 14,072 men and 10,479 women aged 40–69 years who participated in health check-ups by the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion between 2001 and 2009. We found that the LDL-cholesterol values determined with those two methods were comparable when triglycerides were <781 mg/dL in both fasting and non-fasting blood samples. The Spearman's rank correlation coefficients for estimated and directly measured LDL-cholesterol values were 0.96 (0.96 for men and 0.97 for women) for fasting and 0.94 (0.93 and 0.95, respectively) for non-fasting subjects. Mean values \pm standard deviations for estimated and directly measured LDL-cholesterol were 129 ± 33 mg/dL and 130 ± 32 mg/dL, respectively, for fasting subjects, and 125 ± 33 mg/dL and 129 ± 32 mg/dL, respectively, for non-fasting subjects.

The details of other baseline examinations have been described in a previous report of ours (Iso, et al. 2001). Mild hypertension was defined as systolic blood pressure 140–159 mm Hg or diastolic blood pressure 90–99 mm Hg; the corresponding values for moderate hypertension were 160–179 mm Hg or 100–109 mm Hg and ≥ 180 mm Hg or ≥ 110 mm Hg for severe hypertension, regardless of antihypertensive medication use. Diabetes was defined as a serum glucose level ≥ 126 mg/dL in the fasting or ≥ 200 mg/dL in the non-fasting state, or as use of medication for diabetes. Borderline diabetes was defined as serum glucose level 110–125 mg/dL in the fasting or 140–199 mg/dL in the non-fasting state, and as no use of medication for diabetes. An interview was conducted to

ascertain smoking status, number of cigarettes smoked per day, and usual alcohol intake per week.

Follow-up study

The details of endpoint determination have been described in a previous report of ours (Shimamoto, et al. 1989). Briefly, to validate the diagnosis, all living patients were telephoned or visited or invited to attend annual cardiovascular risk factor surveys or a medical history was obtained from their families. In addition, relevant medical records at local clinics and hospitals were reviewed. In cases of death, history was obtained from the family and/or attending physician and medical records were reviewed.

The criteria for coronary heart disease were modified from those established by the World Health Organization Expert Committee (1962). Definite myocardial infarction was diagnosed as typical severe chest pain (lasting for ≥ 30 min) together with the appearance of new abnormal and persistent Q or QS waves, consistent changes in cardiac enzyme levels, or both. Probable myocardial infarction was indicated by typical chest pain, but for which no electrocardiographic findings or findings related to enzyme activity were available. Myocardial infarction was considered present if either definite or probable myocardial infarction was diagnosed. Angina pectoris was defined as repeated episodes of chest pain during effort, especially when walking, usually disappearing rapidly after the cessation of effort or by the use of sublingual nitroglycerin. Sudden cardiac death was defined as death within 1 h of onset, a witnessed cardiac arrest, or abrupt collapse not preceded by ≥ 1 h of symptoms. CHD was defined as including myocardial infarction, angina pectoris, and sudden cardiac death. We also defined incident CHD death within 28 days as fatal CHD.

For each of the participants, the person-years of follow-up were calculated from the date of completion of the baseline survey to the date of cardiovascular incidence, death, exit from the community, or the end of 2003, whichever occurred first. The participants who moved away from the community (5.8%) were treated as censored.

Statistical analysis

ANCOVA and Mantel–Haenszel chi-square tests were used to examine differences between persons with and those free of incident CHD in terms of sex- and age-adjusted mean values and proportions of baseline characteristics.

The sex- and age-adjusted, sex-specific age-adjusted, and multivariable hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated with the Cox proportional hazards model after adjustment for potentially confounding factors. The reference was <80 mg/dL LDL-cholesterol at baseline. The potentially confounding factors included blood pressure category, antihypertensive medication use, glucose category, body mass index (sex-specific quartiles), smoking status (never, ex- and current smokers of cigarette smoking at <20 and ≥ 21 cigarettes per day), alcohol intake category (never, ex-drinker, and current drinker of ethanol at 1 to 22, 23 to 45, 46 to 68, and ≥ 69 g per day), lipid lowering medication use (yes or no), category of HDL-cholesterol (<40, 40–49, 50–59, 60–69, and ≥ 70 mg/dL) and triglycerides (<100, 100–149, 150–199, 200–249, and ≥ 250 mg/dL), fasting status (<8 or ≥ 8 h), year of baseline survey, and study area. We also calculated the HR per 30 mg/dL increment in LDL-cholesterol. We tested the assumption of proportional hazards (Ng'andu, 1997), and found no violation of proportionality.

We also examined, non-parametrically and with restricted cubic splines (Durrleman and Simon, 1989), possible non-linear associations between LDL-cholesterol levels and risk of CHD. Tests for non-linearity used the likelihood ratio test to compare the model with only the linear term to the model with the linear and the cubic spline terms.

All statistical tests were two-sided and a p-value <0.05 was regarded as statistically significant. SAS, version 9.1.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) was used for all statistical analyses.

Results

Table 1 shows selected cardiovascular risk factors at the baseline survey for persons developing/free of incident CHD. The mean of LDL-cholesterol was 105.5 mg/dL for all participants, 99.4 mg/dL for men and 109.4 mg/dL for women at baseline. Compared with persons free of incident CHD, those who were developing CHD, myocardial infarction or non-fatal CHD were more likely to be male and older. They also tended to have higher means of total and LDL-cholesterol

Table 1
Baseline characteristics of participants developing incident coronary heart disease (CHD) and those remaining free of it.

	Participants free of incident CHD	Participants developing incident CHD	Participants developing myocardial infarction	Participants developing non-fatal CHD	Participants developing fatal CHD
<i>Total (men and women)</i>					
Number of persons	7976	155	91	115	40
Men, %	38.6	63.9 [‡]	69.2 [‡]	67.8 [‡]	52.5
Age, year	51.7	55.5 [‡]	55.1 [‡]	54.4 [‡]	58.4 [‡]
Total cholesterol, mg/dL	188.3	200.6 [‡]	203.2 [‡]	202.3 [‡]	195.7
LDL-cholesterol, mg/dL	104.2	114.2 [‡]	114.0 [‡]	117.3 [‡]	105.3
HDL-cholesterol, mg/dL	56.6	54.7	56.1	53.6 [†]	57.9
Triglycerides, mg/dL	137.3	158.2 [‡]	165.5 [‡]	156.7 [†]	162.5
Lipid lowering medication use, %	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Body mass index, kg/m ²	23.2	23.6	23.6	23.5	23.8
Systolic blood pressure, mmHg	134.0	141.6 [‡]	140.1 [‡]	141.6 [‡]	141.7 [†]
Diastolic blood pressure, mmHg	80.9	85.2 [‡]	84.5 [†]	84.9 [‡]	85.9 [‡]
Antihypertensive medication use, %	10.4	15.2 [†]	13.9	11.9	24.8 [‡]
Diabetes, %	3.3	2.4	4.6	2.7	1.5
Current smoker, %	35.1	39.9	44.4 [†]	41.4	35.6
Current drinkers, %	45.2	42.8	44.5	44.4	36.3
Fasting blood samples, %	22.5	27.5	26.8	28.2	25.6
LDL- to total cholesterol ratio	0.55	0.56	0.55	0.57	0.53
<i>Men</i>					
Number of persons	3079	99	63	78	21
Age, year	52.0	53.9 [‡]	53.3	52.9	57.5 [†]
Total cholesterol, mg/dL	183.6	195.9 [†]	197.6 [†]	196.9 [†]	192.1
LDL-cholesterol, mg/dL	99.1	109.7 [†]	107.2	111.3 [†]	103.8
HDL-cholesterol, mg/dL	56.0	54.1	55.6	53.5	56.2
Triglycerides, mg/dL	142.2	160.5	173.9 [†]	160.4	161.1
Lipid lowering medication use, %	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Body mass index, kg/m ²	22.9	23.4	23.4	23.5	23.3
Systolic blood pressure, mmHg	135.5	142.1 [†]	140.8 [‡]	143.1 [†]	138.1
Diastolic blood pressure, mmHg	82.4	86.1 [†]	85.5 [‡]	86.6 [†]	84.0
Antihypertensive medication use, %	10.3	17.0 [‡]	15.0	16.1	20.1
Diabetes, %	4.4	2.9	4.6	3.8	0.0
Current smoker, %	64.4	66.5	71.8	70.7	50.6
Current drinkers, %	79.9	77.1	78.5	78.4	71.8
Fasting blood samples, %	22.0	26.9	22.0	28.0	22.8
<i>Women</i>					
Number of persons	4897	56	28	37	19
Age, year	51.5	58.3 [‡]	59.2 [†]	57.7 [†]	59.4 [†]
Total cholesterol, mg/dL	193.0	204.2 [‡]	208.0 [‡]	206.4 [‡]	199.9
LDL-cholesterol, mg/dL	109.3	117.6	121.5	123.0 [‡]	107.0
HDL-cholesterol, mg/dL	57.2	55.5	56.8	53.3	59.7
Triglycerides, mg/dL	132.3	155.7 [‡]	148.7	150.5	166.0
Lipid lowering medication use, %	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Body mass index, kg/m ²	23.5	23.6	23.6	23.2	24.5
Systolic blood pressure, mmHg	132.5	141.9 [†]	140.1 [‡]	139.8 [‡]	146.0 [†]
Diastolic blood pressure, mmHg	79.4	84.6 [†]	84.1 [‡]	82.7	88.2 [‡]
Antihypertensive medication use, %	10.6	12.0	11.2	2.8	30.0 [†]
Diabetes, %	2.2	2.5	5.9	1.7	4.0
Current smoker, %	5.8	15.4 [†]	19.3 [†]	11.8	22.3 [†]
Current drinkers, %	10.5	9.6	15.6	12.0	1.1
Fasting blood samples, %	22.9	27.8	36.4	27.4	28.6

Participants developing myocardial infarction constitute a subset of participants developing incident CHD. Participants developing incident CHD are divided into those developing non-fatal and fatal CHD.

