201120055A

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

# 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築

平成23年度　総括・分担研究報告書
（平成24年3月）

（研究代表者）
慶應義塾大学医学部　衛生学公衆衛生学
教 授　岡 村 智 教

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

# 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築

平成23年度　総括・分担研究報告書
（平成24年3月）

（研究代表者）
慶應義塾大学医学部　衛生学公衆衛生学
教 授　岡 村 智 教

目 次

Ⅰ. はじめに ------------------------------------------------------------ 1

Ⅱ. 総括研究報告書

1. 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築：研究の進捗状況

岡村 智教 -------------------- 3

2. 統合データの解析結果

1） 喫煙と循環器疾患（冠動脈疾患、脳卒中）死亡
　　－他の循環器疾患危険因子の合併を考慮して－

中川秀明、中村幸志ほか -------- 9

2） 総コレステロールと循環器疾患-性別・年代別の検討

長澤晋哉、岡村智教ほか -------- 14

3） BMI、喫煙と循環器疾患死亡

寶澤 篤、辻 一郎ほか -------- 17

4） 尿酸値と循環器疾患死亡との関連

章ぶん、磯 博康ほか ----------- 20

5） γ-Glutamyltransferase and Mortality from Cardiovascular Disease

Li Y、Iso Hほか -------------- 23

3. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

土井 幹雄、入江 ふじこ、西連地 利己ほか --------27

4. 大規模疫学研究の行政施策への応用：危険因子管理の考え方

1） 国民の血圧水準の低下

岡村 智教、三浦 克之 --------- 37

2） 高コレステロール血症の減少

岡村 智教、岡山 明 ----------- 43

3） 脳血管疾患、冠動脈疾患の予防に関する目標設定の考え方

岡村 智教、上島 弘嗣 --------- 48

5. 日本人集団を対象とした循環器疾患危険因子の分布変化にともなう疾患死亡者数の推計

村上 義孝 -------------------- 63

Ⅲ．分担研究報告（個別コホート研究）
1．JACC Study
磯　博康、玉腰暁子 ---------------- 77
2．大迫コホート
今井　潤 --------------------------- 83
3．都市部一般住民における循環器病危険因子の検討　-吹田研究-
宮本 恵宏ほか --------------------- 97
4．地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究
清原 裕 --------------------------- 107
5．北海道における疫学研究
斎藤 重幸ほか --------------------- 117
6．大崎国保コホート研究及び大崎コホート 2006 研究の進捗状況
辻 一郎ほか ----------------------- 123
7．富山職域コホート研究
中川 秀昭ほか --------------------- 133
8．放射線影響研究所成人健康調査コホート
山田 美智子ほか ------------------- 139
9．岩手県北地域コホート研究
坂田 清美ほか --------------------- 145
10．秋田・大阪コホート研究
北村 明彦-------------------------- 153

Ⅳ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------------------------------------- 165

Ⅴ．研究成果の刊行物・別刷 ---------------------------------------- 171

# Ⅰ．はじめに

## Ⅰ. はじめに

本研究は、先行研究から引き継いだ200万人年規模の統合データベースから危険因子別のリスクなどの健康指標を算出するとともに、個別コホートの継続研究を推進する目的で開始された。さらに統合データベースを約1.5倍に拡充し、循環器病の予防に関するエビデンスを創出することも目的としている。そして特に個人のリスクと集団全体への寄与という２つの視点で解析を行うこと、厚生労働行政上の課題に科学的根拠を提供することを行動目標としている。

統合データベースの拡充については、本年度中に14コホートから追跡期間が延長された追加データが収集されており、最終的なデータセットは欠損値の取り扱いや追跡不能者の確定作業の過程で若干の変動はあると予想されるが、ほぼ目標の300万人年に達すると考えている。

また本研究は、前述のように厚生労働行政に直接役立つ科学的な知見を提出できることも目的としているため、単に学問的に興味ある課題を追及すればよい通常の研究とは異なった役割があると考えている。一例として本研究班で解析した循環器疾患の危険因子の分布、危険因子のレベル別の循環器疾患死亡率のデータは、厚生労働省の次期国民健康づくり運動（新健康日本21）の循環器分野の目標設定の基礎資料として用いられた。必要とされた時に日本国民を代表する精緻なデータが専門家集団とともに準備されている状況は、ある意味で理想的な官学連携のありかたの一つであろう。

従来は公表済み論文を元に、いわゆる古典的なメタアナリシスの手法を使って、データを統合し分析する方法が特に臨床試験ではよく実施されてきた。しかし、この場合の欠点は、個人ごとのデータの収集ができないために、交絡要因の検討ができないことにあった。そこで新たに生まれた手法が、個人ごとのデータを収集してコホート研究を直接統合する方法である。これが個人単位のメタアナリシスであり、近年、このような形態の共同研究が増加しつつある。本研究は本邦におけるこのような研究の先駆けであり、今後の同種の研究の推進にあたり、データベース構築や継続利用の方法、オーサーシップの整理法についてもノウハウが蓄積されつつある。

本研究は、検査所見を有するコホート研究の統合解析としてはアジア諸国単独では最大であり、世界に冠たる生活習慣病発症予防に資するデータベースへの構築とその利活用が期待されている。

