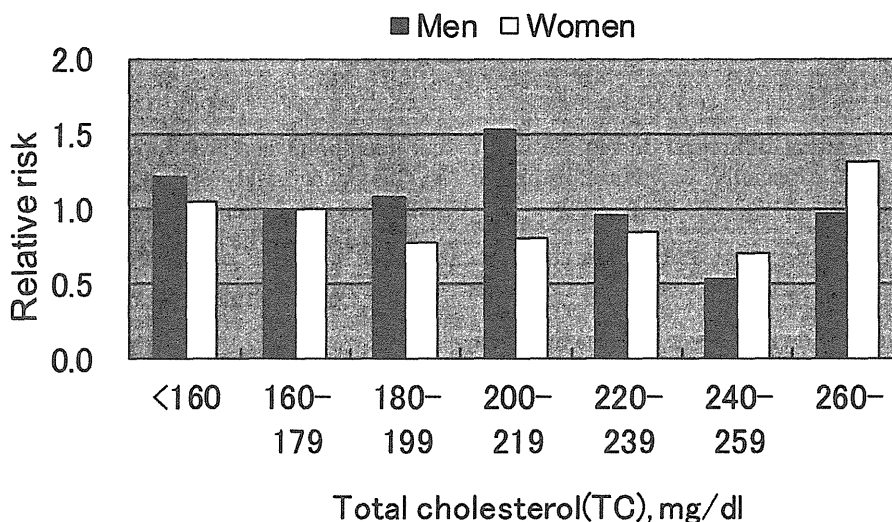


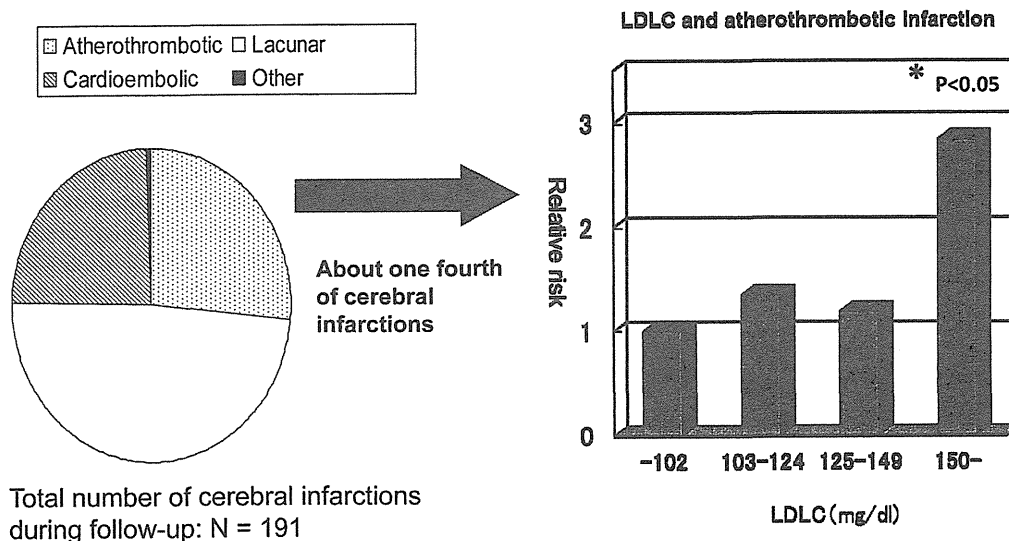
**Fig. 1** Total cholesterol and coronary mortality data from NIPPON DATA80. Multivariable-adjusted relative risk (RR) for coronary artery disease (CAD) mortality grouped according to serum total cholesterol (TC) after adjustment for age, serum albumin, body mass index, hypertension, diabetes, cigarette smoking, and alcohol intake. RR data are shown as black bars for men and white bars for women (from Okamura T, et al.<sup>12</sup>). \*P< 0.05 vs. reference group.



**Fig. 2** Total cholesterol and stroke mortality data from NIPPON DATA80. Multivariable-adjusted relative risk (RR) for stroke mortality grouped according to serum total cholesterol (TC) after adjustment for age, serum albumin, body mass index, hypertension, diabetes, cigarette smoking, and alcohol intake. RR data are shown as black bars for men and white bars for women (from Okamura T, et al.<sup>12</sup>). No group has significantly lower or higher RR than the reference group.

women) was approximately three times that in the lowest quintile (<98 mg/dl in men and <106 mg/dl in women). Similar results were also observed for non-HDL. However, there was no correlation between the incidence of

any subtype of stroke and either LDL or non-HDL. The relationship between serum lipids and cerebral infarction warrants further investigation because the study did not evaluate the effect of serum LDL or non-HDL



**Fig. 3** Low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) and atherothrombotic type cerebral infarction in the Hisayama study.