Test for difference from participants free of incident coronary heart disease.

To convert values for LDL-cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. The convert values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129.

[†] $p < 0.01$.

[‡] $p < 0.05$.

and triglycerides and systolic and diastolic blood pressures, whereas there was no difference in total and LDL-cholesterol and triglycerides for those who were developing fatal CHD.

A total of 8131 persons (3178 men and 4953 women) were followed up for a median of 21.9 years, during which time, we identified 155 incidences of CHD (including 115 non-fatal and 40 fatal CHDs). LDL-cholesterol levels correlated linearly with risk of myocardial infarction for men and with total CHD, myocardial infarction and non-fatal CHD for all participants (Table 2). Adjustment for potentially confounding factors did not alter these associations materially. The multivariable hazard ratios for ≥ 140 mg/dL versus < 80 mg/dL LDL-cholesterol for all participants were 2.80 (95% CI: 1.59–4.92) for total CHD, 3.83 (1.78–8.23) for myocardial infarction, 4.07 (2.02–8.20) for non-fatal CHD, and 1.24 (0.44–3.47) for fatal CHD. The corresponding multivariable hazard

ratios (95% CI) associated with a 30 mg/dL increment in LDL-cholesterol were 1.30 (1.14–1.49), 1.33 (1.12–1.59), 1.36 (1.17–1.58), and 1.16 (0.87–1.55). These positive associations were similar for men and women with no sex interaction ($p = 0.89$ for total CHD, $p = 0.45$ for myocardial infarction, $p = 0.78$ for non-fatal CHD, and $p = 0.55$ for fatal CHD). We also did not observe any fasting status interaction ($p = 0.67$, $p = 0.67$, $p = 0.91$ and $p = 0.67$, respectively).

Further, these associations did not alter substantially after the exclusion of persons with hypertriglyceridemia (triglycerides ≥ 300 mg/dL, 193 men and 172 women, not shown in the table). The multivariable hazard ratios (95% CI) for LDL-cholesterol ≥ 140 mg/dL versus < 80 mg/dL LDL-cholesterol were 2.81 (1.55–5.07) for total CHD, 3.53 (1.60–7.80) for myocardial infarction, 3.97 (1.93–8.17) for non-fatal CHD, and 1.19 (0.38–3.70) for fatal CHD.

Table 2
Crude incidence rate (per 100,000 person-years), sex- and age-adjusted, and sex-specific age-adjusted, and multivariable hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) of coronary heart disease (CHD) according to categories of LDL-cholesterol.

Range, mg/dL (mmol/L)	LDL-cholesterol					HR per 30 mg/ dL increment
	<80 (<2.06)	80–99 (2.06–2.57)	100–119 (2.58–3.09)	120–139 (3.10–3.61)	140+ (3.62+)	
Total (men and women)						
Persons	1774	1899	1949	1302	1207	8131
Person-years	38,175	40,754	41,474	27,513	25,109	173,024
Total CHD						
No	23	29	35	31	37	155
Crude incidence rate	60.2	71.2	84.4	112.7	147.4	89.6
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.22 (0.71–2.12)	1.48 (0.87–2.51)	2.09 (1.22–3.61)	2.76 (1.62–4.70)	1.34 (1.17–1.53)
Multivariable HR ^a	1.0	1.35 (0.77–2.36)	1.66 (0.96–2.86)	2.15 (1.22–3.81)	2.80 (1.59–4.92)	1.30 (1.14–1.49)
Myocardial infarction						
No	12	17	20	21	21	91
Crude incidence rate	31.4	41.7	48.2	76.3	83.6	52.6
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.41 (0.67–2.96)	1.69 (0.82–3.47)	2.89 (1.42–5.91)	3.28 (1.59–6.74)	1.33 (1.12–1.59)
Multivariable HR ^a	1.0	1.67 (0.78–3.55)	2.07 (0.98–4.34)	3.42 (1.62–7.26)	3.83 (1.78–8.23)	1.33 (1.12–1.59)
Non-fatal CHD						
No	13	23	24	26	29	115
Crude incidence rate	34.1	56.4	57.9	94.5	115.5	66.5
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.77 (0.90–3.50)	1.89 (0.96–3.72)	3.30 (1.69–6.45)	4.22 (2.17–8.20)	1.43 (1.23–1.66)
Multivariable HR ^a	1.0	1.95 (0.98–3.90)	2.06 (1.03–4.13)	3.25 (1.61–6.53)	4.07 (2.02–8.20)	1.36 (1.16–1.58)
Fatal CHD						
No	10	6	11	5	8	40
Crude incidence rate	26.2	14.7	26.5	18.2	31.9	23.1
Sex- and age-adjusted HR	1.0	0.52 (0.19–1.43)	0.89 (0.37–2.12)	0.62 (0.21–1.84)	0.98 (0.37–2.57)	1.07 (0.81–1.42)
Multivariable HR ^a	1.0	0.57 (0.20–1.64)	1.04 (0.41–2.60)	0.72 (0.23–2.28)	1.24 (0.44–3.47)	1.16 (0.87–1.55)
Men						
Persons	881	795	728	440	334	3,178
Person-years	18,296	16,490	14,921	8901	6522	65,130
Total CHD						
No	20	23	18	16	22	99
Crude incidence rate	109.3	139.5	120.6	179.8	337.3	152.0
Age-adjusted HR	1.0	1.25 (0.69–2.27)	1.07 (0.57–2.02)	1.68 (0.87–3.24)	3.05 (1.66–5.59)	1.34 (1.13–1.59)
Multivariable HR ^a	1.0	1.34 (0.72–2.49)	1.17 (0.60–2.28)	1.72 (0.85–3.48)	2.90 (1.51–5.57)	1.30 (1.09–1.55)
Myocardial infarction						
No	11	15	14	10	13	63
Crude incidence rate	60.1	91.0	93.8	112.3	199.3	96.7
Age-adjusted HR	1.0	1.49 (0.69–3.25)	1.53 (0.69–3.37)	1.91 (0.81–4.49)	3.30 (1.48–7.37)	1.26 (1.01–1.56)
Multivariable HR ^a	1.0	1.79 (0.80–4.01)	1.83 (0.80–4.20)	2.26 (0.90–5.66)	3.59 (1.51–8.55)	1.24 (1.00–1.53)
Women						
Persons	893	1104	1221	862	873	4953
Person-years	19,878	24,264	26,553	18,612	18,588	107,895
Total CHD						
No	3	6	17	15	15	56
Crude incidence rate	15.1	24.7	64.0	80.6	80.7	51.9
Age-adjusted HR	1.0	1.26 (0.31–5.05)	2.84 (0.83–9.75)	3.20 (0.92–11.18)	2.78 (0.79–9.75)	1.26 (1.01–1.56)
Multivariable HR ^a	1.0	1.21 (0.30–4.95)	3.41 (0.98–11.95)	3.80 (1.06–13.58)	3.05 (0.84–11.07)	1.25 (1.00–1.55)
Myocardial infarction						
No	1	2	6	11	8	28
Crude incidence rate	5.0	8.2	22.6	59.1	43.0	26.0
Age-adjusted HR	1.0	1.22 (0.11–13.50)	2.85 (0.34–23.86)	6.67 (0.85–52.20)	4.11 (0.50–33.44)	1.38 (1.02–1.85)
Multivariable HR ^a	1.0	1.26 (0.11–14.26)	3.69 (0.43–31.83)	8.93 (1.11–71.72)	5.43 (0.64–45.92)	1.42 (1.05–1.91)

Potential confounding factors: blood pressure category, antihypertensive medication use, glucose category, body mass index, smoking status, alcohol intake category, lipid lowering medication use, categories of HDL-cholesterol and triglycerides, fasting status, years at entry and study area.

^a HR (95% CI) adjusted for sex, age and potential confounding factors.

The dose–response patterns of total CHD, as well as non-fatal CHD, corroborated the results of the categorical analysis (Fig. 1).

Discussion

In the population-based prospective study of Japanese reported here, we found positive relationships between LDL-cholesterol levels and risks of total CHD and myocardial infarction. The risk of total CHD started to increase when the serum LDL-cholesterol level was above 80 mg/dL (corresponding to 167 mg/dL of total cholesterol levels).