研究代表者　慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授
岡村 智教

平成24年（2012年）3月

# Ⅱ．総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
総括研究報告書

# 1．大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築：研究の進捗状況

研究代表者　岡村 智教　　慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学　教授

本研究班の今年度の目標である循環器コホート研究の統合データベースを本邦最大規模に拡充する件についてはほぼ目的を達成した。研究代表者が所属する慶應大学およびデータ管理を担当する滋賀医科大学での倫理審査に引き続き、各研究分担者の所属施設での倫理審査等を経て14コホートのデータが収集された。合計すると約20万人の15年追跡データ（300万人年）となり、先行研究から引きついた200万人年のデータベースを1.5倍に拡充することができた。これにより当初計画で次年度以降に予定されている集団全体への寄与リスクの推計、個人リスク評価ツールの開発へつなげることが可能となった。また先行研究から引き継いだ統合データの解析により、喫煙による日本人の年間過剰死亡を12万人であること（*Prev Med 2011;52:60-5*）、日本人男性集団では、高血圧を併せ持った喫煙が循環器疾患死亡数の約30%に寄与していること（*Crebrovasc Dis, in press*）、血圧の上昇は30歳代から80歳代までどの年代でも循環器死亡に直線的に関与すること（*Hypertens Res* 投稿中）、高コレステロール血症は70～89歳の高齢男性でも冠動脈疾患のリスクとなるが女性ではならないこと（*Circulation* 投稿中）などを報告している。個別研究におけるエンドポイントの追跡や統計解析、論文作成も本研究班の枠組みとして順調に継続され、合計で50編の論文が公表されている。また将来の統合を見越した新規コホート研究の立ち上げについても支援を実施した。さらに統合データの危険因子の分布、危険因子の層別の循環器疾患死亡率のデータは、厚生労働省の次期国民健康づくり運動の循環器分野の目標設定の基礎資料として用いられ厚生労働行政にも貢献した。

研究分担者（所属・肩書きは2011年4月のものを記載）

| | | |
|---|---|---|
| 上島　弘嗣 | 滋賀医科大学生活習慣病予防センター | 特任教授 |
| 今井　　潤 | 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座 | 教授 |
| 磯　　博康 | 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 | 教授 |
| 玉腰　暁子 | 愛知医科大学医学部公衆衛生学講座 | 教授 |
| 清原　　裕 | 九州大学大学院医学研究院環境医学 | 教授 |
| 宮本　恵宏 | 国立循環器病研究センター予防健診部 | 部長 |
| 三浦　克之 | 滋賀医科大学 社会医学講座 | 教授 |
| 斎藤　重幸 | 札幌医科大学医学部内科学第二講座 | 准教授 |
| 辻　　一郎 | 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 | 教授 |
| 中川　秀昭 | 金沢医科大学公衆衛生学 | 教授 |
| 山田美智子 | (財)放射線影響研究所臨床研究部 | 副部長 |
| 坂田　清美 | 岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座 | 教授 |
| 岡山　　明 | (財)結核予防会　第一健康相談所 | 所長 |
| 村上　義孝 | 滋賀医科大学 社会医学講座 | 准教授 |
| 北村　明彦 | （財）大阪府保健医療財団大阪府立健康科学センター | 副所長 |

## A. 研究目的

本研究では、先行研究から引き継いだ200万人年規模の統合データベースから危険因子別のリスクなどの健康指標を算出するとともに、個別コホートの継続研究を推進する。また統合データベースを300万人年まで拡充し、循環器病の予防に関するエビデンスを創出する。特に個人のリスクと集団全体への寄与という2つの視点で解析を行い、厚生労働行政上の課題に科学的根拠を提供することを目指している。

本研究では、血圧、コレステロール、血糖値、喫煙などの各種指標と循環器死亡・発症、がん死亡、総死亡との関連を大規模データに基づいて検証し、個人リスクの判定ツールおよび各指標の集団全体への寄与を検討可能である。これにより厚生労働行政上の必要性に応えた疫学のエビデンスが創出される。また今後の共同研究におけるデータベース構築の方法、継続利用のノウハウなどについても検討する。

本研究は、検査所見を有するコホート研究の統合解析としてはアジア諸国単独では最大となる。本研究により、生活習慣病発症予防に資するデータベースへの構築が期待される。

## B. 研究方法

本研究は、1. 既存データの個別解析(EPOCH-JAPANデータベース、200万人年)、2. 現存コホートでの継続研究の実施、3. EPOCH-JAPAN データベースの拡充（300 万人年)、4. 個人リスク予測ツールの開発、5. 集団全体に対する危険因子等の寄与度の検証、を行う。

1としては、先行研究からEPOCH-JAPANのデータベースを継承し、個々の指標と疾病との関連を検証する。本データベースにより、発症・死亡と検査指標との関連を網羅的に検討する。

2としては、現存コホートの追跡期間を延伸し、研究成果の発表を進めることで本邦における最新の疫学知見の発信に努める。また必要に応じて今後の健診項目等の候補となり得るような共通測定項目を導入し時流を捉えた研究テーマも推進していく。また新しい統合候補コホートの立ちあげを支援する。

3は、本研究の更なる発展のための基盤整備として不可欠である。

4は、個人の循環器疾患等のリスクを予測するツールを作成する。通常、アウトカムに最も影響するのは性別と年齢であり、制御可能な危険因子という視点からは性別・年代別のリスク評価が必要である。