Pie chart (left) showing the proportion of each subtype of cerebral infarction detected during 19 years of follow-up in the Hisayama study. The bar graph (right) shows the relationship between LDLC and relative risk (RR) of atherothrombotic cerebral infarction. Each bar shows RR stratified by LDLC quartiles after adjustment for age, sex, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, systolic blood pressure, ECG abnormalities, fasting blood glucose, body mass index, current drinking, current smoking, and regular exercise (from Imamura T, et al.<sup>15</sup>). \* $P < 0.05$  vs. bottom quartile.

on each subtype of cerebral infarction due to the small number of stroke cases, especially for atherothrombotic cerebral infarctions.

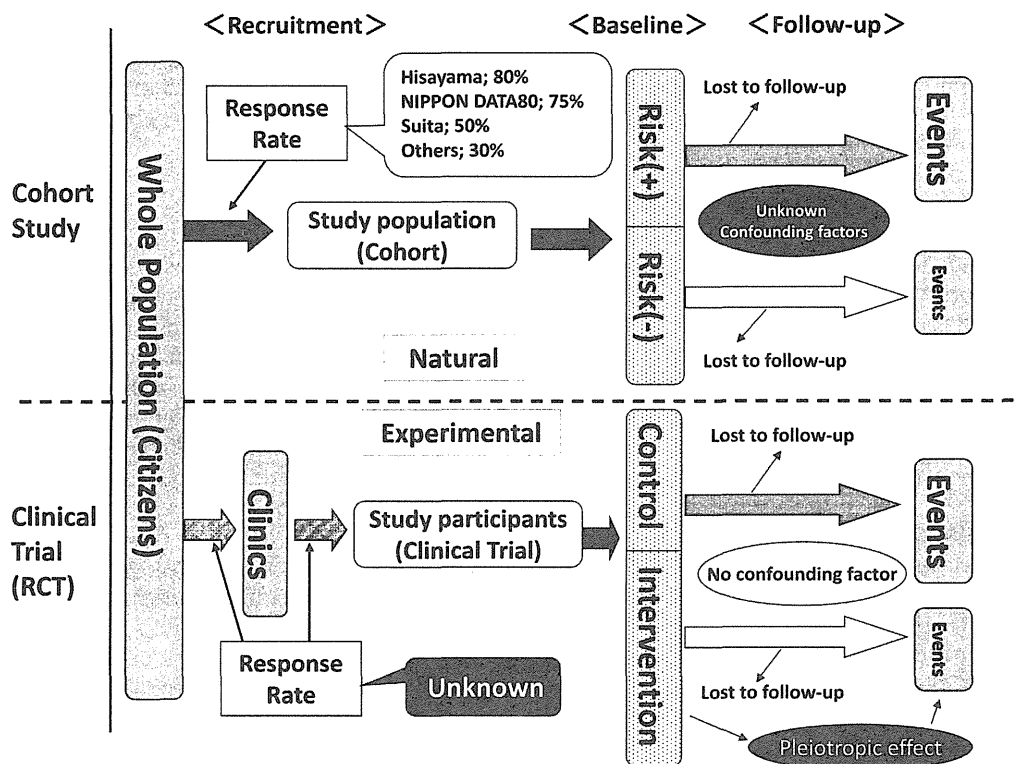
### 3. The Hisayama study

A cohort study in the town of Hisayama in Fukuoka Prefecture has been ongoing since 1961 and is the most famous cohort study on cardiovascular disease in Japan. In this study, when stroke or CAD occurs or is suspected, physicians in the study team examine the subject and evaluate his/her detailed clinical information. Furthermore, when a subject dies, an autopsy is performed at the Department of Pathology of Kyushu University. In the reference study,<sup>15</sup> a total of 2351 residents were followed-up for 19 years. Analysis showed that the association between LDLC and the incidence of total stroke, cerebral infarction, or hemorrhagic stroke (subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage) was not significant. However, the risk of atherothrombotic cerebral infarction, which represented about one-fourth of all cerebral infarctions, was increased significantly for the fourth quartile of LDLC compared with the first quartile (Fig. 3). In addition, this is the first study in a Japanese population to show an inverse association between LDLC and

cardioembolic cerebral infarction. The only limitation in this cohort study is its small number of participants. However, a sufficient number of stroke events have been observed due to the long follow-up period of the study.

