

まず、本研究において観察された死亡は、観察時期の平成17年全国人口動態統計による死亡率を基準としたSMRで男0.47(95%信頼区間0.40~0.53)、女0.41(同0.34~0.48)と低いものであった。Hoeymansらは、過去の健診において応答がなかった者について、応答した者に比べて脳卒中既往、ADL障害を持つ者、自分自身を健康でないと感じている者の割合が高かったとしている¹³⁾。また、Iwasaらは健診受診者と非受診者の3年間の追跡において受診者の死亡が3.9%であったのに比べて非受診者では14.7%と高かったことを報告している¹⁴⁾。このように、健診受診者は生活習慣が良く、予後の良い集団である可能性が高い。本研究の対象は多くが独歩可能な健常者であり健康習慣のバイアスもあってその後の比較的短期間の観察では死亡する者が少なかったものと考えられる。試みに開始時調査以降1年毎に観察期間を区切ってSMRを算出すると1年以内では男0.29(0.21-0.37)、女0.21(0.13-0.30)であるものが1年目で男0.42(0.33-0.52)、女0.34(0.24-0.44)、2年目で男0.46(0.34-0.59)、女0.46(0.32-0.61)、3年以降で男0.68(0.48-0.87)、女0.60(0.39-0.82)と経年的に1に近づいていることが観察された。

次に、本研究において観察された脳卒中、心筋梗塞、心不全の罹患および要介護認定状況について、日本人を対象とする先行研究や行政資料とを対比させ、本研究の特徴と研究限界について論じたい。

表8に日本で行われているコホート研究でかつ循環器疾患罹患または死亡を取り上げている代表的な研究の概要について示す。まず研究対象者を見ると、住民全員を対象とした久山町研究¹⁵⁾と大迫研究^{16,17)}、無作為抽出によるNIPPON DATA^{18,19)}、端野壮警研究^{20,21)}、吹田コホート研究²²⁾がある。これらの研究では、対象者の選択バイアスが少なく、日本人全体あるいは地域全体の住民の代表性があると考えられる。しかし、これらのコホート研究の対象者数は比較的少ないことから、罹患率の低い疾患の解析やサブアナリシスには不向きである。それ以外の全ての研究は、岩手県北地域コホート研究と同様に健診受診者などから対象者を

集めた研究となっており、選択バイアスは避けられないものの、対象者数が多いことから統計解析上のパワーが十分にあると考えられる研究が多い。対象集団の選択バイアスを知る上で、同意取得率や参加率をみることも重要である。多くの研究で同意取得率は8割程度であり、本研究の同意取得率84.5%は先行研究に比較して同等か高い部類に属する。

追跡率では、対象者数が特に多い大崎研究²³⁾では86%とほかの研究に比べてやや低めとなっているものの、多くの研究が90%を超えている。岩手県北地域コホート研究では26,000人以上が参加した大規模コホート研究でありながら追跡率が99.0%と高い。研究対象地域の特徴である住民異動の少なさが追跡率の高さに寄与していると考えられ、本研究の強みの一つと考えられる。

循環器疾患の罹患データを収集し論文に公表してきた研究としては久山町研究^{15,24)}、大迫研究^{16,17)}、端野壮警研究^{20,21)}、JMSコホート研究^{25,26)}が挙げられる。久山町研究、大迫研究、端野壮警研究は、登録調査ならびに追跡調査ともに精度が高いことが特徴であるが、対象者数が少ないことにより疾病罹患率のばらつきが大きい可能性がある。詳細を報告している久山町研究の報告をみると、第一次コホート、第二次コホート、第三次コホート研究それぞれでの男性の心筋梗塞罹患数は15、15、26であり、年齢調整罹患率(/10万人年)と95%信頼区間は、219(79-359)、243(43-443)、154(92-216)であった²⁴⁾。日本人の心筋梗塞罹患率は欧米と比較して非常に低いため、より大きなサンプル数を持つコホート研究による心筋梗塞罹患率のデータが必要である。

一方、複数のコホートを統合して循環器疾患の罹患率データを提供しているJMSコホート研究では、4,869名の男性を10年間観察して心筋梗塞罹患を64名観察し、年齢調整罹患率は83.2(/10万人年)と報告している²⁶⁾。この心筋梗塞罹患率は久山町研究の報告に比較して低い。JMSコホート研究の対象者が主に健診を受診した比較的健康的な集団であること、剖検や画像診断による心筋の局所的収縮性の低下をも心筋梗塞の判断基準に取り上げている久山町研究との心筋梗塞罹患の同定

表8 循環器疾患をエンドポイントとしたわが国における代表的なコホート研究の概要

コホート名(文献番号)	対象者	対象年齢	対象者数	地域	同意率	追跡調査実施状況				エンドポイント			罹患情報の収集方法
						追跡期間*1	追跡率*2	転出率*3	追跡不能率*3	死亡	脳卒中罹患	心筋梗塞罹患	
NIPPON DATA80 ¹⁸⁾	無作為抽出された300行政区地域住民全員	30歳以上	10,546人	全国	79.4%	1980-1994年	91.4%		8.6%	○	×	×	収集なし
NIPPON DATA90 ¹⁹⁾	無作為抽出された300行政区地域住民全員	30歳以上	8,384人	全国	76.5%	1990-1999年			1.8%	○	×	×	収集なし
JPHC第1コホート ³³⁾	4保健所地域住民全員 +1地域の健診受診者	40-59歳	50,245人	全国	82.0%	1990-2003年		6.5%*4	0.06%	○	○	○	研究地域の主要病院で病院または保健所内科医が診療録をチェック
JPHC第2コホート ³⁴⁾	5保健所地域住民全員 +1地域の健診受診者 +1地域の任意参加者	40-69歳	63,216人	全国	80.0%	1993-2003年							
JACC ^{35,36)}	22地域住民全員 +23地域健診受診者	40-79歳	110,792人	全国	83% (22地域)	1988-2003年		4.3%*4		○	×	×	収集なし
JMS ²⁶⁾	12地域健診受診者	20歳以上	12,490人	全国	65.4%	1992-2005年	99.2%			○	○	○	毎年の健診で確認後、診療録チェック
久山町研究 第3集団 ¹⁵⁾	久山町民全員	40歳以上	2,736人	一地区	80.7%	1988-2002年	*5			○	○	○	健診、診療録、剖検データをレビューし、久山町研究の委員会が診断
端野・壮瞥研究 第1次コホート ^{20,21)}	無作為抽出された端野町、壮瞥町町民	40-64歳	1,996人	一地区	(90%以上)	1977-1995年	91.0%			○	○	○	健診時および対象者宅訪問によって得られる情報に基づいて、医療機関、主治医に確認
大迫研究 ^{16,17)}	大迫町民	40歳以上	1,542人*6 1,913人*7	一地区	78%*6 90%*7	1987-2001年		2.0%*6 1.9%*7		○	○	×	地域発症登録、死亡診断書、国保レセプト、各世帯へのインタビューと病院診療録の確認
大崎研究 ²³⁾	大崎保健所地域の国保加入者	40-79歳	52,029人	一地区	95.0%	1994-2005年	86.1%	*4		○	×	×	収集なし
茨城県健康研究 ³⁷⁾	茨城県健診受診者	40-79歳	98,196人	一地区	36.4% (受診率)	1993-2003年		3.2%*4		○	×	×	収集なし
吹田研究 ²²⁾	無作為抽出された吹田市住民	30-79歳	6,485人	一地区	53.2%	1989-2005年			12.4%	○	○	○	健診または郵送または電話で確認後、同意を得られた例について診療録チェック
岩手県北地域コホート研究	隣接する3保健所地域健診受診者	18歳以上	26,469人	一地区	84.5%	2002-2007年	99.97%	0.96%	0.04%	○	○	○	地域発症登録データの利用と研究地域の主要病院での診療録チェック

NIPPON DATA, National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged. JPHC, Japan Public Health Center-based prospective Study. JACC, Japan Collaborative Cohort Study. JMS, The Jichi Medical School Cohort Study

*1 開始時調査が複数年にわたる場合は最も早い年を開始年とし、追跡期間の最終年は今回参考にした文献で示された最終年とした。

*2 追跡率 論文中に%が明記されている場合はその数字を採用し、明記されていない場合は空欄とした。

*3 転出率、追跡不能率 論文中に%が明記されている場合はその数字を採用し、%は明記されていないが、実数が明記されている場合は対象者で除して算出した。%および実数ともに明記されていない場合は空欄とした。

*4 転出例の扱いについて、JPHC、JACC、大崎研究、茨城県健康研究では研究地域から転出した例についてはその時点で打ち切り例としている。

*5 "the almost perfect follow-up of subjects"と記載あり。毎年健診によってチェックし、未受診者および転出者は電話か郵便で確認する方法を採用している。

*6 24時間自由行動下血圧測定の対象者。

*7 家庭血圧測定の対象者。

法が違うことが影響していると考えられる。

わが国の前向きコホート研究による循環器疾患の罹患率の報告数は少なく、また上記に述べたようにサンプル数の小さいことによるばらつきが存在すること、疾患罹患の登録方法に違いがあることなどから、比較検討は困難な状況にある。より多数の疫学研究のデータを収集することが、日本人の循環器疾患罹患の実態把握に必要である。そのなかで、岩手県北地域コホート研究の特長は、JMSコホート研究と同様に健診受診者を対象とした研究ではあるものの、複数の地域コホートの統合研究ではなく一地域のみで多数の一般住民が参加した研究であり、登録調査や追跡調査が全て同一のスタッフによって行われていることである。さらに従来のコホート研究にはない特徴として、脳卒中、心筋梗塞に加えて心不全の罹患データを収集していることにある。