5としては様々な危険因子の日本人集団全体への寄与を検証し、特に行政施策上の計画策定の立案に生かすことができる知見を得る。

本研究を通じて循環器病や生活習慣病予防領域において疫学研究者が直近の行政課題や臨床ガイドラインで求められているエビデンスについて速やかに情報を提供できる体制を構築する。

研究代表者（岡村）は研究全体を統括し、行政や臨床ガイドラインで求められているエビデンスの情報を入手する。データベースは先行研究から引き続き滋賀医科大学で保管し、先行研究の研究代表者（上島）が三浦、村上とともに管理する。今井、磯、玉腰、辻、清原、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、北村はそれぞれのコホートの運営と専門領域の危険因子等についての解析を行う。村上、岡村は新たなデータ統合、個人リスク予測ツールや集団全体への寄与度の推定を行う。岡山は個人リスク予測ツールの意義を検証する。さらに岡村は新規コホートの立ち上げを支援すると同時に、研究班としての厚生労働行政への貢献を検討する。

## C. 研究結果

今年度の最大の目標は、循環器コホート研究の統合データベースを本邦最大規模まで拡充することであった。まず既存統合データが先行研究(H20-22 大規模コホート共同研究に

よる生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究:研究代表者 上島弘嗣)を継承したものであることを通知する文書を各個別コホートの代表者に送付し、統合データベースの継承について倫理的、予算遂行上の問題がないことを確認した。

次にデータベース拡充のための新規データの提供に際して、全体の研究計画について研究代表者が所属する慶應義塾大学およびデータ管理を担当する滋賀医科大学での倫理委員会での承認を得た(それぞれ10月31日と11月22日に承認)。その後、拡充用の新規データの提供に関する個別コホート内での倫理審査等を経て、2012年2月末までに14コホートのデータが収集された。実際の解析データは欠損値の取り扱いや追跡不能者の最終確定作業の過程で若干の変動はあると予想されるが、合計すると現時点で199, 365人の14年追跡データ(279万人年)となった。未着のコホートからのデータが集まるとほぼ目標の300万人年になると予測された。

統合された曝露要因は、性別、年齢、血圧、血液検査データ(総コレステロール、HDLコレステロール、血糖値、HbA1c、アルブミン、白血球数等)、心拍数、既往歴、飲酒、喫煙等)である。またアウトカムは、総死亡、循環器病死亡・発症(一部コホート)、悪性新生物死亡・発症、医療費であり、それぞれ曝露からアウトカムまでの観察期間も明らかにされている。

これにより当初計画で次年度以降に予定されている集団全体への寄与リスクの推計、個人リスク評価ツールの開発へつなげることが可能となった。なお当初の計画では今年度中に関係する全15コホートのデータを収集し、統合作業まですべてを完了させる予定であった。しかしながら統合コホートの対象地域に東日本大震災の被災地を複数含んでいた関係があり、被害状況が落ち着くまでデータ収集を見合わせたため作業の開始が遅延した。そのため現在、統合作業が継続中である。また岩手医科大学の岩手県北コホートについては、コホート集団が居住する半分の自治体が津波の被害を受けた沿岸部であり、種々の理由でデータ収集ができていない。また本研究班の一環として各コホート内で死因等の追跡調査を行っているが、同様の理由で今までの枠組みで調査が困難になったコホートも存在しており今後の対応が必要である。

今年度は、統合データ(先行研究から引き継いだ統合データ、200万人年)の解析でも進捗があった。喫煙による日本人の年間過剰死亡を12万人と推計した報告(*Prev Med* 2011;52:60-5)に引き続き、日本人男性集団では、高血圧を併せ持った喫煙が循環器疾患死亡数の約30%に寄与すること(*Crebrovasc Dis*, in press)、血圧の上昇は30歳代から80歳代までどの年代でも循環器死亡と直線的に関連すること(*Hypertens Res* 投稿中)、高コレステロール血症は70～89歳の高齢男性でも冠動脈疾患のリスクとなるが女性ではならないこと(第43回 動脈硬化学会パネルディスカッションで発表、*Circulation* 投稿中)を報告した。また個別のコホート研究におけるエンドポイントの追跡や統計解析、論文作成も本研究班の枠組みの中で順調に継続され、合計で50編の論文が公表されている。また将来の統合を見越した新規コホート研究(倉渕コホート、鶴岡コホート、神戸コホート)の立ち上げについても支援を実施した。さらに統合データの危険因子の分布、危険因子の層別の循環器疾患死亡率のデー

タは、厚生労働省の次期国民健康づくり運動の循環器分野の目標設定の基礎資料として用いられつつあり、厚生労働行政にも貢献した。

これら統合研究や次期国民健康づくり運動の貢献についての詳細は、次章以降の総括研究報告（統合データの解析結果）に記載した。

## D. 考察

生活習慣病の予防に際しては限りある保健医療資源を有効に使う必要がある。そのため公衆衛生施策はできるだけ効率的に運用されるべきであり、また科学的根拠に基づいていることも重要である。本研究では計 6 年間実施した 2 つの厚生労働科学研究で構築した 200 万人年のデータベース（13 コホートの統合、EPOCH-JAPAN）を引き継ぎ、危険因子別のリスクを算出している。また新たなコホートの参加や現存コホートの追跡期間の延長を通じてデータベースの拡充を行いつつある。