### Cohort Studies in Western Populations

As described above, the majority of cohort studies in Japan failed to demonstrate a positive relationship between hypercholesterolemia and stroke. In contrast to the universally established evidence that hypercholesterolemia is associated with an increased risk of CAD, the effect of hypercholesterolemia on cerebral infarction remains controversial, even in Western populations. For example, a positive association between TC and cerebral infarction was observed in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) in the U.S.<sup>22</sup> and in the Copenhagen City Heart Study in Europe.<sup>23</sup> However, the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC study) showed that TC was not associated with increased risk of total cerebral infarction,<sup>24</sup> although hypercholesterolemia was associated with non-lacunar, non-embolic stroke (i.e., atherothrombotic stroke). Similar results were observed in the Hisayama study.<sup>15</sup> A very large meta-analysis of individual data from 61 prospective studies, most of which were car-



**Fig. 4** Putative issues in study design for cohort studies and clinical trials [randomized controlled trials (RCTs)].

In RCTs, there is no information on whether the participants are representative of the parent population. Furthermore, clinical trials may be affected by pleiotropic or off-target effects of each medicine. In contrast, it is possible to accurately calculate the participation rate of the parent population in cohort studies, although theoretically, cohort studies cannot control for unknown confounding factors.

ried out in U.S. and European populations, showed no independent positive association between TC and ischemic and total stroke mortality.<sup>25</sup> Consequently, in cohort studies, the relationship between hypercholesterolemia and cerebral infarction may be modified by the proportion of atherothrombotic infarctions in the population surveyed. In a population or country with a low proportion of atherothrombotic cerebral infarctions, the relationship between hypercholesterolemia and cerebral infarction may be difficult to detect. However, from the viewpoint of patients and the general population, hypercholesterolemia should be thought of as a risk factor for stroke because it does seem to affect the risk of some types of stroke.

**Randomized Controlled Trials**

Recent randomized controlled trials (RCTs) have shown that statins used as either primary<sup>26</sup> or secondary prevention<sup>27</sup> substantially reduced levels of CAD and cerebral infarction. Statin therapy has also been shown to successfully decrease the risk of cerebral infarction or composite

outcome of CAD or cerebral infarction in Japanese trials.<sup>28,29</sup> However, caution is needed when interpreting the results of these clinical trials. First, although there have been numerous clinical trials on statin therapy, the primary endpoint of these studies was CAD, with cerebral infarction usually being the secondary endpoint in the protocols. To our knowledge, only the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) was designed with stroke as the primary endpoint.<sup>30</sup> Second, statins have well-known pleiotropic effects that prevent cardiovascular disease. These include anti-inflammatory effects, an improvement in vascular endothelial function, and plaque stabilization. This may be a reason why we observed a significant discrepancy between the results of cohort studies and clinical trials.<sup>31</sup> However, a recent meta-analysis indicated that further reductions in LDLC result in further decreases in the incidence of cerebral infarction with no evidence of any lower threshold.<sup>32</sup> An ongoing clinical trial to examine whether the addition of ezetimibe to statin therapy improves cardiovascular outcomes compared with statin alone may provide in-

formation concerning the pleiotropic effects of statins.<sup>33</sup> Because both RCTs and cohort studies have fundamental limitations, it is important to take the findings from both study designs into account. The RCT design provides no information as to whether the participants are representative of the parent population, whereas this may be clear in cohort studies. In community-based or worksite cohort studies it is also possible to calculate the participation rate of the parent population. To examine weak associations suggested by cohort studies, such as that between hypercholesterolemia and stroke, it is necessary to use caution and prudence when interpreting the results of clinical trials, even those with an RCT design. The putative issues in both types of study design are summarized in **Figure 4**.