Previous cohort studies of an American population (mean LDL-cholesterol levels: 139 mg/dL for men 138 mg/dL for women at baseline) (Liu et al., 2006), a Chinese population (133 mg/dL and 142 mg/dL, respectively) (Chien et al., 2007) and high-risk patients enrolled in cholesterol lowering clinical trials (162 mg/dL for all participants) (Sacks et al., 2000) showed positive relationships between LDL-cholesterol and risk of CHD. Because the lowest category of LDL-cholesterol levels in these previous studies was ≥ 100 mg/dL, which represented the middle and higher categories in the current study, it was not clear whether a similar relationship holds true for populations with moderate cholesterol levels, the men and women in our study with means of LDL-cholesterol of 99.4 mg/dL and 109.4 mg/dL, respectively. These values corresponded to the optimal individual levels, addressed by the Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in 2007. A previous Japanese population-based cohort study showed a non-linear association: a 1.68 times higher multivariable hazard ratio for persons with 126–150 mg/dL of LDL-cholesterol in comparison with men and women with ≤ 102 mg/dL and the risk plateaued at less than 125 mg/dL (Imamura

et al., 2009). Our findings, however, corroborated the evidence for a linear association between LDL-cholesterol levels and the risk of incident CHD among Japanese with lower ranges of LDL-cholesterol levels.

It remains debatable what range of LDL-cholesterol levels is optimal for the prevention of CHD. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) (2002) recommended clinical management and dietary therapy for low-risk persons with ≥ 160 mg/dL of LDL-cholesterol, whereas another review article suggested that the optimal level of LDL-cholesterol may be 50 to 70 mg/dL (Verschuren et al., 1995). Our findings for total and non-fatal CHD support the notion that the threshold of LDL-cholesterol for increased risks of total and non-fatal CHDs may be around 80 mg/dL (corresponding to 167 mg/dL of total cholesterol), although our LDL-cholesterol measurements may have been underestimated as discussed below.

Study limitations

One limitation of the current study is that we estimated LDL-cholesterol levels by using the Friedewald formula, which cannot be used for specific metabolic conditions such as hypertriglyceridemia (Tremblay et al., 2004). However, the association between LDL-cholesterol and risks of total and non-fatal CHDs and myocardial infarction did not alter after the exclusion of persons with hypertriglyceridemia at the baseline survey, and we observed no effect modification resulting from the presence or absence of fasting status. The second limitation is that approximately 77% of participants were non-fasting, which is likely to lead to underestimation of LDL-cholesterol calculation when using the Friedewald formula. According to a validation study conducted by our lipid reference standardization laboratory, LDL-cholesterol levels calculated with the Friedewald formula were underestimated by 4 mg/dL among non-fasting subjects. However, this did not *per se* affect the association we observed, and, as mentioned before, fasting or non-fasting status did not change the association between LDL-cholesterol and risk of CHD. Third, we found weak non-significant association between LDL-cholesterol levels and risk of fatal CHD, which corresponded to the finding from the Seven Countries Study (Verschuren et al., 1995). However, the lack of association could be due to the low statistical power resulting from only 21 fatal CHD cases among men and 19 among women. The statistical power for the association between LDL-cholesterol and risk of fatal CHD was only 15% according to our analysis.

Study strengths

The strength of the current study is the use of a population-based sample from four Japanese communities, so that our findings can probably be generalized to other Japanese populations which also have lower cholesterol levels than Western populations (O'Keefe et al., 2004). Second, the prevalence of lipid lowering medication usage was only 0.1% in the participants and serum lipid level at baseline was nearly equal to the natural state. Third, we used standardized lipid measurement values, which in turn were standardized by the CDC-NHLBI Lipid Standardized Program (Nakamura et al., 2003). This justifies our assumption that misclassification bias due to measurement errors of lipid measurement has been appropriately reduced, and that the resultant accuracy of lipid measurement allows for comparison of our results with those of previous well-standardized studies.

Conclusion

Our population-based cohort study of Japanese showed that serum LDL-cholesterol levels ranging from around 80 mg/dL to 200 mg/dL were positively associated with risk of CHD.

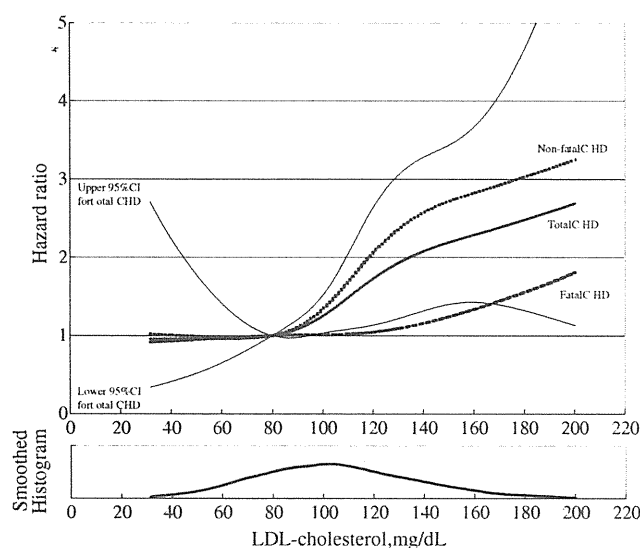


Fig. 1. Multivariable hazard ratios of total, non-fatal and fatal coronary heart diseases (CHD) in relation to LDL-cholesterol levels. 80 mg/dL of LDL-cholesterol was selected as reference level. The values of the 4 knots correspond to LDL-cholesterol levels of 57.0 mg/dL, 91.8 mg/dL, 115.6 mg/dL and 160.0 mg/dL. The smoothed histogram shows the distribution of LDL-cholesterol levels. We did not plot predictions from the top and bottom 1% of the analytical distribution to avoid an undue visual effect of sparse tail data. The *p*-values for non-linearity were $p = 0.0006$ for total CHD and $p = 0.0002$ for non-fatal CHD, whereas the hazard ratio was fairly flat at less than 80 mg/dL of LDL-cholesterol levels. On the other hand, we observed an increase in the risk of fatal CHD only at the upper tail of the distributions of LDL-cholesterol levels. Although the hazard ratios were still fairly flat at less than 80 mg/dL of LDL-cholesterol levels, the graph suggests that the risk of total and non-fatal CHD may start to increase a level of around 80 mg/dL of LDL-cholesterol (corresponding to 167 mg/dL of total cholesterol), whereas the risk of fatal CHD may increase at LDL-cholesterol levels over 120 mg/dL (corresponding to 202 mg/dL of total cholesterol).

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

The source of funding

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (A) [grant number 04304036], Research (B) [grant numbers 60480184, 06454234, 08457125, 12470092, and 19390174], and Exploratory Research [grant number 15659146] from the Japan Society for the Promotion of Science.

Acknowledgments

The authors wish to thank Emeritus Professors Yoshio Komachi and Dr. Minoru Iida (Osaka Medical Center for Health Science and Promotion), Late Emeritus Professor Masamitsu Konishi (Ehime University School of Medicine), Professor Yoshihiko Naito (Mukogawa Women's University) and Professor Tomonori Okamura (Keio University) for their support for long-term cohort studies. We also thank the research staff of the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion and health professionals in the survey communities.

References

- Chien, K.L., Hsu, H.C., Su, T.C., et al., 2007. Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. *J. Lipid Res.* 48, 2499–2505.
- Durleman, S., Simon, R., 1989. Flexible regression models with cubic splines. *Stat. Med.* 8, 551–561.
- Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18, 499–502.
- Imamura, T., Doi, Y., Arima, H., et al., 2009. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 40, 382–388.
- Imano, H., Kitamura, A., Sato, S., et al., 2009. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 40, 1571–1577.
- International guidelines for ethical review of epidemiological studies, 1991. *Law Med. Health Care* 19, 247–258.
- Iso, H., Shimamoto, T., Kitamura, A., Iida, M., Komachi, Y., 1999. Trends of cardiovascular risk factors and diseases in Japan: implications for primordial prevention. *Prev. Med.* 29, S102–S105.
- Iso, H., Naito, Y., Sato, S., et al., 2001. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am. J. Epidemiol.* 153, 490–499.
- Law, M.R., Wald, N.J., Rudnicka, A.R., 2003. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326, 1423.
- Liu, J., Sempos, C.T., Donahue, R.P., et al., 2006. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 98, 1363–1368.
- Nakamura, M., Sato, S., Shimamoto, T., 2003. Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *J. Atheroscler. Thromb.* 10, 145–153.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143–3421.
- Ng'andu, N.H., 1997. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of Cox's model. *Stat. Med.* 16, 611–626.
- O'Keefe Jr., J.H., Cordain, L., Harris, W.H., et al., 2004. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: lower is better and physiologically normal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 2142–2146.
- Sacks, F.M., Tonkin, A.M., Shepherd, J., et al., 2000. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 102, 1893–1900.
- Shimamoto, T., Komachi, Y., Inada, H., et al., 1989. Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 79, 503–515.
- Tremblay, A.J., Morrissette, H., Gagne, J.M., et al., 2004. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin. Biochem.* 37, 785–790.
- Verschuren, W.M., Jacobs, D.R., Bloemberg, B.P., et al., 1995. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 274, 131–136.
- WHO Expert Committee, 1962. Arterial hypertension and ischemic heart disease, preventive aspect. WHO technical report series no.231. World Health Organization, Geneva.