現在、国内には多くのコホート研究が存在しているが 10 万人規模のものは量頻度法などの問診情報に基づく栄養疫学のコホートが多く、参加者すべての検査データを把握しているものはほとんどない。本研究は、すべての参加者に血圧やコレステロールなど実測検査データが存在しているという特徴があり、その解析により性別や細かい年代別に個人のリスクと集団のリスクを示すことが可能となる。循環器疾患の予防対策の主流は高血圧、喫煙など危険因子の管理である。個人のリスク評価のためにはフラミンガムスコアのようなツールが必要であるが大規模なデータに基づかないと高精度かつ妥当な統計モデルが構築できない。本研究では、大規模データベースに基づいて、個人の保指導に応用可能な危険度評価ツールを作成し、集団全体の中での各危険因子の重みづけを細かい年代ごとに行う予定である。これによりライフステージに合わせた予防対策の実施が可能となる。特に高血圧、喫煙、脂質異常症、糖尿病などの古典的な危険因子であっても、性別や年代によってリスクの重みづけは異なると考えられ、個々人にベストフィットした予測ツールを開発できる。

一方、公衆衛生施策の決定という観点からは、ポピュレーションレベルの危険因子の変化が集団全体の死亡数や罹患数にどのように寄与するかを明らかにすることも重要である。しかしその検証のためには地域的に偏りがない幅広い年代にわたる大規模データを用いる必要がある。特に集団全体への予防対策の評価は、行政施策を進める際の優先順位の設定や計画策定に必要であり、限られた保健医療資源の効率利用の観点から重要である。

個人のリスク評価は、保健指導や診療の場で生活習慣の改善や服薬への動機づけの有用なツールとなり得る。また危険因子管理の集団全体への寄与を評価することは、長期的な国民の健康づくり施策の推進のために必要である。さらに大規模なデータベースを維持することにより、新たに出現した厚生労働行政上の課題にも迅速に科学的根拠を提供することが可能である。本研究は長期間にわたり公衆衛生施策の基本資料を創出する基本的な共同研究となる可能性を秘めている。

## E. 結論

本研究は、本邦の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進するものであり、

危険因子別の集団全体のリスクへの寄与や人口寄与危険割合等を算出し、予防対策の重みづけや将来目標について提言することが可能である。また個人のリスクを詳細に評価するシステムも構築可能である。本データベースは、検査所見を有するコホート研究としては本邦最大であり、世界に冠たる生活習慣病の発症予防に資することが期待される。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

業績多数のため巻末にリストとしてまとめた。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

２．統合データの解析結果

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

# １）喫煙と循環器疾患（冠動脈疾患、脳卒中）死亡 －他の循環器疾患危険因子の合併を考慮して－

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）
藤吉朗、三浦克之　（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）
岡村智教　（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学）
上島弘嗣　（滋賀医科大学生活習慣病予防センター）

**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。男女とも現在喫煙者では冠動脈疾患死亡と脳梗塞死亡のリスクが有意に上昇した。53.7%という高い喫煙率を有する男性では、集団全体の冠動脈疾患死亡の34.0%、脳梗塞死亡の25.5%は喫煙習慣に起因すると推測された。高血圧の現在喫煙者の頻度は男性で20.5%であり、この者の正常血圧非喫煙者を基準にした冠動脈疾患死亡および脳梗塞死亡の多変量調整ハザード比はそれぞれ2.57(1.51-4.38)および3.27(1.89-5.71)であり、現在喫煙又は高血圧のいずれか一つだけを有する者よりもそれらのリスクが高かった。そして、これら二つの危険因子の合併による死亡の人口寄与危険割合は、冠動脈疾患死亡が24.6%、脳梗塞死亡が28.1%であった。

男性の現在喫煙と高血圧の合併による死亡の人口寄与危険割合は、冠動脈疾患死亡が24.6%、脳梗塞死亡が28.1%であった。

## A. 研究目的

喫煙は循環器疾患（冠動脈疾患および脳卒中）の主要な危険因子であるが、喫煙者が他の循環器疾患危険因子（高血圧、高コレステロール血症など）を併せ持つことは珍しくはなく、その点を考慮したリスク評価が必要である。日本人の大規模データを用いて、喫煙と循環器疾患死亡との関連を他の循環器疾患危険因子の合併を考慮しながら検討した。

## B. 研究方法

EPOCH-JAPANの13コホートにうち、喫煙習慣および循環器疾患死亡に関する情報を有する10コホート(端野・壮瞥、大崎国保、大迫、小矢部、YKK、放射線影響研究所、久山町、JACC、NIPPON DATA80、 NIPPON DATA90）を統合したデータセット（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）。ハザード比の有意な上昇が見られた病型について、現在喫煙および過去喫煙による各死亡の人口寄与危険割合を計算した。また、中年者（40-64歳）と高齢者（65-89）に層別化して同様の解析を行い、さらに、喫煙と年齢の各死亡リスクに対する交互作用を検討した。

さらに、高血圧（収縮期血圧≥140mmHg又は拡張期血圧≥90mmHg）の有無および高コレステロール血症（血清総コレステロール≥240mg/dl）の有無を考慮して、喫煙による各死亡のハザード比および人口寄与危険割合を計算した。また、喫煙と血圧および喫煙と総コレステロールの各死亡リスクに対する交互作用を検討した。