### Risk of Low Blood Cholesterol Levels

Five out of 14 studies in **Table 1** observed an inverse relationship between serum TC (or LDLC) and hemorrhagic stroke, mainly intracerebral hemorrhage.<sup>11–13,17,21</sup> In 1990, a National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Conference was held to discuss the associations between low blood cholesterol and non-coronary mortality.<sup>34</sup> The conference concluded that most of the inverse associations between cholesterol and non-coronary mortality, such as cancer, could be explained by reverse-causality such as pre-existing disease, unadjusted confounding factors, and socio-economic status. However, this report recommended that further studies should be undertaken on causal mechanisms linking low TC and hemorrhagic stroke. Several hypotheses have been proposed to explain the inverse association between cholesterol and intracerebral hemorrhage.<sup>35</sup> First, low blood cholesterol may induce angionecrosis, possibly in association with hypertension; however, experimental evidence of this effect is limited. Second, low blood cholesterol may reflect poor nutritional status, which is known to be related to death after onset of stroke, but not to onset *per se*. The inverse association between cholesterol and hemorrhagic stroke is most commonly observed when stroke mortality is the endpoint in cohort studies. Third, there may be some residual confounding factors. In the majority of clinical trials on statin therapy, it is very rare for an increase in intracerebral hemorrhage to be observed during trials. However, in the SPARCL study that used stroke as the primary endpoint, hemorrhagic stroke was more frequently observed in patients treated with statins, especially in those with a past history of hemorrhagic stroke or hypertension.<sup>30</sup> Further research is needed in various fields of medical science to validate these hypotheses and also to explain the findings of the SPARCL study.

The Hisayama study<sup>15</sup> and probably one other study<sup>21</sup> showed an inverse relationship between blood cholesterol and cardioembolic cerebral infarction. We are unaware of any known mechanisms to explain this relationship. One plausible explanation is that low blood cholesterol alone

or low dietary magnesium in combination with low blood cholesterol may increase the risk of atrial fibrillation,<sup>36,37</sup> the main risk factor for cardioembolic infarction. However, there is little evidence to support this possibility at the present time.

### Conclusions and Directions for Future Research

There have been few cohort studies on the relationship between serum cholesterol levels and cardiovascular disease in Japan. One reason for this is the low incidence in Japan of CAD, which is associated strongly with hypercholesterolemia. As described in this article, the association between hypercholesterolemia and cerebral infarction is weak, making it difficult to perform epidemiologic studies due to the need for large sample sizes to achieve sufficient statistical power.

Furthermore, there are some residual issues to be clarified in the cohort studies in Japan. Some cohort studies in Japan have shown an inverse relationship between HDLC and cerebral infarction or stroke.<sup>38,39</sup> The Suita study showed a positive relationship between serum triglycerides (TG) and cerebral infarction.<sup>40</sup> However, none of these studies showed any association between TC (LDLC) and the risk of cerebral infarction. From the viewpoint of the “lipid hypothesis,” it is difficult to understand these findings. Because both HDLC and TG are strongly associated with metabolic syndrome and visceral fat accumulation, participants of cohort studies with abnormalities in these lipids may be affected by the new onset of hypertension during follow-up, which may be related to the incidence of stroke.<sup>41</sup> However, most cohort studies did not evaluate the longitudinal trend for each risk factor after the baseline survey. Accordingly, we need further research to address this concern.

The atherogenic effect of hypercholesterolemia is well established and is based on evidence from numerous epidemiological, pathological, and biological studies. Furthermore, the proportion of atherothrombotic cerebral infarctions may have recently increased in Japan, because this subtype currently accounts for approximately one third of cerebral infarctions in the Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS).<sup>42</sup> We should formulate a confirmed strategy for lipid management to prevent cerebral infarction. Toward this end, further long-term, prospective research needs to be undertaken to clarify the effect of blood cholesterol levels on stroke.

### Acknowledgments

This research was supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Health and Labor Sciences Research Grants, Japan (Comprehensive Research on Cardiovascular and Life-Style Related Diseases: H23-Junkankitou [Seishuu]-Ippan-005).