生活習慣病のリスク低減を目的とした介入研究における報告の質に関する系統的レビュー

川崎 徹大*1, 荒井 裕介*2, 吉池 信男*3

*1銚子市立病院 *2千葉県立保健医療大学栄養学科 *3青森県立保健大学栄養学科

【目的】生活習慣病のリスク低減を目的に行われた、栄養・食生活を中心とした介入プログラムの効果を評価したわが国の論文に関して、「報告の質」を系統的に分析すること。

【方法】医学中央雑誌データベースを用い、2004～2009年に刊行され、今回の目的に合致した原著論文を検索式及び精読により選択した。分析のために、TREND及びCONSORTのチェックリストを参照して、34の項目から構成した独自のチェックリストを作成した。それに基づいて算出した各論文における項目記述数について、研究デザイン（無作為化比較試験（RCT）、無作為でない比較試験（non-RCT）、前後比較試験）、刊行年、発表言語、構造化抄録の有無別に比較した。

【結果】50件の論文が選択され、そのうちRCT 6件、non-RCT 15件であった。これらを独自チェックリストに基づき判定した結果、全34項目に対して平均17.3項目（最小9～最大29項目）であった。研究デザイン別では、RCT、non-RCT、前後比較試験の順に項目記述数は少なく、構造化抄録やフローチャートを有する論文では、項目記述数は相対的に多かった。

【結論】介入研究の結果を実践のためのエビデンスとして活用するためには、報告の質を高める必要がある。今回作成したチェックリストによる項目記述数が多い論文では、相対的に報告の質が高いことが期待されることから、チェックリスト等を用いて報告された論文を継続的にモニタリングする意義はあると考えられた。

栄養学雑誌, Vol.69 No.4 182-192 (2011)

キーワード: 生活習慣病リスク, 介入研究, 報告の質, TREND 声明, チェックリスト

I. 緒言

生活習慣病のリスク低減や、それによる医療費の増大の適正化などを目的として、2008年度から特定健康診査・特定保健指導制度¹⁾が開始された。それに伴い、メタボリックシンドロームをはじめとした生活習慣病のリスク低減を目的とした介入プログラムの効果に関する研究報告も増えてきている。このような研究報告を実践のエビデンスとして活用する場合には、根拠データとしての質の吟味が必要である。すなわち、研究デザイン、実施方法、解析方法などの内的妥当性、並びに得られた知見の一般化可能性などに関わる外的妥当性を読者が判断するためには、「報告の質」が確保されている必要がある。しかし、生活習慣病のリスク低減を目的とした栄養・食生活を中心とした介入プログラムの効果を評価した論文に関して、報告の質を系統的に検討した研究は、現在我々が知る範囲では国内外を問わず存在しない。

一方、エビデンスレベルが最も高いとされる無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial: RCT）の報告の質を確保することを目的に、22項目のチェックリストとフローチャートからなるCONSORT（Consolidated Standards of Reporting Trial）声明が用いられている²⁾。しか

し、公衆衛生や公衆栄養の分野においては、倫理的、時間的、金銭的な問題などからRCTを計画・実施することが不可能な場合が多いため、2004年に非無作為化による研究における報告の質を改善することを目的に、TREND（Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs）声明³⁾が発表された。TREND声明は、CONSORT声明との一貫性を配慮した22項目のチェックリストを含んでいる。また、TRENDのチェックリストは、1つの例として提示されたガイドラインであるため、特定分野の介入研究においては、適宜改編・追加されることが推奨されている。

そこで本研究では、CONSORT及びTREND声明を参照して、我が国における栄養・食生活を中心とした介入プログラムに、より適用しやすいように改編したチェックリストを作成した。それを用いて、日本人を対象とした介入プログラムの効果を評価した研究論文の報告の質に関して、その実態を分析し、より質の高い報告に向けた方策を考察した。

連絡先：吉池信男 〒030-0805 青森県青森市浜館間瀬58-1 青森県立保健大学
電話・FAX 017-765-4169 E-mail nutrition@auhw.ac.jp

Ⅱ. 方 法

1. 対象論文の収集

医学中央雑誌（以下、医中誌）データベース（以下、DB）に記載されている文献を一次対象とした。医中誌を用いた理由としては、今回対象とした公衆栄養分野における研究の多くは、日本語で報告されていると考えられたからである。

検索に際しては、同様の系統的レビューを行った既報告⁴⁾を参考にして、「研究方法」、「メタボリックシンドローム関連指標」、「介入方法」の3つのマトリックスを設け、それらを掛け合わせた。また、刊行年は2004年1月～2009年12月、論文の種類は「原著論文」として、絞り込み検索を行った（表1）。その検索によりヒットした論文群を「一次DB」とした。

2. 論文の選択

一次DBの論文のうち、タイトルおよび抄録から以下の条件に当てはまる論文を抽出して「二次DB」とした。その条件は、1) 原著論文である、2) メタボリックシンドロームのリスク因子に関連する臨床的・生化学的指標の変化を評価している、3) 対象者の食事や栄養に関わる行動変容を促す介入を行っている、4) 特定疾患の保有者や外来ないし入院患者をもつばら対象としたものではない、5) 特定健康審査・特定保健指導の対象となっている40～79歳を研究対象に含んでいることとした。

さらに二次DBに該当する論文を全文精読し、上と同じ条件に当てはまる論文を選択し、「最終DB」とした。

3. チェックリストの作成

論文の報告の質を分析するために、TREND 及び CONSORT のチェックリストを参照して、34の評価項目から

構成した独自のチェックリストを作成した（表2）。この際、TREND の22項目のうち、13項目については同じ内容としたが、項目名についてはより理解しやすいように若干の変更を加えた（「13 募集」を「23 募集期間・追跡期間」に変更）。その他、7項目（「1 タイトル・抄録」「3 参加者」「4 介入」「6 アウトカム」「11 統計学的手法」「12 参加者の流れ」「16 解析された人数」）については、TREND の1つの項目の中に複数の内容を含んでおり、それらの内容について個々にチェックする方が望ましいと考えられたことから、各々の項目に対して細分化した2～5の項目を設定した。他方、「2 背景」については、TREND 声明での判断基準の内容を踏まえて、より具体的な事項として「3 理論モデル」と表現した。

また、「10 解析の単位」（TREND のチェックリストでは、個人・グループ・地域等に区別して記述）については、本研究の対象とした論文には、地域や集団をクラスターとして解析したものは無かったことから、今回用いたリストからは除外した。逆に「倫理的配慮」については、TREND 及び CONSORT のチェックリストには無かったが、介入研究を行う上で極めて重要な事項であり、今回の対象論文ではその点についての記載状況に差異がみられたことから、新たに設けることとした。

なお、表2に示した「判断基準」については、The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration (2001)⁵⁾に準じ、TREND 声明で修正・追加された項目に関しては、TREND のチェックリストに記載されている内容に基づいて整理した。

表1 医学中央雑誌データベースにおける検索式

グループ1 (研究方法)
ランダム化比較試験 or RCT or 介入研究 or プログラム or アウトカム or 教材 or プラン or 予防 or アプローチ or イベント or 取り組み or キャンペーン
グループ2 (メタボリックシンドローム関連指標)
メタボリックシンドローム or 肥満 or 過体重 or 高脂血症 or 高コレステロール血症 or 高血圧 or 糖尿病 or 生活習慣病 or 成人病 or 腹囲 or 体重 or BMI or 体脂肪 or トリグリセリド or コレステロール or 血圧 or 血糖
グループ3 (介入方法)
保健指導 or 健康教育 or 健康教室 or 健康促進 or 栄養指導 or 栄養評価 or 栄養教育 or 食事指導
検索式
(グループ1 and グループ2 and グループ3) and (DT=2004 : 2009 PT=原著論文)