C. 研究結果

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

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

男性の現在喫煙による多変量調整ハザード比は、全循環器疾患死亡が1.68（95%信頼区間1.42－1.99）、冠動脈疾患死亡が2.07（1.43－3.01）、脳梗塞死亡が1.82（1.31－2.53）（それぞれ図1a,b,cの左）、脳内出血死亡が0.93（0.60－1.43）であった（図示省略）。女性では、全循環器疾患死亡が1.63（1.31－2.05）、冠動脈疾患死亡が3.03（1.98－4.65）、脳梗塞死亡が1.31（0.78－2.19）（それぞれ図2a,b,cの左）、脳内出血死亡が0.68（0.25－1.87）であった（図示省略）。男性の現在喫煙による死亡の人口寄与危険割合は、全循環器疾患死亡が24.4%、冠動脈疾患死亡が34.0%、脳梗塞死亡が25.5%であった（それぞれ図1a,b,cの左の脚注）。女性では、全循環器疾患死亡が3.7%、冠動脈疾患死亡が10.5%であった（それぞれ図2a,bの左の脚注）。

男性において、中年者でも高齢者でも喫煙は冠動脈疾患死亡と脳梗塞死亡のリスクを有意に上昇させた。高齢者に比し、中年者でそれらのリスクはやや高い傾向が見られたが、有意な交互作用はなかった。

高血圧の現在喫煙者の頻度は男性で20.5%、女性で1.6%であった。正常血圧の非喫煙者を基準にした高血圧の現在喫煙者の全循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、男性で2.83(2.17-3.69)、女性で2.70（2.00-3.64）であり、現在喫煙又は高血圧のいずれか一つだけを有する者よりも全循環器疾患死亡のリスクが高かった（それぞれ図1a、図2aの中央）。冠動脈疾患死亡および脳梗塞死亡についても同様なパターンであった（それぞれ図1b,c、図2b,cの中央）。喫煙と血圧の間に各死亡リスクに対する交互作用はなかった。

男性の現在喫煙と高血圧の合併による死亡の人口寄与危険割合は、全循環器疾患死亡が25.7%、冠動脈疾患死亡が24.6%、脳梗塞死亡が28.1%であった（それぞれ図1b,cの中央の脚注）。女性では、全循環器疾患死亡が3.8%、冠動脈疾患死亡が9.6%、脳梗塞死亡が2.0%であった（それぞれ図2b,cの中央の脚注）。

高コレステロールの現在喫煙者の頻度は男性で4.2%、女性で0.8%であった。正常コレス

テロール非喫煙者を基準にした高コレステロールの現在喫煙者の全循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、男性で1.94(1.39-2.71)、女性で1.87(1.14-3.09)であり、現在喫煙又は高コレステロール血症のいずれか一つだけを有する者よりも全循環器疾患死亡のリスクが高かった(それぞれ図1a、図2aの右)。冠動脈疾患死亡については同様なパターンであった（それぞれ図1b、図2bの右)。喫煙と総コレステロールの間に各死亡リスクに対する交互作用はなかった。

男性の現在喫煙と高コレステロール血症の合併による死亡の人口寄与危険割合は、全循環器疾患死亡が2.2%、冠動脈疾患死亡が6.3%、脳梗塞死亡が1.4%であった（それぞれ図1a,b,cの右の脚注)。女性では、全循環器疾患死亡が0.8%、冠動脈疾患死亡が2.2%、脳梗塞死亡が0.6%であった（それぞれ図2a,b,cの右の脚注)。

## D.まとめ

男女とも現在喫煙者で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が、喫煙率の高い男性では集団全体の冠動脈疾患死亡の約1/3、脳梗塞死亡の約1/4は喫煙習慣に起因すると推測された。

高血圧を有する喫煙者の冠動脈疾患死亡および脳梗塞死亡のリスクや高コレステロール血症を有する喫煙者の冠動脈疾患死亡のリスクはかなり高く、喫煙のみならず他の危険因子の管理も視野に入れた包括的な循環器疾患の予防対策が必要であることが示唆された。特に、日本人男性の集団全体の全循環器疾患死亡の約1/4に寄与すると考えられる高血圧を有する喫煙者への介入は重要であると考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, Murakami Y, Irie F, Fujiyoshi A, Okamura T, Miura K, Hirotsugu Ueshima H; the EPOCH-JAPAN research group. The influence of smoking and its combination with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovascular Diseases* (in press)