当研究で得られた循環器疾患罹患のデータと先行する前向きコホート研究によるデータは登録方法の違いから比較が難しい。また、地域差を検討

することも考慮して、平成5年度までに厚生省循環器病研究として行われた循環器疾患の大規模発症登録研究「地域ベースの長期フォローシステムの研究」として磯村らにより報告された脳卒中罹患率および心筋梗塞罹患率について、当研究結果と対比させて考察する。磯村らの報告では北海道、秋田、長野、滋賀、大阪、愛媛、長崎、沖縄についてそれぞれ35歳～64歳人口により年齢調整した脳卒中罹患率が示されている²⁷⁾。比較するため同様に35歳～64歳人口における年齢調整罹患率を算出して図3に示す。岩手県北における脳卒中罹患率は磯村らの報告と比較して男でもっとも高く、女でも3番目に高かった。本コホートが健診を受診した者の短い期間での観察であることから考えるとかなり高い罹患率であると考えられる。

また同様に同じ地域での35歳～64歳人口により年齢調整した心筋梗塞罹患率も示されており、我々の研究結果も合わせて図4に示す。岩手県北における心筋梗塞罹患率は磯村らの報告と比較して男では高かったが、女では低かった。心筋梗塞

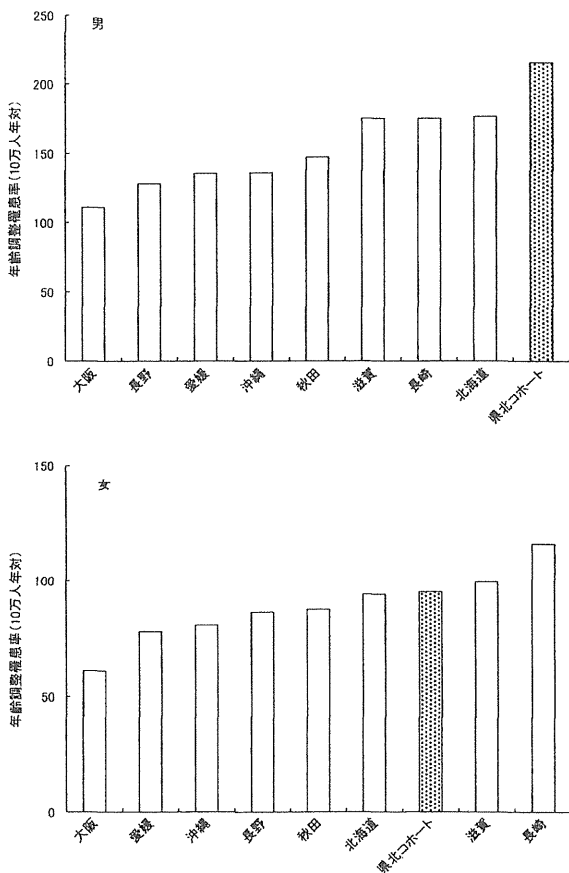


図3 磯村らの報告による年齢調整脳卒中罹患率との比較²⁷⁾

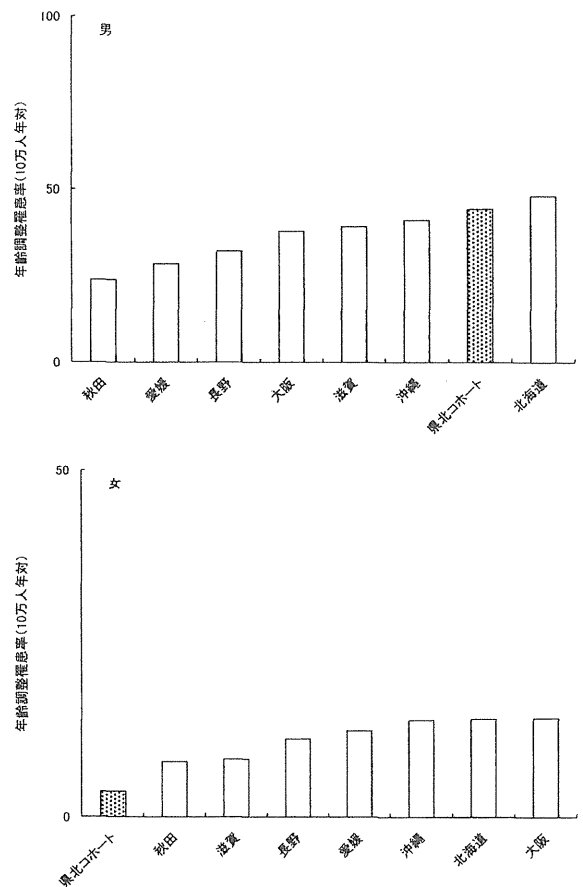


図4 磯村らの報告による年齢調整心筋梗塞罹患率との比較²⁷⁾

の同定は、WHOのMONICA診断基準のうち、当該地域に病理専門の常勤医師がほとんどいないことから剖検を除いて、胸痛、心電図、心筋逸脱酵素の3項目から確実な心筋梗塞症と診断できた例のみを罹患ありと判断した。可能性のある心筋梗塞症とされた例については、カルテ調査から臨床的に心筋梗塞症を発症していたと考えられる例も存在したが、各病院における心エコーや心筋スペクトなどの臨床情報データ量のばらつきを考慮し、罹患なしとして取り扱った。このため、本研究で算出した急性心筋梗塞罹患率は過小評価されている可能性がある。今後、観察を継続するとともに可能性あり例について検討を行いたい。

日本人を対象とした心不全の疫学研究についてみると、Shibaらが東北地方26病院における患者の追跡研究の結果を報告している²⁸⁾。また、Ramadanらは新潟市および佐渡島における左室不全の有病率について報告している²⁹⁾。地域住民全てを対象とした心不全発症登録による年間罹患率は共同研究として実施されている岩手県北心疾患協議会による二戸地域の結果の報告しか見当たらない¹⁾。さらに地域の健常集団からの心不全発生を前向きに観察しているコホート研究は他になく、本研究によって得られた心不全の罹患率は重要な資料となるものと考えられた。

欧米では心不全の原因疾患として冠動脈疾患が大きな割合を占めることが示されているが、日本人では欧米人に比べ冠動脈疾患罹患率が低く、心不全の原因疾患も欧米とは異なることが予想される。本論文ではコホート参加者の心不全の罹患率を示したが、心不全の原因疾患については調査できていない。今後日本人を対象として原因疾患も含めた心不全の調査が必要と考えられる。

厚生労働省による介護給付費実態調査結果によれば、平成19年現在において65歳以上人口に占める介護保険の受給者の割合は65～69歳、70～74歳、75～79歳の各年齢階級で男2.2%、4.5%、8.8%、女1.9%、5.1%、12.4%であった³⁰⁾。また、同年の国民生活基礎調査においても、介護を要する者の割合が同年齢階級において男2,715、4,776、6,804(10万対)、女2,652、5,630、10,989と報告されている³¹⁾。一方、70歳以上の

住民832人(男47.8%)を3年間追跡した鶴ヶ谷プロジェクトでは要介護以上の介護認定者が111人(13.3%)であったと報告されている³²⁾。要介護認定に関連したこれらの研究には有病率や累積罹患率を示した報告はあるものの、本研究のように健常集団における要介護認定発生を前向きに追跡した研究はない。本研究では、コホート参加者の新規の要介護認定率を算出した。要介護認定情報は高齢者のADL状況を示し、健常者が将来どの程度の障害を有するようになるのかを知る手がかりとなる。今回の検討では循環器疾患罹患と要介護認定状況との関連については未検討であるが、今後追跡を継続して要介護認定状況に及ぼす循環器疾患の影響を定量的に評価したい。

本コホート研究の対象は地域健診を自発的に受診した健康意識や治療コンプライアンスの高い集団であり、本研究で得られた罹患率や死亡率は、日本人全体の集団と比較して過小評価しているものと思われる。また健康な集団からの死亡や循環器疾患罹患は観察期間がまだ短いことからさらに過小評価につながると考えられる。今回観察されたSMRの低さも本研究参加者が健康な集団であることを裏付けている。また、対象地域外に転出した場合の転出先での状況、越境して受診した場合の受診状況について確認はできていない。しかし、本研究での現時点での対象地域外への転出例は全体の0.96%と低く、罹患率の過小評価につながる可能性があったとしてもその影響が小さく全体の解析結果を大きくゆがめるとは考えられない。

研究限界はあるものの、循環器疾患および介護認定を同時に追跡している大規模コホート研究は他に報告がなく、本研究成果は貴重な資料になるものと考えられる。本研究では今後死亡小票を照合して死因分析を行う予定であり、さらなる成果を提供することができるものと思われる。

(本論文の要旨は第44回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会：一般演題において発表された。)