表2 CONSORT 及び TREND チェックリストと本研究におけるチェックリストの項目の対応

見出し	CONSORT チェック項目	TREND チェック項目	本研究における チェック項目	判 断 基 準	
方 法	1 タイトル・抄録	1 タイトル・抄録	1 タイトル・抄録	タイトルまたは抄録に対象者の特性について記述されている	
	2 背景	2 背景	2 研究デザインの記述	タイトルまたは抄録に、RCT、non-RCT、前後比較試験が判断できる情報が記述されている	
	3 参加者	3 参加者	3 理論モデル	4 参加者の適格基準	プログラムの作成や実施に用いられた理論モデルや先行研究などが記述されている
			5 募集方法	5 募集方法	参加者の募集方法について記述されている
			6 セッティング・場所	6 セッティング・場所	参加者の背景や募集時のセッティングが明確に記述されている
	4 介入	4 介入	7 介入期間・介入回数	7 介入期間・介入回数	プログラムの介入期間や介入回数が記述されている
			8 介入実施者	8 介入実施者	プログラムの実施者について記述されている
			9 介入時間	9 介入時間	プログラムの実施時間について記述されている
			10 介入実施の単位	10 介入実施の単位	プログラム実施における参加者の介入単位（個人・集団など）が記述されている
			11 対照群への介入*	11 対照群への介入*	対照群への介入内容が記述されている（ただし「従来の介入」や「一般的な方法」といった記述の場合は非該当とする）
	5 目的	5 目的	12 目的	「目的」または「仮説」という単語を用いて、研究の目的が記述されている（ただし結果を報告することは目的に該当しない）	
6 アウトカム	6 アウトカム	13 プライマリエンドポイント	13 プライマリエンドポイント	プライマリエンドポイント、またはそれに準じる事項が方法に記述されている	
		14 測定方法	14 測定方法	評価指標の測定方法が記述されている	
7 症例数	7 症例数	15 症例数	15 症例数	目標症例数が統計学的手法によって計算されている	
8 順番の作成					
9 割振りの隠蔽	8 割付け方法	16 割付け方法*	16 割付け方法*	群の割付け方法について記述されている（RCT 研究の場合は無作為割付けの方法が記述されている）	
10 実施					
11 マスキング	9 マスキング	17 マスキング*	17 マスキング*	対象者に対するマスキングの方法について記述されている	
-	10 解析の単位	-	-	※今回の対象論文においては、すべて個人を単位とされていたことから本項目は採用しなかった。	
12 統計学的手法	11 統計学的手法	18 統計学的手法	18 統計学的手法	データ解析に用いられた統計学的手法が記述されている	
		19 統計ソフトウェア	19 統計ソフトウェア	データ解析に用いられた統計ソフトウェアが記述されている	
13 参加者の流れ	12 参加者の流れ	20 フローチャート	20 フローチャート	試験中の参加者のフローチャートが描かれている	
		21 介入者数	21 介入者数	プログラムの介入者数が記述されている	
		22 脱落の理由	22 脱落の理由	参加者がプログラムから脱落した理由が記述されている	
		23 募集期間・追跡期間	23 募集期間・追跡期間	募集期間および追跡期間を特定できる記述がされている	
14 募集	13 募集	24 ベースラインデータ	24 ベースラインデータ	ベースライン時の対象者の背景情報について記述されている	
		25 ベースラインにおける同等性*	25 ベースラインにおける同等性*	ベースライン時における群間の同等性が調べられている	
		26 解析人数	26 解析人数	解析の対象となった人数が記述されている	
15 ベースラインデータ	16 解析された人数	27 脱落者への対応	27 脱落者への対応	脱落者に対して Intention-To-Treat (ITT) 解析などの対応が行われている	
		28 アウトカムと推定	28 アウトカムと推定	検定結果が信頼区間や実数としての p 値を用いて表されている	
16 解析された人数	17 アウトカムと推定	29 補助的解析	29 補助的解析	方法に従って、検証的に調整解析や密化解析など補助的解析が行われている	
17 アウトカムと推定	18 補助的解析	30 有害事象	30 有害事象	プログラムが計画通りに実施されたかどうか、また問題が発生した場合の対策が記述されている	
18 補助的解析	19 有害事象	31 解釈	31 解釈	「バイアス」または「限界」などの言葉を用いて、研究の内的妥当性に関する考察が行われている	
19 有害事象	20 解釈	32 一般化可能性	32 一般化可能性	参加者の特性を踏まえた研究結果の一般化可能性（外的妥当性）について考察が行われている	
		33 全体としてのエビデンス	33 全体としてのエビデンス	他の研究結果との数値を用いた比較がされている	
20 解釈	21 一般化可能性	34 倫理的配慮	34 倫理的配慮	研究実施の際、倫理委員会の承認を得ていることが記述されている	
21 一般化可能性	22 全体としてのエビデンス				
22 全体としてのエビデンス					
倫理的配慮	-	-	34 倫理的配慮	研究実施の際、倫理委員会の承認を得ていることが記述されている	

* 比較対照試験（RCT、non-RCT）の場合のみ

4. 分析方法

最終 DB の論文に関して、著者のうち 2 名 (TK, YA) が、本研究で作成したチェックリストに基づき、34 のチェック項目に対して該当もしくは非該当の判断を行った。なお、両者の判断が異なる場合には第 3 著者 (NY) も加わり、合議の上で最終判定を行った。

各チェックリストに該当する項目数をその論文の“項目記述数”とした。チェックリストの各項目に対する該当割合 (%) を求めた。また、本研究で作成したチェックリストは、基本的に TREND の 22 項目をより具体的な判断が可能ないように細分化したものである。例えば、TREND の「3 参加者」に該当する本研究のチェックリストの項目は 3 つ (「4 参加者の適格基準」「5 募集方法」「6 セッティング・場所」) ある (表 2)。そこで、上記の例では本チェックリストの 3 項目の重み付けを同等として、単純な平均値をもって該当する TREND の 1 項目の記述数とした。さらに、TREND の 22 項目を 5 つの領域にくくった“見出し”(「タイトルと抄録」「はじめに」「方法」「結果」「考察」) に加え、「倫理的配慮」を設け、6 つの見出し毎の集計も行った。

これらの解析を研究デザイン (無作為化比較試験、無作為でない比較試験 (以下、non-RCT)、前後比較試験) の別に行い、3 群間の比較には分散分析を用いた。その際、前後比較試験にはもとより該当しない「11 対照群への介入」「16 割付け方法」「17 マスキング」を除外した 31 項目の項目記述数を求めて比較を行った。また、刊行年 (2004~2006 年と 2007~2009 年)、発一言語、構造化抄録の有無別に、31 項目の項目記述数を対応のない t 検定により比較した。さらに、これらの 3 つの変数と研究デザインを説明変数とし、31 項目の項目記述数を目的変数とした多変量解析を行った。これらの検定は、項目記述数分布の正規性を確認のうえ、行った。なお、統計学的な有意水準は $p < 0.05$ (両側検定) とし、解析プログラムには JMP 8.0 for Windows (SAS Institute Japan) を用いた。

Ⅲ. 結 果

2010 年 5 月に医中誌による検索を行い、一次 DB には 934 件が該当した。これらの論文を前述した手順に従って抽出していった結果、二次 DB には 118 件、最終 DB には 50 件の論文が該当した。RCT は 6 件 (12%)^{6~11)}、non-RCT は 15 件 (30%)^{12~26)}、前後比較試験は 29 件 (58%)^{27~53)} であった。発一言語は、日本語 40 件 (80%)、英語 10 件 (20%) であった。対象とした疾病リスクの種

類では、肥満が 21 件 (42%) と最も多かった (表 3)。

本研究で作成したチェックリストに基づいて、各項目の該当割合及び各論文の項目記述数の平均を表 4 に示した。全体としての平均は全 34 項目のうち 17.3 項目であった。見出し毎の平均を見ると、方法の見出しでは 16 項目中 9.2 項目、結果では 11 項目中 5.4 項目、考察では 3 項目中 0.8 項目であった。

研究デザイン別の全体としての平均は、RCT 23.0 (95% 信頼区間 19.6~26.4) 項目、non-RCT 19.5 (同 17.4~21.7) 項目、前後比較試験 15.0 (同 13.4~16.5) 項目であった。なお、前後比較試験には該当しない 3 項目を除外 (全 31 項目) して同様に比較すると、RCT 21.3 (同 18.1~24.6) 項目、non-RCT 18.1 (同 16.0~20.1) 項目、前後比較試験 15.0 (同 13.5~16.5) 項目であり、3 群間で有意の差 ($p=0.001$) がみられた (表 5)。

また TREND のチェック項目に当てはめて項目記述数を求めた場合には、全体としての平均は全 21 項目 (22 項目のうち「10 解析の単位」は除外) のうち 9.9 項目であった。見出し毎の平均を見ると、方法の見出しでは 8 項目中 3.7 項目、結果では 8 項目中 3.8 項目、考察では 3 項目中 0.8 項目であった。また、前後比較試験には該当しない項目を除外して、研究デザイン別に項目記述数の平均を比較すると、RCT 12.0 (同 9.6~14.4) 項目、non-RCT 9.6 (同 8.1~11.1) 項目、前後比較試験 8.7 (同 7.6~9.8) 項目であり、3 群間で有意の差がみられた ($p=0.048$)。

前後比較試験には該当しない 3 項目を除外した 31 項目

表 3 対象論文の内訳

研究デザイン	RCT	6件	(12%)
	non-RCT	15件	(30%)
	前後比較試験	29件	(58%)
刊行年	2004年	8件	(16%)
	2005年	6件	(12%)
	2006年	5件	(10%)
	2007年	9件	(18%)
	2008年	9件	(18%)
	2009年	13件	(26%)
発一言語	日本語	40件	(80%)
	英語	10件	(20%)
対象疾患リスク	肥満	21件	(42%)
	糖尿病	5件	(10%)
	高血圧	5件	(10%)
	脂質異常症	9件	(18%)
	メタボリックシンドローム	10件	(20%)
	合計	50件	(100%)