### 2. 学会発表

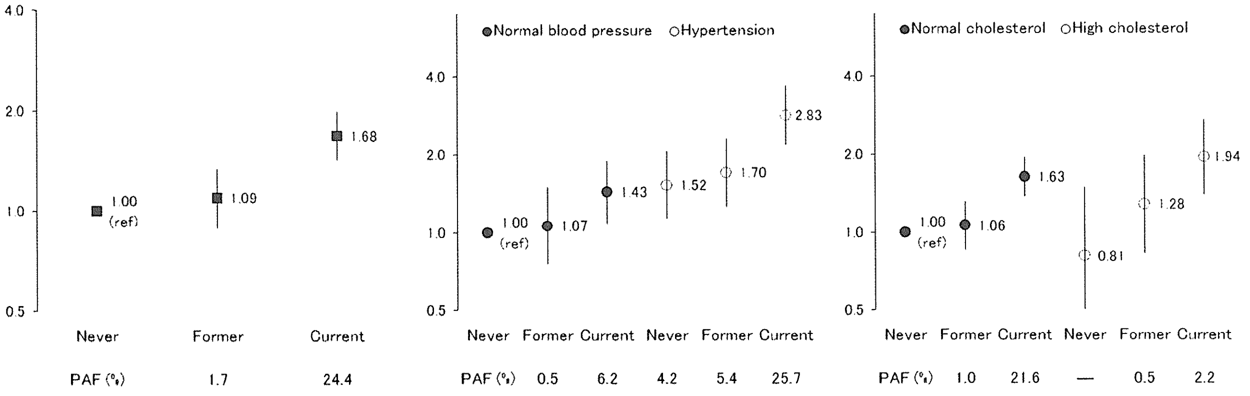
Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, Murakami Y, Irie F, Fujiyoshi A, Okamura T, Miura K, Hirotsugu Ueshima H; the EPOCH-JAPAN research group. Smoking, its combination with another risk factor and the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. The XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012). (2012年3月, 豪州シドニー)

## F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

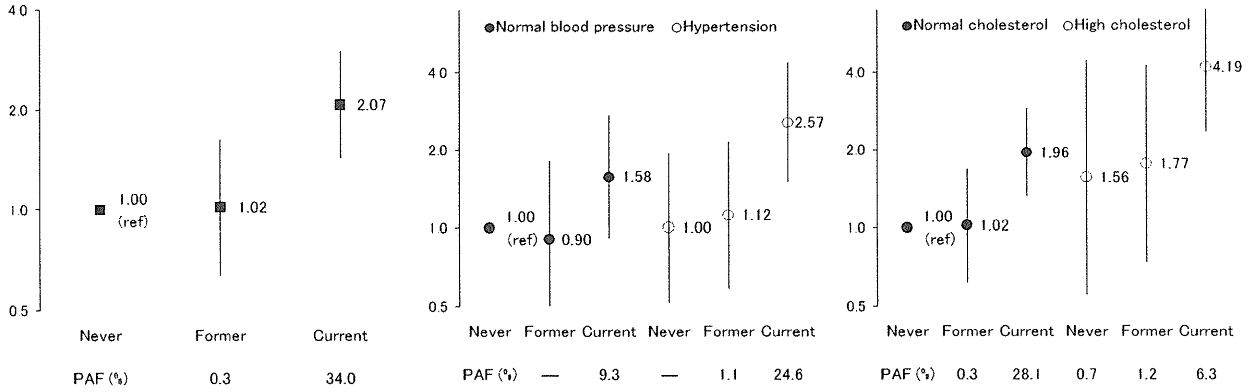
なし

図１．男性の喫煙による(a)全循環器疾患死亡、(b)冠動脈疾患死亡および(c)脳梗塞死亡のハザード比（縦軸）および人口寄与危険割合（Population Attributable Fraction [PAF]、横軸下）