謝 辞

岩手県北地域コホート研究は公益信託日本動脈硬化予防研究基金の助成を受けて登録時調査を実

施した。平成17年度から18年度には厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「脳卒中危険因子・発症・要介護・医療費に関する大規模縦断研究」主任研究者（小川彰）を受けて脳卒中罹患情報の精度確認作業および介護認定情報の収集を行った。平成19年度からは厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「脳卒中介護情報を活用した脳卒中治療連携体制が運動機能障害予防に及ぼす影響に関する大規模研究」研究代表者（小川彰）を受けて脳卒中罹患情報の精度確認作業および介護認定情報の収集を行った。

本研究は岩手県、二戸、久慈、宮古の各保健医療圏の保健所、各市町村および各医療機関の協力を受けて実施した。研究実施にご尽力いただいた県、各市町村、各保健所、岩手県環境保健研究センター、岩手県予防医学協会、各医療機関およびその担当職員の方々、発症登録にリサーチナースとして従事した看護師の方々には深い感謝の念を表す。また、脳卒中発症登録事業を継続的に実施し、さらに本研究に関連して全数確認作業を実施して頂いた岩手県医師会および成人病登録室の方々と岩手県北心疾患発症登録協議会メンバーおよび事務担当の方々にも深甚なる謝意を表す。

岩手県北地域コホート研究グループ

研究代表者 岡山 明(結核予防会第一健康相談所)

研究担当者

小川 彰(岩手医科大学)

中村元行(岩手医科大学医学部内科学講座内科学講座心血管・腎・内分泌分野)

寺山靖夫(岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野)

小笠原邦昭(岩手医科大学医学部脳神経外科学講座)

坂田清美(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)

川村和子(岩手県予防医学協会)

栗林 徹(岩手大学教育学部保健体育科)

吉田雄樹(岩手医科大学医学部脳神経外科学講座)

田沢光正(オフィスたざわ)

齊藤幸一、松館宏樹(岩手県環境保健研究センター)

板井一好、小野田敏行、大澤正樹、丹野高三

(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)

研究協力者

安村誠司(福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座)

蒔田真司(岩手医科大学医学部内科学講座心血管・腎・内分泌分野)

石橋靖宏(岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野)

田中文隆(岩手医科大学医学部内科学講座心血管・腎・内分泌分野)

大間々真一(岩手医科大学医学部脳神経外科学講座)

高島研二、斗成陽子(岩手県予防医学協会)

事務局

鈴木優子、新里朋子

(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 都道府県別にみた死亡の状況 平成17年都道府県別年齢調整死亡率の概況
- 2) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90:583-612.
- 3) 厚生労働省老健局介護保険課. 平成17年度介護保険事業状況報告
- 4) 総務省統計局ホームページ. 平成17年国勢調査 <http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2005/index.htm>
- 5) 岩手県保健福祉部. 平成14年岩手県保健福祉年報(人口動態編). 2004; 6-11.
- 6) Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, et al. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med* 2005; 41:651-6.
- 7) Ohsawa M, Itai K, Tanno K, et al. Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol* 2009; 137: 226-35.
- 8) 岩手県地域脳卒中登録運営委員会. 2005・2006

- 年岩手県地域脳卒中登録事業報告書. 盛岡: 岩手県医師会, 2009
- 9) Anonymous. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:105-14.
 - 10) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.
 - 11) Ogawa M, Tanaka F, Onoda T, et al. A community based epidemiological and clinical study of hospitalization of patients with congestive heart failure in Northern Iwate, Japan. *Circ J* 2007; 71:455-9.
 - 12) 健康・栄養情報研究会. 厚生労働省平成16年国民健康・栄養調査報告. 東京: 第一出版, 2006
 - 13) Hoeymans N, Feskens EJ, Geertrudis AM, et al. Non-response bias in a study of cardiovascular diseases, functional status and self-rated health among elderly men. *Age and Ageing* 1998; 27:35-40.
 - 14) Iwasa H, Yoshida H, Kim H, et al. A mortality comparison of participants and non-participants in a comprehensive health examination among elderly people living in an urban Japanese community. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19:240-5.
 - 15) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama study. *Stroke* 2009; 40:1187-94.
 - 16) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 48:737-43.
 - 17) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47:149-54.
 - 18) Ueshima H, Choudury SR, Okayama A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan. *NIPPON DATA 80. Stroke* 2004; 35:1836-41.
 - 19) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; 184:143-50.
 - 20) Takagi S, Saitoh S, Nakano M, et al. Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. *J Hypertens* 2000; 18:139-44.
 - 21) 斎藤重幸, 島本和明. 端野・壮瞥研究. *医学のあゆみ* 2008; 224:133-7.
 - 22) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. 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; 203:587-92.
 - 23) Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006; 296:1255-65.
 - 24) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community. The Hisayama study. *Stroke* 2003; 34:2349-54.
 - 25) Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, et al. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol* 2002; 12:408-17.
 - 26) Ishikawa S, Kayana K, Gotoh T, et al. Incidence of total stroke, stroke subtypes, and myocardial infarction in the Japanese population: the JMS cohort study. *J Epidemiol* 2008; 18:144-50.
 - 27) 磯村孝二. 地域ベースの長期フォローシステムの研究. 国立循環器病センター. 1994; 19-20.
 - 28) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku

- district: third year follow-up. *Circ J* 2004; 68:427-34.
- 29) Ramadan MM, Ohno Y, Okura Y, et al. Systolic dysfunction in urban Japan. *Circ J* 2008; 72:349-57.
- 30) 厚生労働省大臣官房統計情報部平成19年度介護給付費実態調査結果の概況.
- 31) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成19年国民生活基礎調査第2巻. 東京:2009;318.
- 32) 東口みづか, 中谷直樹, 大森 芳, 他, . 低栄養と介護保険認定・死亡リスクに関するコホート研究 鶴ヶ谷プロジェクト. *日本公衛誌*, 2008; 55:433-9.
- 33) Tsugane S, Sobue T. Baseline survey of JPHC study--design and participation rate. *Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. J Epidemiol* 2001; 11(Suppl):S24-S29.
- 34) Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, et al. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. *Prev Med* 2009; 48:128-33.
- 35) Tamakoshi A. Overview of the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8 Suppl:1-8.
- 36) Tanno K, Sakata K, Ohsawa M, et al. Associations of ikigai as a positive psychological factor with all-cause mortality and cause-specific mortality among middle-aged and elderly Japanese people: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *J Psychosom Res* 2009; 67:67-75.
- 37) Noda H, Iso H, Irie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; 119:2136-45.

ABSTRACT

The mortality rate and incidence rates for stroke, myocardial infarction, congestive heart failure and certification for long-term care insurance in a Northeastern Japanese rural population: 2.7 years follow-up data from the Iwate KENCO study

Toshiyuki Onoda*¹, Koza Tanno*¹, Masaki Ohsawa*¹,
Kazuyoshi Itai*¹, Kiyomi Sakata*¹, Akira Ogawa*²,
Kuniaki Ogasawara*², Fumitaka Tanaka*³, Motoyuki Nakamura*³,
Shinichi Omama*², Yuki Yoshida*², Yasuhiro Ishibashi*⁴,
Yasuo Terayama*⁴, Toru Kuribayashi*⁵, Kazuko Kawamura*⁶,
Hiroki Matsudate*⁷, Akira Okayama*⁸ and the Iwate-KENCO Study Group

*¹ Department of Hygiene and Preventive Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

*² Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University

*³ Division of Cardiovascular Medicine; Nephrology, and Endocrinology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

*⁴ Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

*⁵ Department of Health and Physical Education, Faculty of Education, Iwate University

*⁶ Iwate Health Service Association

*⁷ Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture

*⁸ The First Institute of Health Service, Japan Anti-tuberculosis Association

Objective: A prospective cohort study of the general Japanese adult population (The Iwate-KENCO Study) has been carried out in the Northern part of the main island of Japan since 2002. A total of 26,469 participants (9,161 men and 17,308 women, mean age of 62.1 year-old) were enrolled. After completing follow-up studies in January 2008, the observed patient-years were 72,226 and the mean follow-up period was 2.7 years. There were 368 deaths, 289 incidents of stroke, 41 incidents of acute myocardial infarction (AMI), and 51 cases of congestive heart failure (CHF). A total of 490 participants obtained certification for long-term care insurance. The crude mortality rate and incidence rates of stroke, AMI, CHF and certificated need for long-term care insurance were 909, 609, 140, 177 and 999 (/100,000 person-years) respectively in male participants, and 296, 311, 13, 72 and 727, respectively in female participants. Age-adjusted incidence rates of stroke indicated that very high incidence rates of stroke were observed in both men and women compared with those in previous reports in Japan. There is little information on incidence rates of stroke, AMI, CHF and certificated need of care among the general Japanese population, thus the results of our study are thought to be valuable and to be a very useful point of reference in order to establish preventive measures for cardiovascular disease in Japanese people.

Key Words : *stroke, acute myocardial infarction, congestive heart failure, need of long-term care, population-based registry, prospective cohort study*

Received Aug. 11 • Accepted Jan. 7, 2010.