表4 本研究のチェックリストに基づくスコアと TREND チェック項目との対応

TREND チェック項目			項目記述数 (%)											
			RCT (n=6)		non-RCT (n=15)		前後比較試験 (n=29)		合計 (n=50)					
			TREND*	本研究	TREND*	本研究	TREND*	本研究	TREND*	本研究				
タイトルと抄録	1 タイトル・抄録	1 タイトル・抄録	6 (100%)	13 (87%)	16 (55%)	35 (70%)	2	6 (100%)	10.5	8 (53%)	9.5	3 (10%)	26.0	17 (34%)
		2 研究デザインの記述	6	6 (100%)	8	8 (53%)	3	3 (10%)	9.5	3 (10%)	26.0	17 (34%)		
はじめに	2 背景	3 理論モデル	5 (83%)	6 (40%)	10	10 (34%)	21.0	21 (42%)	4	4 (100%)	14 (93%)	21 (72%)	41 (82%)	
		4 参加者の適格基準	6 (100%)	14 (93%)	21 (72%)	41 (82%)								
	3 参加者	5 募集方法	2 (33%)	4 (27%)	16 (55%)	22 (44%)								
		6 セッティング・場所	6 (100%)	14 (93%)	28 (97%)	48 (96%)								
	4 介入	7 介入期間・介入回数	6 (100%)	15 (100%)	29 (100%)	50 (100%)								
		8 介入実施者	5.4	5 (83%)	12.2	11 (73%)	23.25	23 (79%)	40.9	39 (78%)				
	5 目的	9 介入時間	5 (83%)	11 (73%)	16 (55%)	32 (64%)								
		10 介入実施の単位	6 (100%)	14 (93%)	25 (86%)	45 (90%)								
	6 アウトカム	11 対照群への介入*	5 (83%)	10 (67%)	- (-%)	15 (71%)								
		12 目的	6	6 (100%)	8	8 (53%)	13	13 (45%)	27.0	27 (54%)				
	7 症例数	13 プライマリエンドポイント	3.5	4 (67%)	7.5	8 (53%)	11.5	7 (24%)	22.5	19 (38%)				
		14 測定方法	3 (50%)	7 (47%)	16 (55%)	26 (52%)								
	8 割付け方法	15 症例数	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2.0	2 (4%)							
		16 割付け方法*	2 (33%)	11 (73%)	- (-%)	13.0	13 (62%)							
	9 マスキング	17 マスキング*	2 (33%)	1 (6.7%)	- (-%)	3.0	3 (14%)							
		10 解析の単位	-	-	-	-								
	11 統計学的手法	18 統計学的手法	6	6 (100%)	13	15 (100%)	20.5	26 (90%)	39.5	47 (94%)				
		19 統計ソフトウェア	6 (100%)	11 (73%)	15 (52%)	32 (64%)								
小計 (方法)			5.3	12.0 項目	4.2	10.3 項目	3.1	8.1 項目	3.7	9.2 項目				
	12 参加者の流れ	20 フローチャート	1 (17%)	5 (33%)	3 (10%)	9 (18%)								
		21 介入者数	3.7	5 (83%)	6.3	10 (67%)	15.7	29 (100%)	25.7	44 (88%)				
	13 募集	22 脱落の理由	5 (83%)	4 (27%)	15 (52%)	24 (48%)								
		23 募集期間・追跡期間	4	4 (67%)	9	9 (60%)	22	22 (76%)	35.0	35 (70%)				
	14 ベースラインデータ	24 ベースラインデータ	6 (100%)	15 (100%)	27 (93%)	48 (96%)								
		15 ベースラインにおける同等性	6	6 (100%)	13	13 (87%)	- (-%)	19.0	19 (90%)					
	16 解析された人数	25 ベースラインにおける同等性	6	6 (100%)	13	13 (87%)	- (-%)	19.0	19 (90%)					
		26 解析人数	4	6 (100%)	8.5	14 (93%)	17	27 (93%)	29.5	47 (94%)				
	17 アウトカムと推定	27 脱落者への対応	2 (33%)	3 (20%)	7 (24%)	12 (24%)								
		28 アウトカムと推定	3	3 (50%)	5	5 (33%)	5	5 (17%)	13.0	13 (26%)				
	18 補助的解析	29 補助的解析	1 (17%)	5 (33%)	10 (34%)	16.0	16 (32%)							
		19 有害事象	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (3.4%)	2.0	2 (4%)							
小計 (結果)			4.6	6.5 項目	4.2	5.6 項目	3.4	5.0 項目	3.8	5.4 項目				
	20 解釈	31 解釈	3 (50%)	8 (53%)	5 (17%)	16.0	16 (32%)							
		21 一般化可能性	1 (17%)	4 (27%)	6 (21%)	11.0	11 (22%)							
	22 全体としてのエビデンス	32 一般化可能性	1 (17%)	4 (27%)	6 (21%)	11.0	11 (22%)							
		33 全体としてのエビデンス	1	1 (17%)	9	9 (60%)	5	5 (17%)	15.0	15 (30%)				
小計 (考察)			0.8	0.8 項目	1.4	1.4 項目	0.6	0.6 項目	0.8	0.8 項目				
		34 倫理的配慮	-	4 (67%)	-	7 (47%)	-	8 (28%)	-	19 (38%)				
項目記述数合計 (全34項目)			平均	12.7	23.0 項目	11.1	19.5 項目	8.7	15.0 項目	9.9	17.3 項目			
			標準偏差	2.8	3.8	3.7	5.3	2.6	3.5	3.3	5			
			最小	10.2	20	6.7	12	4.1	9	4.1	9			
			最大	16.8	29	18	29	13.8	21	18	29			
項目記述数合計 (の3項目を除く、31項目)			平均	12.0	21.3 項目	9.6	18.1 項目	8.7	15.0 項目	9.4	16.7 項目			
			標準偏差	2.9	3.7	3.4	4.9	2.6	3.5	3.1	4.5			
			最小	8.2	18	4.7	11	4.1	9	4.1	9			
			最大	16.8	28	16	26	13.8	21	16.8	28			

* TREND の各項目の項目記述数は、対応する本研究のチェック項目の該当数を基に、複数項目の重み付けを等しくして換算した。

表5 項目記述数（前後比較試験には該当しない3項目を除外した31項目）に関連する要因の分析

要 因	(n)	単変量解析			多変量解析		
		平均	(95%CI)	p	最小2乗平均	p	
研究デザイン	RCT	(6)	21.3	(18.1~24.6)	0.001	21.1	0.013
	non-RCT	(15)	18.1	(16.0~20.1)		18.6	
	前後比較試験	(29)	15.0	(13.5~16.5)		15.8	
刊 行 年	2004~2006年	(19)	16.4	(14.3~18.5)	0.723	18.3	0.670
	2007~2009年	(31)	16.8	(15.2~18.5)		18.8	
発 表 言 語	日本語	(40)	16.1	(14.7~17.5)	0.065	17.9	0.446
	英語	(10)	19.0	(16.2~21.8)		19.1	
構 造 化 抄 録	有り	(16)	18.6	(16.4~20.7)	0.039	19.4	0.149
	無し	(34)	15.8	(14.3~17.3)		17.6	
						モデル全体	0.007
						(F=3.74, R ² =0.218)	

の項目記述数は、刊行年 ($p=0.723$)、発表言語 ($p=0.065$) には有意差は認められなかったが、構造化抄録の有無では、有18.6 (同16.4~20.7) 項目、無し15.8 (同14.3~17.3) 項目と有意差 ($p=0.039$) が認められた。また、多変量解析の結果では、有意な変数は研究デザインのみ ($p=0.013$) となり、構造化抄録の有無は有意な変数ではなくなった (表5)。

IV. 考 察

本研究は、生活習慣病のリスク低減を目的とした栄養・食生活を中心とした介入プログラムの効果を評価した論文に関して、報告の質を系統的に分析した最初の報告である。一方、臨床試験を対象に CONSORT のチェックリストを用いて論文の報告の質を評価した研究は、日本国内においてもいくつか報告されている。則内らは、特定保健用食品の有効性を検討した RCT 研究の報告の質について、CONSORT 声明に従っていない報告が多く存在することを示した⁵⁶⁾。また、Uetani らは、日本で実施された RCT 研究の報告の質について、改善の必要性を指摘している⁵⁷⁾。しかし、公衆栄養分野における介入研究は、臨床試験とは対象者の設定や研究の進め方が異なるため、CONSORT のチェックリストを用いて論文の質を評価したこれらとは異なるアプローチとして、新たなチェックリストを作成した検討が必要と考えた。

1. 本研究で作成したチェックリストについて

我が国における公衆栄養分野における研究報告では、RCT は未だ少なく、対照群を設けない前後比較試験も多いと予測されたことから、TREND 声明で述べられているように、当該分野の状況に、より適したチェックリスト