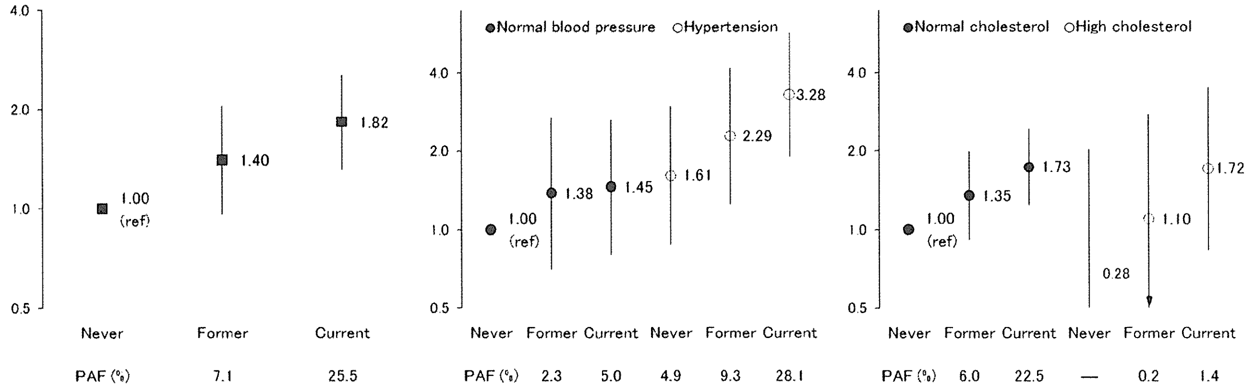
(a)全循環器疾患死亡




(b)冠動脈疾患死亡



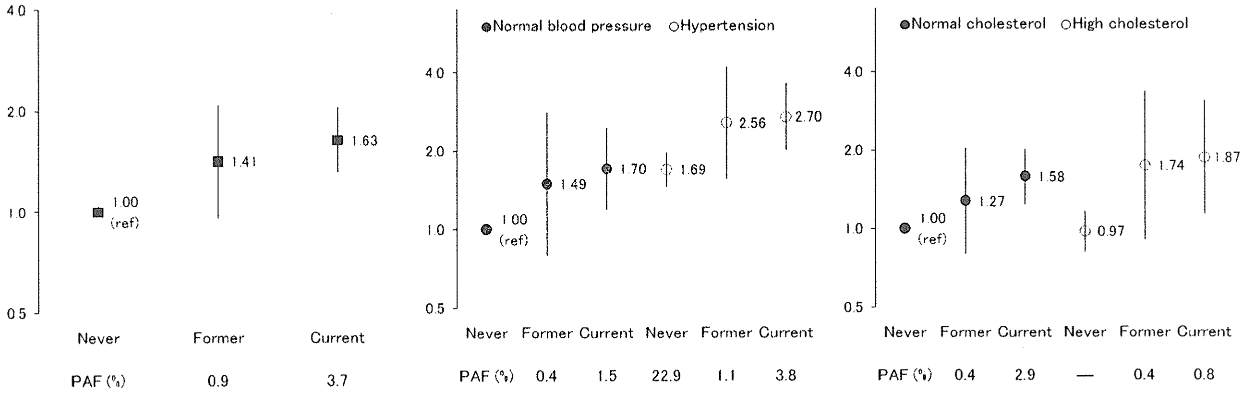

(c)脳梗塞死亡



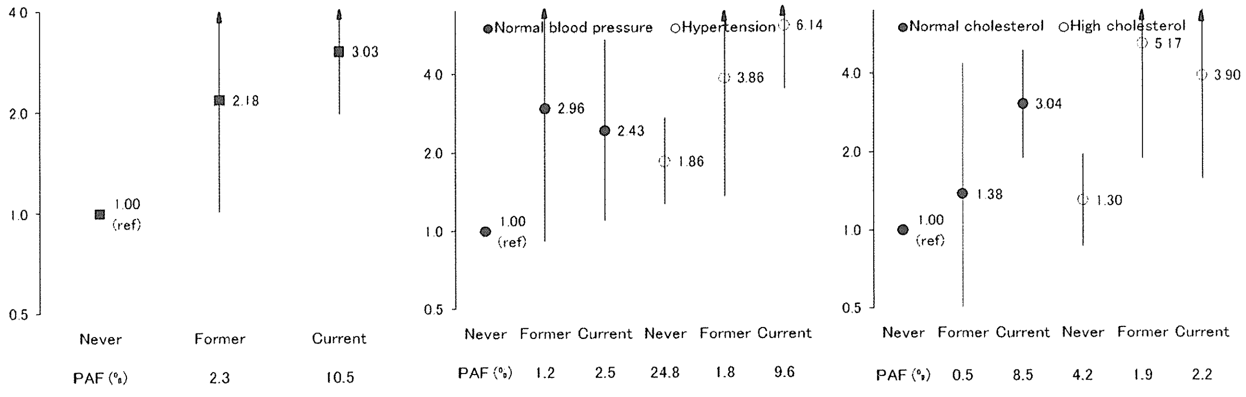

Cox 比例ハザードモデルを用いて、非喫煙を基準にした現在喫煙および過去喫煙の各死亡のハザード比を計算した（年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、Body Mass Index、コホートで調整）

図２．女性の喫煙による(a)全循環器疾患死亡、(b)冠動脈疾患死亡および(c)脳梗塞死亡のハザード比（縦軸）および人口寄与危険割合（Population Attributable Fraction [PAF]、横軸下）

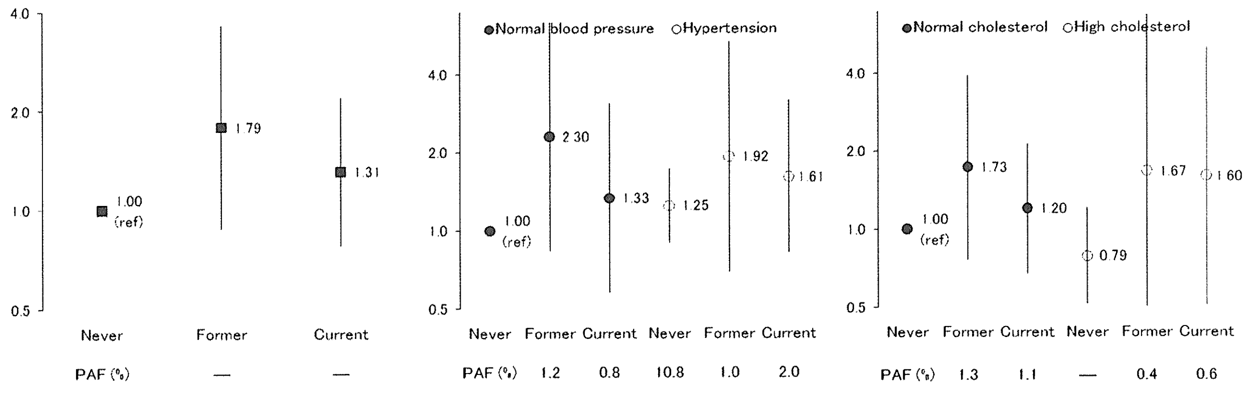
(a)全循環器疾患死亡




(b)冠動脈疾患死亡




(c)脳梗塞死亡




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各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）