(JJCDP 45:32-48, 2010)

原 著

高齢者の body mass index と総死亡、循環器疾患罹患との関連

—岩手県北地域コホート研究の2.7年の追跡調査より—

丹野 高三*¹ 栗林 徹*² 大澤正樹*¹
 小野田敏行*¹ 板井一好*¹ 八重樫由美*¹
 坂田清美*¹ 中村元行*³ 吉田雄樹*⁴
 小川 彰*⁴ 寺山靖夫*⁵ 川村和子*⁶
 岡山 明*⁷

岩手県北地域コホート研究グループ

要約 【目的】高齢者の body mass index (BMI) と総死亡、循環器疾患罹患との関連を明らかにする。【方法】2002 - 2005 年に基本健診を受診した岩手県北地域住民 26,469 人を対象として、生活問診、身体・血圧測定、血液・尿検査を含む登録時調査が行われた。このうち登録時に 65 歳以上でかつ脳卒中や心筋梗塞の既往がない 12,007 人 (男 4,745 人、女 7,262 人) を解析対象とした。対象者を BMI (kg/m^2) によって 18.5 未満、18.5 - 22.9、23.0 - 24.9、25.0 - 27.4、27.5 - 29.9、30.0 以上に分類した。追跡調査は 2007 年 8 月まで行われた。死亡は住民基本台帳の閲覧によって、循環器疾患 (脳卒中または心筋梗塞) 罹患は地域の発症登録データとの照合によって確認した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、各 BMI 分類の総死亡ならびに循環器疾患罹患の多変量調整ハザード比 (HR) と 95% 信頼区間 (CI) を男女別に算出した。調整因子には、年齢、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、現在喫煙の有無、常用飲酒 (週 5 日以上) の有無、習慣的運動 (1 回 60 分 8 回以上) の有無を用いた。さらに対象者を非喫煙群と喫煙群 (現在喫煙と過去喫煙を含む) に層別化して、各 BMI 分類の多変量調整 HR を求めた。いずれの解析でも BMI 23.0 - 24.9 kg/m^2 を基準カテゴリとした。【結果】平均 2.7 年の追跡期間中に確認された死亡は 275 人、循環器疾患罹患は 239 人 (脳卒中 210 人、心筋梗塞 30 人) であった。総死亡の多変量調整 HR (95% CI) は男性では BMI 18.5 kg/m^2 未満で 2.04 (1.04 - 3.98)、女性では BMI 30 kg/m^2 以上で 3.12 (1.58 - 6.15) であり、BMI 23 - 24.9 kg/m^2 に比べて有意に高かった。喫煙状態で層化すると非喫煙男性の BMI 18.5 kg/m^2 未満では総死亡リスクの上昇がみられなくなった。循環器疾患罹患の多変量調整 HR (95% CI) は男性では BMI 18.5 - 22.9 kg/m^2 で 1.56 (0.97 - 2.51, $p = 0.064$)、BMI 27.5 - 29.9 kg/m^2 で 1.86 (0.96 - 3.62, $p = 0.067$)、30 kg/m^2 以上で 2.34 (0.89 - 6.15, $p = 0.084$) であり、BMI 23 - 24.9 kg/m^2 に比べて高い傾向を示した。喫煙状態で層化すると、非喫煙男性の循環器疾患罹患リスクは BMI 30 kg/m^2 以上で HR (95% CI) が 4.06 (1.09 - 15.1) と有意に高かった。一方、女性の BMI と循環器疾患罹患リスクとの間に有意な関連はみられなかった。【結論】高齢喫煙男性では BMI 23.0 - 24.9 kg/m^2 の者に比べて、BMI 18.5 kg/m^2 未満の者で総死亡リスクが高く、高齢女性では BMI 30.0 kg/m^2 以上の者で総死亡リスクが高かった。また高齢男性では BMI 23 - 24.9 kg/m^2 の者に比べて、BMI 27.5 kg/m^2 以上の者の循環器疾患罹患リスクが高かった。日本人高齢者の健康増進を図るために、高齢者でも肥満が死亡や循環器疾患のリスクを上げることが周知させることが大切と考えられた。

*¹ 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
(〒 020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1)

*² 岩手大学教育学部

*³ 岩手医科大学医学部内科学講座 (心血管・腎・内分泌内科分野)

*⁴ 岩手医科大学医学部脳神経外科学講座

*⁵ 岩手医科大学医学部内科学講座 (神経内科・老年科分野)

*⁶ 岩手県予防医学協会

*⁷ 結核予防会第一健康相談所

受付日 2009 年 9 月 2 日・受理日 2009 年 12 月 25 日

キーワード: Body mass index, 死亡, 循環器疾患罹患, 高齢者, コホート研究, 喫煙

(日循予防誌 45:9 - 21, 2010)

I. 緒 言

若年・中年の body mass index (BMI) と総死亡との関連については、概して低い BMI と高い BMI で死亡率が高くなることが知られている¹⁻¹¹⁾。最近の57の前向き研究のデータを統合して行われたメタアナリシスでも同様の関係が確認されている¹²⁾。

また若年・中年の高い BMI が循環器疾患（心筋梗塞や脳卒中）の罹患・死亡の危険因子であることはよく知られている^{13, 14)}。しかし、低い BMI と循環器疾患の罹患・死亡との関連については議論の余地がある。環太平洋地域のコホート研究を統合して行われたメタアナリシスでは BMI と循環器疾患との関連は正の関連であり、低い BMI でのリスク増加は観察されていない¹⁴⁾。しかし複数の報告で、低い BMI で循環器疾患の罹患あるいは死亡リスクの上昇が示されている^{10, 15-19)}。

若年・中年の BMI と総死亡、循環器疾患罹患・死亡との関連に比べると、高齢者でみられるこれらの関連は複雑である。年齢が上がると高い BMI と高い総死亡リスクとの有意な関連が弱まるか、または有意な関連がみられなくなるという報告がある²⁰⁻²⁶⁾。またいくつかの報告で、高齢者では BMI が高いほど死亡率が有意に低くなることが示されている²⁷⁻²⁹⁾。循環器疾患罹患についても、高齢者の高い BMI が循環器疾患罹患・死亡リスク上昇に関連するという報告³⁰⁻³²⁾と、リスク上昇に関連しないという報告^{21, 22, 28, 33)}があり、結果が一定していない。

本研究では、地域住民を対象とした大規模コホート研究である岩手県北地域コホート研究の平均2.7年の追跡データを用いて、65歳以上の高齢者の BMI と総死亡、循環器疾患罹患との関連について検討した。

II. 方 法

研究対象者

本研究の解析では、岩手県北部に位置する3保健医療圏（二戸、宮古、久慈）の地域住民を対象とした前向きコホート研究である岩手県北地域コホート研究のデータを用いた。本コホート研究の対象者は市町村が実施する基本健康診査の受診者

で、登録調査は2002年から2005年に健診実施に合わせて行われた。参加者の総数は26,472人で同意取得率は84.5%であった。26,472人のうち、重複2人、対象地域以外の住民1人を除く26,469人を追跡対象者とし、登録調査直後からの死亡、脳卒中罹患、心疾患罹患（心筋梗塞、心不全、心臓性突然死）および要介護認定をエンドポイントとして追跡調査を実施している。なお、登録調査の詳細については既に公表されている論文を参照されたい³⁴⁾。

今回の解析では高齢者の BMI の総死亡ならびに循環器疾患罹患への影響を調べる目的で、26,469人のうち登録時の年齢が65歳以上の12,791人を解析対象とした。このうち、自己申告によって脳卒中または心筋梗塞の既往ありと回答した者および対象地域の地域脳卒中登録データや心疾患発症登録データとの照合によって登録調査以前に脳卒中または心筋梗塞罹患が確認された731人を解析対象から除外した。また身長と体重のデータに欠損値がある47人、その他の登録調査データに欠損値がある6人を解析対象から除外した。したがって最終的に12,007人（男4,745人、女7,262人）を解析対象者とした。

本研究は岩手医科大学医学部倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

Body Mass Index

体重はヤガミ社製のデジタル体重計（YAGAMI model 48525YG-200D）を用いて軽装で靴を脱いだ状態で測定し、実測値から1kgを引いた値を体重の測定値とした。身長はタニタのデジタル身長測定計（TANITA digital scale Model BWB-200）を用いて靴を脱いだ状態で測定した。BMIは体重(kg)を身長(m)の2乗で除して求めた。

生活習慣と BMI 以外の測定項目

対象者の生活習慣（喫煙、飲酒、運動）は自記式調査票を用いて情報収集された。喫煙状況は回答によって現在喫煙、過去喫煙、非喫煙に分類した。飲酒状況については週5日以上飲酒していると回答した者を常用飲酒者とした。運動習慣については1回60分・月8回以上の運動をしていると回答した者を習慣的運動ありの者とした。

血圧は、排尿後最低5分間の座位安静を行わせ

た後2回測定し、2回の計測値の平均値を測定値とした。血圧計は日本コーリン社製 (BP-103i II Model 513000, Nippon Colin, Komaki, Japan) を用いた。

血液検体は対象者の正肘静脈から随時採血され、同日中に解析センター (岩手県予防医学協会) に搬送され、解析が行われた。総コレステロール (TC) 値は酵素法、HDL コレステロール (HDL) 値は直接法、HbA1c 値は高速液体クロマトグラフィーによってそれぞれ測定された。TC 値ならびに HDL 値測定の精度管理はアメリカ疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の精度管理に基づき実施している。

追跡調査

本研究の追跡調査は2007年8月まで行われた。対象者の死亡と死亡年月日は、住民基本台帳法に則り、研究者が対象市町村役場に直接赴き住民基本台帳を閲覧し対象者の在籍状況 (生存、死亡、転出) を確認するか、または対象市町村職員が対象者の在籍状況を確認することによって確定した。住民基本台帳閲覧調査による対象者の追跡率は99.97%であった。