を新たに作成した。また、国際的に広く用いられている CONSORT のチェックリストでは、RCT を前提としているということの他に、全22の各項目の中に複数の要素 (前述のように、TREND の「参加者」の項には、「参加者の適格基準」「募集方法」「セッティング・場所」といった要素が含まれる) が含まれ、その項目を「クリア」(=「該当」) しているか否かの判定に迷う場合が多い。そのようなことから、本チェックリストにおいて項目数を増やしたことで、より各論的に判定がしやすくなったと考える。

本研究で作成した34項目のチェックリストの結果を基に、TREND の21項目に換算した項目記述数を研究デザイン毎に比較した。基本的には同じデータから多少の重み付けの違いにより両者の該当項目数を算出したものに過ぎないが、このような換算によって国際的な基準への対応も可能と考えられる。このことは、本チェックリストの妥当性を直接示すものでなく、チェックリストの個々の項目及び構成については様々な考え方があると思われるが、我々は1つの案として本リストを提示したい。

2. 対象論文における報告の質とその背景について

1) 報告の質に関わる背景要因について

介入研究におけるエビデンスレベルは、RCT、non-RCT、前後比較試験の順番で低くなるが、今回検討した項目記述数に関しても同様の傾向であった。また、多変量解析ではこれらの研究デザインの変数を入れると有意ではなくなったが、単変量解析では、構造化抄録を掲載している論文では項目記述数も多かった。構造化抄録は研究デザイン、目的、方法、結果、考察、結論などのそれぞれの見出しの後に、標準化された情報を提示するものである。CONSORT 及び TREND 声明においても論文

の要約が必要な場合には構造化抄録を用いることが推奨されており、構造化抄録を有する論文は、そうでない論文よりも報告の質が高いことは、すでに知られている⁵⁸⁾。

2) 各評価項目のスコアについて

介入プログラムの評価においては、目標症例数を予め設定し、統計学的な検出力を確保することは重要である。しかし、目標症例数を記載していたのは2件(4%)のみであった。この項目は、則内らの論文で0%⁵⁶⁾、Uetaniらの論文でも23%⁵⁷⁾と臨床試験においても記載されている割合が低かった。現実的には、本研究で対象としている栄養・食生活に関わるプログラムについては、臨床試験のように計画的に対象者に研究への参加を求めるのではなく、事業として実施された介入プログラム等に研究的な要素を加えて、評価研究としている場合も多い。そのような場合、予め目標症例数を設定することはできないが、少なくとも解析対象とした症例数が統計学的に十分かどうかを検討し、記載することは望まれる。

なお、CONSORT及びTREND声明では、研究の各段階を通じた参加者の流れを示すために、フローチャートを掲載することを強く推奨している。しかし、今回の検討では、フローチャートを掲載している論文は全体で9件(18%)に留まった。なお、フローチャートの有無別にフローチャートを除いた平均項目記述数を比較すると、フローチャートがあった論文20.4(95%信頼区間16.2~24.7)項目、フローチャートがなかった論文15.8(同14.6~17.0)項目と有意差($p=0.004$)がみられた。もともと研究を目的としていない介入プログラムの評価において、どのような流れで呼びかけを行い、対象者が決定され、プログラムの中でどの程度の脱落があったかなどを丁寧に記述することにより、前後比較試験等研究デザインのエビデンスレベルが低い場合でも、その報告は受け手にとってより意味をもつものと考えられる。そのようなことから、特に実践現場を活用した評価研究を含めて、報告の際にはフローチャートを掲載することが望まれる。

ほとんどの研究で、プログラムの効果を判定するために有意差検定を行っていたが、その結果の中で p 値を数値として記載していた論文は13件(26%)のみ、信頼区間まで表している論文は3件のみであった。信頼区間の提示は、結果が有意でなかった場合で特に有用とされており、CONSORT声明では p 値だけでなくその信頼区間まで記載することが望ましいとされている。

RCTの結果を報告した論文において、「割付け方法」の評価項目の記載があったものは、2件(33%)のみであった。これは、RCTによる研究を実施したにもかかわらず、

得られたデータの質を読者が判断できないことを意味しており、研究そのものの質とともに、報告の質を高めていく必要性を示唆している。

2002年に「疫学研究に関する倫理指針」⁵⁹⁾が文部科学省及び厚生労働省より発出され、それに基づいて研究機関等での倫理審査の実施や倫理的配慮に関する記載が、国内の学術雑誌の投稿規定でも求められている。今回検討した2004年以降に刊行された論文において、研究倫理委員会の承認を得ているとの記載のあった論文は、全体の19件(38%)に留まった。なおこの点に関しては、2007年以降に刊行された論文($n=31$)に限ると45.2%となっており、若干の改善はみられているが十分ではない。

3. 本研究の限界について

本研究結果を正しく解釈する上で重要なことは、「報告の質」について分析したものであり、「研究の質」そのものを評価したものではないということである。もちろん、研究計画あるいは実施において、バイアスを最小にするための配慮など、研究そのものの質を高めることは重要であり、そのような配慮が実際になされて初めて、その旨を論文中に記載できることとなる。しかし、実際にはそのような配慮を行っている(=「研究の質」は高い)にもかかわらず、その点の記載がなされていない(=「報告の質」が低い)と、読者はその研究から得られた結果の質についての判断ができなくなる⁶⁰⁾。このような点においては、本研究で得られた分析結果は、「研究の質」と「報告の質」をあわせた実態を示すものと考えられる。

先に述べたように、本研究で独自に作成した34項目がどの程度妥当かどうかは不明である。特に、今回指標とした項目記述数については、34のすべての項目を同じ重みで単純に加算したものであり、これらの重み付けについては今後の課題として残されている。しかし、項目記述数が多い論文では、少ない論文と比較して、総じて報告の質が高いことが期待されることから、完全なものでなくともこのような尺度により、実際に報告された論文について継続的にモニタリングを行い、報告の質が向上したかどうかを検討する意義はあると考える。

本チェックリストを用いた判定においては、該当か非該当かの判断に迷う例も少なくない。そのようなことから、共著者3名による総合的な判断を行って判定作業の客観性を保つ努力をした。なお、該当か非該当かという2者択一で判定を行ったことから、個々の項目についての記載の程度(質及び量)については必ずしも結果に反映されていない。特に今後、継続的なモニタリングのために時期をおいて同様の作業を行う場合には、今回の結

果と比較可能性が確保できるようなより一層の標準化が必要である。

本研究の対象論文として、公衆栄養分野における介入研究は日本語論文として発表されていることが多いと考え、医中誌に掲載されている論文に限って検討を行った。従って、国際雑誌に掲載されMEDLINEには掲載されているが、今回の解析対象となっていない論文が存在することから、それらの論文を含めて考えると全体的な報告の質はより高いと考えられる。そのため、本論文の検討結果については、医中誌の掲載論文という範囲で解釈する必要がある。また、今回用いた検索式に関しては、検索の漏れを確認する意味から、当該分野の代表的な学術雑誌である栄養学雑誌、日本公衆衛生雑誌、肥満研究の同時期のハンドサーチを行った。その結果、ハンドサーチによる該当論文12件のうち10件^{8, 19, 26, 35, 38, 41, 51-53, 55}が今回の検索式によりカバーされていたが、2割程度の見落としの可能性はあると考えられる。

V. 結 論

生活習慣病リスクの低減を目的に行われた栄養・食生活を中心とした介入プログラムの効果を評価した50件の原著論文（日本人対象、2004～2009年に刊行、医中誌に掲載）を対象とした場合、独自に作成した34項目のチェックリストに基づく項目記述数は平均17.3項目であった。特に、前後比較試験では、RCTやnon-RCTよりも項目記述数は少なく、相対的に報告の質が低いと考えられ、研究結果を読者がより良く活用するためにはその質を高める必要がある。また、今回作成したチェックリスト等を用いて、報告された論文を継続的にモニタリングする意義はあると考えられた。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「健康増進施策推進・評価のための健康・栄養モニタリングシステムの構築」（研究代表者：吉池信男）の一環として実施したものである。