## 2）総コレステロールと循環器疾患-性別・年代別の検討

脂質異常症解析グループ
長澤晋哉（金沢医科大学公衆衛生学）、岡村智教（慶應義塾大学衛生学公衆衛生学）、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）

A. 研究目的

血清総コレステロール値と冠動脈疾患死亡との関連を明らかにした観察研究で、アジア人の女性や高齢者のみを対象としたものはなく、脳卒中についてのエビデンスはさらに少ない。したがって、当テーマとして解析を行った。

B. 研究方法

EPOCH-JAPAN の対象者を性別および 70 歳を境界とした年齢階級別の計４グループに分けた。また、血清総コレステロール値は 160 から 260 までの 20mg/dl ずつをカットオフ値にして分け、それぞれのカテゴリーにおけるハザード比を算出した。ただし、男性は女性より血清総コレステロール値が全体に低いため、男性では 240mg/dl 以上、女性では 180mg/dl 未満を一つのカテゴリーにした。ハザード比の推定は最も低いカテゴリーを参照群とし、コホート層別化 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、収縮期血圧をモデルに投入した。

C. 研究結果

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。

結果の詳細は、図１と２に示したが、血清総コレステロール値と冠動脈疾患とは、70 歳未満では男女を問わず有意に正の関連を示し、70 歳以上の群では明確でないが男性においては 240mg/dl で有意に上昇した。しかし 70 歳以上の女性ではいずれのコレステロールレベルでも冠動脈疾患リスクの上昇を認めなかった。

一方、血清総コレステロール値は、どのグループでも脳梗塞と関連はなく、脳内出血および全脳卒中ではむしろ負の関連を示した。

D. 考察

コホートごとに観察開始年やフォローアップの期間が異なるためそれがどのようにアウトカムに影響しているかを詳細に検討する必要がある。また年齢のカットオフポイントを変えていき、女性において総コレステロールと冠動脈疾患の関連が変わっていくターニングポイントとなる年齢を明らかにする必要がある。

E. 結論

総コレステロール値と脳梗塞死亡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、脳出血死亡とは負の関連を認めた。また 70 歳以上の女性を除いて高コレステロール血症は冠動脈疾

患の危険因子であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

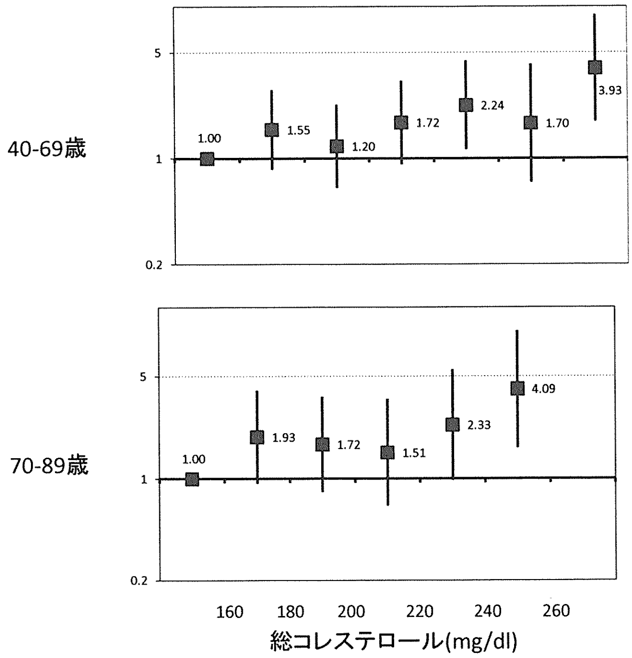
（学会発表）

Okamura T, Nagasawa SY. Epidemiologic studies of atherosclerotic diseases for the Elderly in Japan. Panel Discussion.
第 43 回日本動脈硬化学会総会，札幌，2011

（論文）

Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, Murakami Y, Miura K, Ueshima H, for the EPOCH-JAPAN Research Gro. Relationship between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group. -A pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan-. *Circulation* (submitted, under review)

図1. 総コレステロールと冠動脈疾患の関連（多変量調整ハザード比）：男性



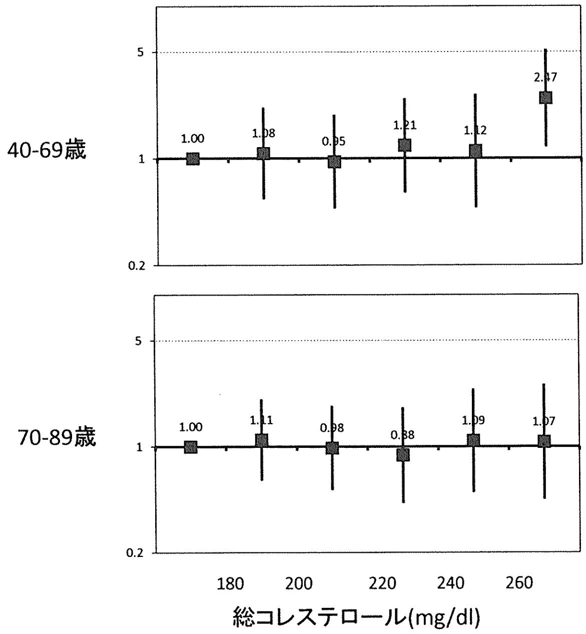


図2. 総コレステロールと冠動脈疾患の関連（多変量調整ハザード比）：女性