対象者の脳卒中罹患の有無は、岩手県および岩手県医師会が岩手県全域で実施している地域脳卒中登録事業の規約に則って、本研究データと地域脳卒中登録データを対象者の氏名、生年月日、性、住所を用いて照合し、これらが一致した対象者を脳卒中罹患患者とした。岩手県地域脳卒中登録事業では、脳卒中の診断はWHO MONICA 診断基準を準用した厚生省循環器病委託研究「循環器疾患の登録・追跡・管理システムの研究」班の診断基準に基づいて実施している³⁵⁾。

同様に心筋梗塞罹患の有無は、対象地域で岩手県北心疾患発症登録協議会が実施している心疾患発症登録事業の規約に則って、本研究データと心筋梗塞発症登録データを対象者の氏名、性、生年月日、住所を用いて照合し、これらが一致した対象者を心筋梗塞罹患患者とした。岩手県北心疾患発症登録協議会では、心筋梗塞の診断はWHO MONICA 診断基準³⁶⁾に基づいて実施している。今回の解析での心筋梗塞罹患患者はWHO MONICA 診

断基準によって「確実な心筋梗塞」と診断された者とした。

上記2つの登録事業では病院医師が患者を登録する方法を採用している。本研究では患者登録漏れの可能性を考え、各登録事業と連携し登録漏れ確認作業を実施している。すなわち、研究看護師と研究者が対象地域にある医療機関を直接訪問し、脳卒中および心筋梗塞の診療担当科の全入院診療録を閲覧することによって、脳卒中ならびに心筋梗塞罹患患者のうち登録漏れ症例を各登録事業の様式に則って追加登録した。

解析方法

解析はすべて男女別に行った。BMI (kg/m^2) による分類はWHOの分類³⁷⁾に準拠し、18.5未満、18.5 - 22.9、23.0 - 24.9、25.0 - 27.4、27.5 - 29.9、30.0以上の6カテゴリに分類した。BMI分類別に対象者の登録時基本属性を示し、BMIと登録時基本属性との間の線形トレンドの有無を、連続変数には線形回帰モデルを用いて、カテゴリ変数にはロジスティック回帰モデルを用いて、年齢以外の項目では年齢を調整して評価した。

BMI分類別に総死亡数、循環器疾患罹患数、脳卒中罹患数 (虚血性脳卒中罹患数、出血性脳卒中罹患数)、心筋梗塞罹患数を求め、それぞれ1000人年当たりの粗死亡率と粗罹患率を算出した。なお、本研究では脳卒中罹患ならびに心筋梗塞罹患の合計を循環器疾患罹患として扱った。死亡をエンドポイントとした場合の観察人年は、死亡例では登録調査日から死亡日までとし、生存例では登録調査日から住民基本台帳確認日までとして求めた。一方、循環器疾患罹患をエンドポイントとした場合の観察人年は、イベント (脳卒中または心筋梗塞) あり例では登録調査日から初回のイベント発生日までとし、イベントなし例では登録調査日から住民基本台帳確認日までとして求めた。

Cox 比例ハザードモデルを用いてBMI分類別の総死亡および循環器疾患罹患の年齢調整および多変量調整ハザード比 (HR) と95%信頼区間 (CI) を算出した。多変量調整では調整因子として、年齢、収縮期血圧、TC、HDL、HbA1c、現在喫煙の有無、常用飲酒の有無、習慣的運動の有無を強制投入した。さらに、喫煙の影響をみる目的で対象者を非

喫煙群と喫煙群（過去喫煙と現在喫煙を含む）に層化し、BMI 分類別の総死亡および循環器疾患罹患の多変量調整 HR (95% CI) を算出した。ただし、層化解析では調整因子から現在喫煙の有無を除いた。また女性では喫煙群が極めて少ないため、非喫煙群の結果のみを示した。上記いずれの解析でも、本研究対象者の平均 BMI 値（男 23.6 kg/m²、女 24.2 kg/m²）が含まれ、日本人を対象としたコホート研究^{6, 7, 10, 15, 17}で総死亡リスクが最も低いとされた BMI 23.0 - 24.9 kg/m² を基準カテゴリとした。P 値は両側で 5%未満を有意とし、統計解析には SPSS version 15.0J を用いた。

III. 結 果

対象者の平均年齢（標準偏差）は男性 71.8 (4.9) 歳（範囲：65 - 95 歳）、女性 71.1 (4.6) 歳（範囲：65 - 93 歳）であった。表 1 に BMI 分類別の対象者の登録時基本属性を男女別に示す。男女とも BMI が高くなるほど、年齢および HDLC 値は低くなる関係がみられ、収縮期血圧、HbA1c 値および TC 値は高くなる関係がみられた。また男性で

は BMI が高くなるほど現在喫煙の割合が低くなる関係がみられた。

本研究の総観察人年は 32,761 人年、平均追跡期間は 2.7 年。追跡期間中の総死亡数（粗死亡率）は男 167 人（1000 人年対 13.1）、女 108 人（5.4）。循環器疾患罹患数（粗罹患率）は男 138 人（1000 人年対 11.0）、女 101 人（5.1）であった。表 2 には男女別 BMI 分類別の総死亡数、循環器疾患罹患数、脳卒中（虚血性脳卒中、出血性脳卒中）罹患数、心筋梗塞罹患数と粗死亡率、各疾患の粗罹患率を示した。

表 3 に BMI 分類別の総死亡リスクと循環器疾患罹患リスクを示す。BMI 23.0 - 24.9 kg/m² を基準カテゴリとした場合の総死亡の年齢調整 HR (95% CI) は、男性では 18.5 kg/m² 未満で 2.17 (1.14 - 4.15)、女性では 30 kg/m² 以上で 3.28 (1.68 - 6.41) と有意に高かった。男性の 30 kg/m² 以上では総死亡リスクの有意な上昇はみられなかった。多変量調整後も、男女ともこれらの関連は変わらなかった。循環器疾患罹患の年齢調整 HR (95% CI) は男性では 27.5 - 29.9 kg/m² で 2.15 (1.12 -

表 1 BMI 分類別の対象者の登録時属性

	BMI分類(kg/m ²)						p for trend
	<18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-27.4	27.5-29.9	≥30.0	
男							
対象者, 人数(%)	138 (2.9%)	1,851 (39.0%)	1,283 (27.0%)	1,019 (21.5%)	350 (7.4%)	104 (2.2%)	
年齢 (歳)	73.7 (5.0)	72.1 (5.1)	71.6 (4.8)	71.4 (4.6)	71.2 (4.6)	70.8 (4.2)	< 0.001
収縮期血圧 (mmHg)	124.8 (21.1)	131.2 (20.1)	134.2 (19.4)	136.2 (18.3)	139.5 (19.7)	139.7 (18.3)	< 0.001
HbA1c (%)	5.13 (0.92)	5.12 (0.72)	5.18 (0.70)	5.23 (0.73)	5.40 (0.92)	5.41 (0.80)	< 0.001
総コレステロール(mg/dL)	180.9 (36.2)	185.5 (31.5)	191.6 (30.1)	190.6 (30.2)	190.3 (32.0)	190.9 (30.4)	< 0.001
HDLコレステロール (mg/dL)	63.4 (18.8)	59.7 (16.0)	55.3 (14.3)	51.3 (12.6)	50.5 (14.1)	50.7 (14.0)	< 0.001
常用飲酒 (%)	29.7	41.7	40.8	41.6	39.1	33.7	0.344
現在喫煙 (%)	37.7	29.2	22.4	17.9	12.9	20.2	< 0.001
習慣的運動 (%)	21.7	18.5	24.7	22.5	17.7	19.2	0.275
女							
対象者, 人数(%)	244 (3.4%)	2,349 (32.3%)	1,744 (24.0%)	1,641 (22.6%)	867 (11.9%)	417 (5.7%)	
年齢 (歳)	71.9 (4.7)	71.3 (4.7)	71.0 (4.6)	71.0 (4.5)	71.1 (4.6)	70.9 (4.3)	0.008
収縮期血圧 (mmHg)	124.3 (19.1)	127.1 (19.6)	131.0 (19.2)	134.1 (18.9)	135.6 (19.2)	139.9 (18.7)	< 0.001
HbA1c (%)	5.07 (0.58)	5.10 (0.57)	5.17 (0.56)	5.24 (0.68)	5.29 (0.68)	5.42 (0.79)	< 0.001
総コレステロール(mg/dL)	203.1 (30.9)	204.2 (30.3)	208.0 (30.3)	209.1 (31.1)	209.3 (30.5)	208.7 (31.5)	< 0.001
HDLコレステロール (mg/dL)	69.3 (15.9)	62.6 (14.2)	59.6 (14.3)	57.2 (13.5)	56.4 (12.9)	55.0 (13.3)	< 0.001
常用飲酒 (%)	2.0	2.3	2.4	2.3	1.7	1.2	0.184
現在喫煙 (%)	0.8	0.9	0.6	0.6	0.6	0.5	0.248
習慣的運動 (%)	11.5	10.1	11.6	10.7	10.3	11.3	0.821

対象者の括弧内の数字はBMI分類の内訳を%で示したものである。その他の項目は平均値(標準偏差)または%で表記した。トレンドP値は線形回帰モデルまたはロジスティック回帰モデルを用いて、年齢以外の項目では年齢を調整して算出した。