利益相反

利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) 厚生労働省：特定健康診査・特定保健指導。http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosho/iryouseido01/info02a.html, (2011年3月25日)
- 2) Moher, D., Schulz, K.F., Altman, D.: CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials): The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials, *JAMA*, **285**, 1987-1991 (2001)
- 3) Des Jarlais, D.C., Lyles, C., Crepaz, N.: TREND Group: Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement, *Am. J. Public Health*, **94**, 361-366 (2004)
- 4) 独立行政法人国立健康・栄養研究所：老人保健事業等で行われる栄養・食生活指導における教育手法と効果の評価, pp. 3-5 (2003) 独立行政法人国立健康・栄養研究所, 東京
- 5) Altman, D.G., Schulz, K.F., Moher, D., et al.: CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials): The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration, *Ann. Intern. Med.*, **134**, 663-694 (2001)
- 6) Imai, S., Kozai, H., Naruse, Y., et al.: Randomized controlled trial of two forms of self-management group education in Japanese people with impaired glucose tolerance, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **43**, 82-87 (2008)
- 7) 高木みどり, 泉宮 剛, 合山恵美, 他：生活習慣病に対する個別指導の生活習慣病関連諸検査指標への効果—三豊地区国保ヘルスアップモデル事業, 中間報告一, 香川県臨床検査技師会誌, **21**, 53-58 (2006)
- 8) 栗山進一, 烏津太一, 齊澤 篤, 他：適正減量を目指した糖尿病予防の個別健康教育における強力介入群と通常介入群の比較, 日本公衆衛生雑誌, **53**, 122-132 (2006)
- 9) 石川由紀子, 石川鎮清, 竹迫弥生, 他：かかりつけ医による生活習慣病予備軍への行動科学的個別支援の効果～東久留米市国保ヘルスアップモデル事業より～, 日本プライマリ・ケア学会誌, **31**, 134-142 (2008)
- 10) 都竹茂樹, 梶岡多恵子：中年肥満男性に対するコーチング理論に基づいたメタボリックシンドローム予防・改善プログラムの有効性—情報提供群との比較検討一, デサントスポーツ科学, **30**, 132-140 (2009)
- 11) Kawano, M., Shono, N., Yoshimura, T., et al.: Improved cardio-respiratory fitness correlates with changes in the number and size of small dense LDL. Randomized controlled trial with exercise training and dietary instruction, *Inter. Med.*, **48**, 25-32 (2009)
- 12) Fujii, H., Haruyama, Y., Muto, T., et al.: High attendance at a lifestyle intervention program is important to reduce risks related to metabolic syndrome in middle-aged Japanese, *Tohoku J. Exp. Med.*, **219**, 155-164 (2009)
- 13) 松本可愛, 山岸あや, 戸田寛子, 他：大学教職員に対する高脂血症予防プログラムの短期および長期効果, 慶応保健研究, **25**, 101-106 (2007)
- 14) Moriguchi, J., Takeda, K., Suzuki, N., et al.: Possible

- beneficial effects of health counseling, given less frequently than ordinary, on blood pressure, *Industrial Health*, **45**, 564-573 (2007)
- 15) 石田さくらこ, 伊藤千賀子, 村上文代, 他: 生活習慣介入による糖尿病一次予防 (The Diabetes Prevention Program of Hiroshima; DPPH)—概要および介入1年後の成果—, *糖尿病*, **47**, 707-713 (2004)
- 16) 岩本正姫, 小山良治, 小池 朗, 他: 高血圧症患者における FAX を用いた双方向の運動・食事療法が血圧に及ぼす影響, *日本臨床スポーツ医学会誌*, **16**, 234-240 (2008)
- 17) 岩本正姫, 小山良治, 小池 朗, 他: 職場での食事・運動療法および FAX を用いた双方向の生活習慣修正プログラムの効果—高コレステロール血症への対策—, *日本臨床スポーツ医学会誌*, **14**, 352-362 (2006)
- 18) 斎藤長徳, 森永八江, 駒田亜衣, 他: 黒石市での肥満改善健康教育プログラムの実施効果, *青森県立保健大学雑誌*, **8**, 91-98 (2007)
- 19) 江川賢一, 種田行男, 荒尾 孝, 他: 過体重・肥満成人における運動と食習慣の改善による体重減少を目的とした地域保健プログラムの有効性, *日本公衆衛生雑誌*, **54**, 847-856 (2007)
- 20) Fujimura, T., Nakamoto, M., Shirono, S., et al.: Effectiveness of group education for diabetes prevention measured by change in Hemoglobin A1c, *IMJ.*, **11**, 111-114 (2004)
- 21) 村上文代, 伊藤千賀子, 石田さくらこ: 2型糖尿病の一次予防に関する介入研究, *日本病態栄養学会誌*, **7**, 27-34 (2004)
- 22) Haruyama, Y., Muto, T., Nakade, M., et al.: Fifteen-month lifestyle intervention program to improve cardiovascular risk factors in a community population in Japan, *Tohoku J. Exp. Med.*, **217**, 259-269 (2009)
- 23) Okamura, T., Tanaka, T., Takebayashi, T., et al.: Methodological issues for a large-scale intervention trial of lifestyle modification: Interim assessment of the high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study, *Environ. Health Prev. Med.*, **9**, 137-143 (2004)
- 24) Shimizu, T., Horiguchi, I., Kato, T., et al.: Relationship between an interview-based health promotion program and cardiovascular risk factors at Japanese companies, *J. Occup. Health.*, **46**, 205-212 (2004)
- 25) 竹森幸一, 山本春江, 浅田 豊, 他: 健康教育 TYA 方式の改良過程とその効果の分析 第2報: 学習効果の評価, *青森県立保健大学雑誌*, **6**, 63-68 (2004)
- 26) 田中みのり, 足達淑子, 藤崎章好, 他: 地域住民を対象とした非対面減量プログラムの活用と個別面接による介入効果の検討, *肥満研究*, **15**, 59-68 (2009)
- 27) 外裏貴子, 鼻岡理恵, 仁田靖彦, 他: 当センターで実施したダイエットスクールについて, *中国労災病院医誌*, **14**, 70-73 (2005)
- 28) 高元礼衣子, 樋口律子, 木伏美和, 他: メタボリックシンドローム改善のための減量プログラム (はらすまダイエット) の紹介, *日立医学会誌*, **45**, 22-25 (2007)
- 29) 中村節子, 川代昭子, 小林 毅, 他: "トライ13" プログラムの成果とその改善効果定着への追跡検討, *人間ドック*, **22**, 393-397 (2007)
- 30) 田淵裕子, 小池陽子, 高野 梓, 他: 減量プログラムに求められる社会的支援の検討, *北方産業衛生*, **46**, 6-11 (2007)
- 31) Inoue, T., Ebara, T., Kubo, T., et al.: Evaluation of the effects of a health education program on the improvement of hypercholesterolemia, *J. Human Ergol.*, **36**, 13-23 (2007)
- 32) 小川時江, 川村美笑子: 生活習慣病予防のための適正体重指導に関する研究—ライフコーダを活用したダイエットプログラムの評価—, *高知女子大学紀要 (生活科学部編)*, **57**, 35-42 (2008)
- 33) 伊地知久美子, 小島真二, 石川奈美, 他: 特定保健指導での実施を想定した肥満改善プログラムの評価—学校法人職員を対象とした取り組み—, *医学と生物学*, **152**, 66-72 (2008)
- 34) 足達淑子, 山津幸司: 行動変容に対する個別助言をコンピュータ化した高血圧予防プログラム (第1報)—プログラム終了者の10ヵ月後の追跡調査—, *行動医学研究*, **11**, 14-22 (2005)
- 35) 高泉佳苗, 原田和弘, 李 恩兒, 他: ウォーカーを対象とした通信型栄養教育による栄養情報が食習慣と内臓脂肪面積に及ぼす効果—情報提供3ヵ月後のフォローアップ調査—, *肥満研究*, **14**, 151-158 (2008)
- 36) 塩飽邦憲, 乃木章子, 北島桂子, 他: 健康教育による内臓脂肪型肥満と代謝症候群の改善, *島根医学*, **24**, 107-115 (2004)
- 37) 田中晶子, 宮武伸行, 岡橋由美子, 他: 食生活習慣改善を中心とした肥満改善教室「食事でスリムコース」開催の試み, *臨床栄養*, **113**, 237-240 (2008)
- 38) 久保田晃生, 永田順子, 杉山眞澄: ソーシャルサポートを強化したグループ参加による減量プログラムの有効性, *日本公衆衛生雑誌*, **55**, 327-340 (2008)
- 39) 田中晶子, 宮武伸行, 山下裕絵, 他: 岡山県南部健康づくりセンターにおける「ヘルスアップ教室」開催の試み (第2報), *保健の科学*, **51**, 643-645 (2009)
- 40) 桂 良寛, 大槻伸吾, 仲田秀臣, 他: メタボリック症候群を有する社会人男性を対象とした Web 上でのハイブリッド型ヘルスアッププログラムの有効性について, *日本臨床スポーツ医学会誌*, **17**, 273-282 (2009)
- 41) 石川豊美, 堀江祥允, 堀江和代: 介入指導による男性従業員の動脈硬化指数の改善効果, *栄養学雑誌*, **63**, 261-271 (2005)
- 42) 星亜紀子, 奥村政彦, 蕪木広信: e-health 事業者の現状—遠隔での保健指導を効果的に実施するためには?—, *日本遠隔医療学会雑誌*, **5**, 137-140 (2009)
- 43) 植田秀樹, 島田永和: 羽曳野市における3年間の糖尿病予防教室の試みとその効果, *大阪医学*, **42**, 16-20 (2009)
- 44) 岡橋由美子, 宮武伸行, 西河英隆, 他: 生活習慣の変化が肥満予防, 改善教室参加者の体重, body mass index (BMI) に及ぼす影響, *保健の科学*, **47**, 539-543 (2005)
- 45) 友竹浩之, 岡島やよい, 南島八重子, 他: 高齢者を対象とした脳卒中予防教室における栄養指導活動の効果, *信州公衆衛生雑誌*, **3**, 23-28 (2009)