表2 BMI分類別の死亡数(粗死亡率)ならびに循環器疾患罹患数(粗罹患率)

	BMI分類(kg/m ²)						総数
	<18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-27.4	27.5-29.9	≥30.0	
男性対象者	138	1,851	1,283	1,019	350	104	4,745
死亡	12 (32.8)	74 (14.4)	41 (12.0)	32 (12.0)	6 (6.5)	2 (7.3)	167 (13.1)
循環器疾患	3 (8.4)	63 (12.5)	25 (7.4)	28 (10.6)	14 (15.5)	5 (19.0)	138 (11.0)
循環器疾患内訳							
全脳卒中	3 (8.4)	54 (10.7)	19 (5.6)	23 (8.7)	10 (11.0)	4 (15.2)	113 (8.9)
虚血性脳卒中	2 (5.6)	39 (7.7)	16 (4.7)	18 (6.8)	7 (7.7)	4 (15.2)	86 (6.8)
出血性脳卒中	1 (2.8)	15 (3.0)	3 (0.9)	5 (1.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	27 (2.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	10 (2.0)	6 (1.8)	5 (1.9)	4 (4.3)	1 (3.7)	26 (2.0)
女性対象者	244	2,349	1,744	1,641	867	417	7,262
死亡	2 (2.9)	43 (6.6)	20 (4.2)	13 (2.9)	15 (6.2)	15 (13.4)	108 (5.4)
循環器疾患	3 (4.4)	30 (4.6)	25 (5.3)	24 (5.4)	12 (5.0)	7 (6.3)	101 (5.1)
循環器疾患内訳							
全脳卒中	3 (4.4)	28 (4.3)	23 (4.9)	24 (5.4)	12 (5.0)	7 (6.3)	97 (4.9)
虚血性脳卒中	1 (1.5)	13 (2.0)	12 (2.5)	16 (3.6)	8 (3.4)	3 (2.7)	53 (2.7)
出血性脳卒中	2 (3.0)	15 (2.3)	11 (2.3)	8 (1.8)	4 (1.7)	4 (3.6)	44 (2.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)

循環器疾患には脳卒中と心筋梗塞を含む。死亡は人数(粗死亡率)、罹患は人数(粗罹患率)で示した。粗死亡率と粗罹患率は対1000人年として表記した。

表3 BMI分類別の総死亡ならびに循環器疾患罹患の年齢調整および多変量調整ハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)

		BMI分類(kg/m ²)					
		<18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-27.4	27.5-29.9	≥30.0
男							
総死亡	年齢調整HR	2.17	1.09	1	1.02	0.57	0.67
	(95% CI)	(1.14-4.15)	(0.75-1.60)		(0.64-1.62)	(0.24-1.34)	(0.16-2.77)
多変量調整HR		2.04	1.09	1	0.97	0.52	0.61
	(95% CI)	(1.04-3.98)	(0.74-1.62)		(0.61-1.54)	(0.22-1.24)	(0.15-2.54)
循環器疾患	年齢調整HR	1.01	1.61	1	1.45	2.15	2.72
	(95% CI)	(0.31-3.36)	(1.01-2.56)		(0.84-2.48)	(1.12-4.13)	(1.04-7.11)
多変量調整HR		1.01	1.56	1	1.39	1.86	2.34
	(95% CI)	(0.30-3.41)	(0.97-2.51)		(0.81-2.39)	(0.96-3.62)	(0.89-6.15)
女							
総死亡	年齢調整HR	0.62	1.48	1	0.68	1.46	3.28
	(95% CI)	(0.15-2.67)	(0.87-2.51)		(0.34-1.36)	(0.75-2.85)	(1.68-6.41)
多変量調整HR		0.68	1.49	1	0.67	1.45	3.12
	(95% CI)	(0.16-2.92)	(0.87-2.55)		(0.33-1.35)	(0.74-2.84)	(1.58-6.15)
循環器疾患	年齢調整HR	0.77	0.84	1	1.01	0.94	1.22
	(95% CI)	(0.23-2.54)	(0.49-1.43)		(0.58-1.77)	(0.47-1.87)	(0.53-2.83)
多変量調整HR		0.96	0.95	1	0.92	0.82	0.97
	(95% CI)	(0.29-3.24)	(0.55-1.62)		(0.52-1.61)	(0.41-1.64)	(0.41-2.27)

循環器疾患には脳卒中と心筋梗塞を含む。多変量調整HR(95% CI)は年齢、収縮期血圧、HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、現在喫煙の有無、常用飲酒の有無、習慣的運動の有無を強制投入して求めた。

4.13)、30 kg/m² 以上で 2.72 (1.04 - 7.11) であり、BMI 23.0 - 24.9 kg/m² に比べて有意に高かった。また BMI 18.5 - 22.9 kg/m² でも 1.61 (1.01

- 2.56) と有意に高かった。多変量調整後の HR は BMI 18.5 - 22.9 kg/m² で 1.56 (p = 0.064)、27.5 - 29.9 kg/m² で 1.86 (p = 0.067)、30 kg/m² 以上

表4 喫煙状態別にみたBMI分類別の総死亡の多変量調整ハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)

		BMI分類(kg/m ²)					
		<18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-27.4	27.5-29.9	≥30.0
男							
非喫煙 (n = 1,981)	対象数	47	731	547	426	189	42
	死亡数	1	22	12	16	3	0
	多変量調整HR (95% CI)	0.78 (0.10-6.11)	1.24 (0.60-2.57)	1	1.79 (0.84-3.82)	0.77 (0.21-2.76)	NA
喫煙 (n = 2,763)	対象数	91	1,120	736	593	161	62
	死亡数	11	52	29	16	3	2
	多変量調整HR (95% CI)	2.31 (1.12-4.77)	1.00 (0.63-1.60)	1	0.65 (0.35-1.20)	0.41 (0.13-1.37)	0.85 (0.20-3.57)
女							
非喫煙 (n = 7,177)	対象数	241	2,320	1,728	1,624	854	410
	死亡数	2	43	20	13	15	15
	多変量調整HR (95% CI)	0.67 (0.16-2.91)	1.49 (0.87-2.54)	1	0.67 (0.33-1.35)	1.44 (0.74-2.83)	3.15 (1.60-6.20)

多変量調整HR(95% CI)は年齢、収縮期血圧、HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、常用飲酒の有無、習慣的運動の有無を強制投入して求めた。NA:該当なし。

表5 喫煙状態別にみたBMI分類別の循環器疾患罹患の多変量調整ハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)

		BMI分類(kg/m ²)					
		<18.5	18.5-22.9	23.0-24.9	25.0-27.4	27.5-29.9	≥30.0
男							
非喫煙 (n = 1,981)	対象数	47	731	547	426	189	42
	罹患数	1	19	9	9	6	3
	多変量調整HR (95% CI)	1.44 (0.18-11.8)	1.51 (0.67-3.39)	1	1.25 (0.49-3.15)	1.58 (0.55-4.53)	4.06 (1.09-15.1)
喫煙 (n = 2,763)	対象数	91	1,120	736	593	161	62
	罹患数	2	44	16	19	8	2
	多変量調整HR (95% CI)	1.00 (0.23-4.41)	1.69 (0.95-3.04)	1	1.41 (0.72-2.75)	1.98 (0.84-4.67)	1.35 (0.31-5.92)
女							
非喫煙 (n = 7,177)	対象数	241	2,320	1,728	1,624	854	410
	罹患数	3	29	23	24	11	7
	多変量調整HR (95% CI)	1.10 (0.32-3.69)	0.99 (0.57-1.72)	1	0.99 (0.56-1.75)	0.80 (0.39-1.64)	1.03 (0.44-2.43)

循環器疾患には脳卒中と心筋梗塞を含む。多変量調整HR(95% CI)は年齢、収縮期血圧、HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、常用飲酒の有無、習慣的運動の有無を強制投入して求めた。

で2.34 (p = 0.084)であり、循環器疾患罹患リスクは高い傾向を保っていた。一方、女性のBMIと循環器疾患罹患リスクとの間に有意な関連はみられなかった。

表4に喫煙状態で層化したBMI分類別の総死亡リスクを示す。非喫煙男性では18.5 kg/m²未満での総死亡のHR(95% CI)は0.78(0.10 - 6.11)

であり、有意なリスク上昇がみられなくなった。喫煙男性ではBMI 18.5 kg/m²未満の総死亡リスクは有意に高く、HR(95% CI)は2.31(1.12 - 4.77)であった。一方、非喫煙女性では女性全体での結果と同様、BMI 30 kg/m²以上の総死亡リスクが有意に高かった。

表5に喫煙状態で層化したBMI分類別の循環器

疾患罹患リスクを示す。非喫煙男性のBMI 30 kg/m²以上では循環器疾患罹患のHR (95% CI) が4.06 (1.09 - 15.1) と有意に高かった。喫煙男性ではBMI 18.5 - 22.9 kg/m²の循環器罹患リスクが1.69倍と高い傾向を示した (p = 0.076)。一方、非喫煙女性では女性全体での結果と同様、BMI と循環器罹患リスクとの間に有意な関連はみられなかった。

IV. 考 察

65歳以上の地域住民を対象とした平均追跡期間2.7年の前向きコホート研究で、BMI 23.0 - 24.9 kg/m²に比べて、男性ではBMI < 18.5 kg/m²の総死亡リスクが有意に高く、女性ではBMI ≥ 30 kg/m²の総死亡リスクが有意に高いことを示した。男性のBMI ≥ 30.0 kg/m²では総死亡リスクの上昇はみられなかった。喫煙状態による層化解析で、男性の喫煙者 (過去喫煙を含む) ではBMI < 18.5 kg/m²の総死亡リスクは高いままだったが、非喫煙者のBMI < 18.5 kg/m²では総死亡リスクの上昇がみられなくなった。

非喫煙男性のBMI < 18.5 kg/m²で総死亡リスクの上昇がみられなくなったことは、低いBMIと総死亡リスク上昇との関連には喫煙が影響していることを示している。先行研究では、低いBMIで見られる高い総死亡リスクには喫煙や既に存在している疾患が影響していると考えられている^{12, 38)}。また、肺がんや慢性閉塞性肺疾患などの喫煙が関連する呼吸器疾患による死亡が低いBMIの総死亡リスク上昇に寄与していることが報告されている^{5, 12, 39, 40)}。本研究では現在のところ死因が確認されていないため、どの死因が総死亡リスク上昇に寄与しているのかについて言及することはできない。しかし今回の結果は、喫煙および喫煙が関連する疾患が本コホート集団の低いBMIと高い総死亡リスクの両方に影響していることを示唆している。

一方、本研究の男性のBMI ≥ 30.0 kg/m²では総死亡リスクの上昇はみられなかった。高齢者のBMIと総死亡リスクに関する先行研究では、高いBMIと総死亡リスク上昇との関連が弱まるか、みられなくなるとする報告^{20, 26)}と、BMIと死亡リスクが負の関連を示す報告²⁷⁻²⁹⁾があり、結果が一定していない。この理由として、高齢者では肥満の

有無に関わらず平均余命が短いため肥満の死亡への影響を見出すことが難しい可能性や、高齢の肥満者は肥満の悪影響に対して抵抗性がある生存者である可能性 (selective survival) が考えられている¹¹⁾。本研究の肥満男性で総死亡リスクの上昇がみられなかったことはこれらの可能性で説明できるかもしれない。

対照的に、本研究の女性のBMI ≥ 30.0 kg/m²ではBMI 23.0 - 24.9 kg/m²に比べて総死亡リスクが約3倍高かった。海外の先行研究によると、中高年女性では男性と同様に高いBMIと総死亡リスク上昇との関連がみられると考えられている⁴²⁾。高齢者を対象とした研究でも、男性と同様の傾向を示す報告が多い^{23-25, 28)}。一方、中高年日本人を対象とした研究では、男女ともに高いBMIと総死亡リスク上昇との関連を示す報告⁶⁾もあるが、女性の高いBMIのみで有意な総死亡リスク上昇を示している報告が多い^{7-9, 11, 26)}。高齢女性に関する報告は少ないが、40 - 79歳の日本人を約10年間追跡した研究では、60 - 79歳女性のBMI 27.0 - 29.9 kg/m²ならびに30.0 kg/m²以上で総死亡リスクがそれぞれ1.17倍、1.39倍であり、BMI 23.0 - 24.9 kg/m²に比べて有意に高かった (男性ではBMI 30 kg/m²以上で1.43倍と有意に高かったが、27.0 - 29.9 kg/m²のカテゴリでは有意なリスク上昇はなかった)¹¹⁾。別の65 - 79歳の日本人を11.2年追跡した研究では、女性のBMI ≥ 30.0 kg/m²で総死亡リスクが1.23倍であり、BMI 20.0 - 22.9 kg/m²に比べて有意に高かったが、男性のBMI ≥ 30.0 kg/m²では有意なリスク上昇は観察されていない²⁶⁾。これらの研究結果は日本人では男性より女性のほうが高いBMIの死亡に対する影響力が強い可能性を示している。先行研究ではこの男女の違いの理由として、男性より女性の肥満者割合が高いこと⁷⁾や、同じBMIであれば男性より女性のほうが体脂肪の割合が高いこと^{8, 9)}が挙げられている。これらのことが本研究のBMI ≥ 30.0 kg/m²の女性で総死亡リスクが高かったことに関係しているかもしれない。

本研究ではBMIと循環器疾患 (脳卒中および心筋梗塞) 罹患リスクについても検討した。Cox回帰による年齢調整モデルで、男性のBMI ≥ 27.5

kg/m²の2つのカテゴリでは循環器疾患罹患リスクが有意に高かった。多変量調整後もこの傾向に変わりはなかった。また、喫煙状態で層化した解析でも、非喫煙男性のBMI ≥ 30.0 kg/m²では循環器疾患罹患リスクが約4倍高かった。このことは喫煙とは独立して高齢男性の高いBMIが循環器疾患罹患に影響していることを示している。先行研究では高齢者のBMIと循環器疾患罹患リスクとの関連について一定した結果が得られていない^{21, 22, 28, 30-33}。しかし今回の結果は、日本人高齢男性のBMI ≥ 27.5 kg/m²の肥満は循環器疾患罹患の重要な危険因子であることを示唆している。

一方、女性ではBMIと循環器疾患罹患リスクとの間に有意な関連がみられなかった。高齢者のBMIと循環器疾患罹患リスクとの関連を男女別にみると、今回の解析結果と同様に、男性の高いBMIでは有意なリスク上昇がみられるが、女性の高いBMIでは有意なリスク上昇はみられていない^{30, 31}。これらの結果は、高齢女性では高いBMIが循環器疾患罹患のリスク上昇に影響しない可能性を示している。しかし、本研究でも表2に示されているように、一般に女性の循環器疾患罹患率は男性のそれよりも低い。女性の低い循環器疾患罹患率のために、女性では高いBMIと循環器疾患罹患リスク上昇との関連が見出しにくい可能性も考えられる。

本研究ではBMI 18.5 - 22.9 kg/m²でも循環器疾患罹患リスクの増加傾向を示した。表2に示した脳卒中の病型別罹患率をみると、BMI 18.5 - 22.9 kg/m²では出血性脳卒中の割合が他のBMIカテゴリに比べ高いように思われる。このことがBMI 18.5 - 22.9 kg/m²での循環器疾患罹患リスク増加に寄与しているかもしれない。先行論文では、韓国人男性の低いBMIで出血性脳卒中罹患リスクが高いことが示されている¹⁸。またエンドポイントが死亡ではあるが、日本人男性の低いBMIで脳出血死亡リスクが高いことが示されている^{15, 16}。本研究では、今後追跡期間を延長しイベント発生数が増えることによって、低いBMIの循環器疾患罹患リスクに及ぼす影響について疾患別ならびに病型別の検討が可能になることが期待される。

本研究の結果の解釈にはいくつかの点で留意が必要である。第一の点は、本研究の追跡期間が短いことである。追跡早期の死亡リスクは登録時に

既に存在している疾患に影響される可能性がある³⁸。本研究では、喫煙および喫煙に関連する疾患が男性のBMI < 18 kg/m²の高い総死亡リスクに影響していることが示唆された。BMI ≥ 30 kg/m²の女性で認められた総死亡リスク増加は、登録時に既に存在する疾患（未診断あるいは調査で未確認の疾患）が影響している可能性があり、肥満の死亡に対する影響を過大評価しているかもしれない。また追跡期間が短いためイベント発生数が少なく、循環器疾患の疾患別・病型別解析が困難であったり、統計学的に有意な関連を見出しにくいという欠点もある。

第二に、本研究の対象集団は健診受診者であり、健康意識が高く健康状態が比較的良好な集団であることが予想される。Iwasakiらは健診集団の相対リスクを地域住民全体にそのまま外挿できるとは限らないことを指摘している⁴³。しかしIwasakiらの研究では、喫煙男性の総死亡リスクは地域住民全体より健診集団で過大評価され、低いBMIカテゴリに属する男性の総死亡リスクは地域住民全体より健診集団で過小評価されている⁴³。彼らの結果を考慮すると、本研究の非喫煙男性のBMI < 18.5 kg/m²で総死亡リスクの上昇がみられなくなったことについては過小評価されている可能性があり、今後注意深く観察していく必要があると考えられる。

第三に、本研究では登録調査時点のBMIに至る過去の体重変化の詳細な履歴について調査していない。Washioらは65歳以上の高齢者では現在の肥満（BMI ≥ 25.0 kg/m²）ではなく、過去の肥満が冠動脈疾患の危険因子であることを示している⁴⁴。また、いくつかのコホート研究で、本人の意思で減量した場合には総死亡リスクの上昇はみられないが、疾患に伴う体重減少では総死亡リスクが上昇することが報告されている^{45, 46}。しかし、本研究対象者で過去にBMI ≥ 30.0 kg/m²であった者が本人の意思による減量あるいは疾患に伴う体重減少のいずれにせよ、登録時にBMI < 30.0 kg/m²のカテゴリに属することがあったとすれば、このことはBMI ≥ 30.0 kg/m²での総死亡リスクならびに循環器疾患罹患リスクの上昇という関連を弱める方向に働くとと思われる。

第四に、本研究では2009年7月現在、死因調査が行われていない。今後、死因調査を行い、どの死因がBMIと総死亡リスクとの関連に寄与しているのか、あるいはBMIと循環器疾患罹患・死亡との関連を明らかにしていきたいと考えている。

本研究には以上のような限界があるが、他の研究にはみられない特徴がある。これまでの日本人を対象としたBMIと予後との関連に関する研究のほとんどは自己申告による体重と身長からBMIを計算している^{6,9,15,16,20)}。さらに日本人のBMIと循環器疾患リスクとの関連をみた大規模コホート研究のほとんどのエンドポイントは死亡であり^{6,8,10,15,17)}、罹患ではない。沙汰し得た限り、大規模な日本人集団を対象として、実測値に基づくBMIと循環器疾患罹患との関連に注目した報告は皆無である。岩手県北地域コホート研究では実測値に基づくBMIを解析に用いている。また地域の発症登録データを利用するとともに、対象地域にある基幹病院の全入院診療録を閲覧することによって、対象者からの循環器疾患発生を可能な限り漏れなく把握している。日本人の実測値に基づくBMIと循環器疾患罹患との関連を検討することができることは、岩手県北地域コホート研究の特徴である。

V. 結 論

岩手県北地域コホート研究の平均2.7年の追跡調査の結果から、高齢喫煙男性ではBMI 23.0 - 24.9 kg/m²の者に比べて、BMI 18.5 kg/m²未満の者で総死亡リスクが高いことを示した。また高齢女性ではBMI 30.0 kg/m²以上の者で総死亡リスクが高いことを示した。さらに高齢男性ではBMI 23.0 - 24.9 kg/m²に比べて、BMI 27.5 kg/m²以上の肥満は循環器疾患罹患の危険因子であることが示唆された。日本人高齢者の健康増進を図るためには、高齢者であっても肥満が死亡や循環器疾患のリスクを上げることが周知させることが大切と考えられた。

(本論文の要旨は、第45回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会：一般演題(示説)において発表された)

謝 辞

岩手県北地域コホート研究は公益信託日本動脈硬化予防研究基金の助成を受けて登録時調査および追跡調査の一部(住民異動情報に関する調査)を実施した。平成17年度から平成18年度には厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「脳卒中危険因子・罹患・要介護・医療費に関する大規模縦断研究」(主任研究者 小川彰)および平成19年度から平成20年度には厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「介護情報を活用した脳卒中治療連携体制が運動機能障害予防に及ぼす影響に関する大規模研究」(研究代表者 小川彰)の助成を受けて脳卒中罹患情報の精度確認作業を行った。

本研究は岩手県、二戸、宮古、久慈の各保健医療圏の保健所、市町村および対象地域内にある医療機関の協力を受けて実施した。研究実施にご尽力いただいた岩手県、各市町村、各保健所、岩手県環境保健研究センター、岩手県予防医学協会、各医療機関に深謝の意を表す。また脳卒中罹患情報の精度確認作業に当たった研究看護師の皆さんのご助力に感謝の意を表す。

岩手県北地域コホート研究グループ

研究代表者：岡山明(結核予防会第一健康相談所)

共同研究者：小川彰、小笠原邦昭、吉田雄樹(岩手医科大学医学部脳神経外科学講座)、中村元行(岩手医科大学医学部内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野)、寺山靖夫(岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野)、板井一好、小野田敏行、大澤正樹、丹野高三、坂田清美(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)、栗林徹(岩手大学教育学部)、川村和子(岩手県予防医学協会)、田澤光正(株式会社オフィスたざわ)、松館宏樹(岩手県環境保健研究センター)、安村誠司(福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座)

研究協力者：大間々真一(岩手医科大学医学部脳神経外科学講座)、蒔田真二、田中文隆(岩手医科大学医学部内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野)、石橋靖宏(岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野)、高島研二、斗成陽子(岩

手県予防医学協会)、横川博英(福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座)

事務局:鈴木優子、新里朋子(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)

研究協力機関ならびに施設:岩手県予防医学協会、岩手環境保健研究センター、岩手県二戸保健所、岩手県宮古保健所、岩手県久慈保健所、岩手県立二戸病院、岩手県立一戸病院、岩手県立軽米病院、岩手県立二戸病院附属九戸地域診療センター、岩手県立宮古病院、岩手県立山田病院、済生会岩泉病院、岩手県立久慈病院、洋野町国民健康保険種市病院、岩手県、二戸市、一戸町、軽米町、九戸村、山田町、宮古市(旧田老町、旧新里村を含む)、川井村、田野畑村、岩泉町、久慈市(旧山形村を含む)、洋野町(旧種市町、旧大野村を含む)、野田村、普代村

文 献

- 1) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105.
- 2) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-1867.
- 3) Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-778.
- 4) Gu D, He J, Duan X, et al. Body weight and mortality among men and women in China. *JAMA* 2006;295:776-783.
- 5) Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006;355:779-787.
- 6) Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y. Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:529-537.
- 7) Kuriyama S, Ohmori K, Miura C, et al. Body mass index and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol* 2004;14 Suppl 1:S33-38.
- 8) Hayashi R, Iwasaki M, Otani T, et al. Body mass index and mortality in a middle-aged Japanese cohort. *J Epidemiol* 2005;15:70-77.
- 9) Miyazaki M, Babazono A, Ishii T, et al. Effects of low body mass index and smoking on all-cause mortality among middle-aged and elderly Japanese. *J Epidemiol* 2002;12:40-44.
- 10) Hozawa A, Okamura T, Oki I, et al. Relationship between BMI and all-cause mortality in Japan: NIPPON DATA80. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1714-1717.
- 11) Matsuo T, Sairenchi T, Iso H, et al. Age- and gender-specific BMI in terms of the lowest mortality in Japanese general population. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2348-2355.
- 12) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096.
- 13) Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
- 14) Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, et al. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol* 2004;33:751-758.
- 15) Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005;36:1377-1382.
- 16) Funada S, Shimazu T, Kakizaki M, et al. Body mass index and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki Study. *Prev Med* 2008;47:66-70.
- 17) Oki I, Nakamura Y, Okamura T, et al. Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovasc Dis*

- 2006;22:409-415.
- 18) Song YM, Sung J, Davey Smith G, et al. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* 2004;35:831-836.
 - 19) Chen Z, Yang G, Zhou M, et al. Body mass index and mortality from ischaemic heart disease in a lean population: 10 year prospective study of 220,000 adult men. *Int J Epidemiol* 2006;35:141-150.
 - 20) Bender R, Jockel KH, Trautner C, et al. Effect of age on excess mortality in obesity. *JAMA* 1999;281:1498-1504.
 - 21) Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998;338:1-7.
 - 22) Baik I, Ascherio A, Rimm EB, et al. Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol* 2000;152:264-271.
 - 23) Grabowski DC, Ellis JE. High body mass index does not predict mortality in older people: analysis of the Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:968-979.
 - 24) Kulminski AM, Arbeev KG, Kulminskaya IV, et al. Body mass index and nine-year mortality in disabled and nondisabled older U.S. individuals. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:105-110.
 - 25) Lang IA, Llewellyn DJ, Alexander K, et al. Obesity, physical function, and mortality in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1474-1478.
 - 26) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, et al. BMI and All-cause Mortality Among Japanese Older Adults: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Jun 18.[Epub ahead of print]
 - 27) Inoue K, Shono T, Toyokawa S, et al. Body mass index as a predictor of mortality in community-dwelling seniors. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:205-210.
 - 28) Janssen I. Morbidity and mortality risk associated with an overweight BMI in older men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1827-1840.
 - 29) Schooling CM, Lam TH, Li ZB, et al. Obesity, physical activity, and mortality in a prospective chinese elderly cohort. *Arch Intern Med* 2006;166:1498-1504.
 - 30) Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, et al. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70- year-olds. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1510-1518.
 - 31) Dey DK, Lissner L. Obesity in 70-year-old subjects as a risk factor for 15-year coronary heart disease incidence. *Obes Res* 2003;11:817-827.
 - 32) Milionis HJ, Filippatos TD, Derdemezis CS, et al. Excess body weight and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Eur J Neurol* 2007;14:762-769.
 - 33) Harris TB, Launer LJ, Madans J, et al. Cohort study of effect of being overweight and change in weight on risk of coronary heart disease in old age. *BMJ* 1997;314:1791-1794.
 - 34) Ohsawa M, Itai K, Tanno K, et al. Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol* 2009;137:226-235.
 - 35) Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, et al. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1345-1349.
 - 36) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
 - 37) WHO. BMI classification. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
 - 38) Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 1987;257:353-358.
 - 39) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Cause-specific excess deaths associated with

- underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-2037.
- 40) Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM, et al. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women. *Arch Intern Med* 1996;156:958-963.
- 41) Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev* 2007;8:41-59.
- 42) Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1044S-1050S.
- 43) Iwasaki M, Yamamoto S, Otani T, et al. Generalizability of relative risk estimates from a well-defined population to a general population. *Eur J Epidemiol* 2006;21:253-262.
- 44) Washio M, Hayashi R. Past history of obesity (overweight by WHO criteria) is associated with an increased risk of nonfatal acute myocardial infarction: a case-control study in Japan. *Circ J* 2004;68:41-46.
- 45) Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, et al. Intentional weight loss and death in overweight and obese U.S. adults 35 years of age and older. *Ann Intern Med* 2003;138:383-389.
- 46) Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. *Arch Intern Med* 2005;165:1035-1040.