## References

1. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-existing cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1700–1707. [Medline] [CrossRef]
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM: SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**: 987–1003. [Medline] [CrossRef]
3. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M: Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007; **14**: 267–277. [Medline] [CrossRef]
4. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, Kiyama M, Okada T, Imano H, Ohira T, Sato S, Yamagishi K, Iso H: Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011; **18**: 454–463. [Medline] [CrossRef]
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. [Medline] [CrossRef]
6. 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. [Medline] [CrossRef]
7. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T: Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008; **118**: 2702–2709. [Medline] [CrossRef]
8. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; **89**: 2533–2539. [Medline]
9. Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H: A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997; **28**: 45–52. [Medline] [CrossRef]
10. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000; **31**: 2616–2622. [Medline] [CrossRef]
11. Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: Nippon Data80 Research Group: What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003; **253**: 169–180. [Medline] [CrossRef]
12. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; **190**: 216–223. [Medline] [CrossRef]
13. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A, JACC Study Group: Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 2007; **194**: 415–420. [Medline] [CrossRef]
14. 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. [Medline] [CrossRef]
15. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009; **40**: 382–388. [Medline] [CrossRef]
16. Ishikawa S, Matsumoto M, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Tsutsumi A, Kajii E, Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group: Risk charts illustrating the 10-year risk of stroke among residents of Japanese rural communities: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol* 2009; **19**: 101–106. [Medline] [CrossRef]
17. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y, Ohta H: Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; **119**: 2136–2145. [Medline] [CrossRef]
18. Li Q, Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H: Occupational class and incidence rates of cardiovascular events in middle aged men in Japan. *Ind Health* 2010; **48**: 324–330. [Medline] [CrossRef]
19. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y, Ando T, Ueshima H, 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. [Medline] [CrossRef]
20. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011; **21**: 67–74. [Medline] [CrossRef]
21. Tsuji H: Low serum cholesterol level and increased ischemic stroke mortality. *Arch Intern Med* 2011; **171**: 1121–1123. [Medline] [CrossRef]
22. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; **320**: 904–910. [Medline] [CrossRef]
23. Lindenström E, Boysen G, Nyboe J: Influence of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994; **309**: 11–15. [Medline] [CrossRef]
24. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM: Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007; **68**: 556–562. [Medline] [CrossRef]
25. Prospective Studies Collaboration: Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R: 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. [Medline] [CrossRef]
26. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D: Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1769–1781. [Medline] [CrossRef]
27. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB: Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; **39**: 497–502. [Medline] [CrossRef]
28. Sasaki J, Arakawa K, Iwashita M, Matsushita Y, Kono S, Kyushu

- Lipid Intervention Study (KLIS) Group: Reduction in serum total cholesterol and risks of coronary events and cerebral infarction in Japanese men: the Kyushu Lipid Intervention Study. *Circ J* 2003; **67**: 473–478. [Medline] [CrossRef]
29. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y, MEGA Study Group: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**: 1155–1163. [Medline] [CrossRef]
  30. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; **355**: 549–559. [Medline] [CrossRef]
  31. Uchiyama S, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, Nakamura H, MEGA Study Group: Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia: analysis of data from the MEGA Study, a large randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2009; **284**: 72–76. [Medline] [CrossRef]
  32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; **376**: 1670–1681. [Medline]
  33. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, Strony J, Musliner TA, McCabe CH, Veltri E, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators: Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; **156**: 826–832. [Medline] [CrossRef]
  34. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B, Rossouw J, Shekelle R, Yusuf S: for Participants in the Conference on Low Cholesterol: Mortality Associations: Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; **86**: 1046–1060. [Medline]
  35. Okamura T: Low blood cholesterol and intraparenchymal hemorrhage in cohort studies. *J Atheroscler Thromb* 2010; **17**: 312–314. [Medline] [CrossRef]
  36. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; **96**: 2455–2461. [Medline]
  37. Nielsen FH, Milne DB, Klevay LM, Gallagher S, Johnson L: Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2007; **26**: 121–132. [Medline]
  38. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, Kagamimori S, Nakagawa H: High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: The Oyabe Study. *Stroke* 2003; **34**: 863–839. [Medline] [CrossRef]
  39. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA90 Research Group: 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**: 143–150. [Medline] [CrossRef]
  40. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A: Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis* 2010; **209**: 290–294. [Medline] [CrossRef]
  41. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Lakka TA, Laukkanen JA, Salonen JT: Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middle-aged men. *Eur Heart J* 2008; **29**: 2561–2568. [Medline] [CrossRef]
  42. Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S: Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan standard stroke registry study. *Cerebrovasc Dis* 2007; **24**: 289–295. [Medline] [CrossRef]

## ④ EPOCH-JAPAN

村上義孝 滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門准教授  
岡村智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授  
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

### KEYWORDS

「メタアナリシス」「健診項目」「喫煙」「血圧」

### Summary

わが国における健診項目のエビデンス創出を目的とし、2005年度にEPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan) がスタートした。13のコホート研究が参加し、対象者総計188,321人のわが国の代表的な統合データが完成した。すでに血圧、喫煙の死亡

影響に関する研究成果が報告され、高血圧治療ガイドラインや健康日本21 (第二次) など、臨床・公衆衛生分野で貢献している。今後はコレステロール、eGFRに関する成果発信、データベース更新・拡充の予定であり、一層の発展が期待される。

### I はじめに

コンピュータの技術革新の結果、大規模データベース構築・運用が現実的なものとなった現在、わが国の疫学分野においても、大規模データベースを用いたメタアナリシスが企画・実施されている。本稿では日本を代表する疫学研究のメタアナリシスの一つであるEPOCH-JAPANについて、その成立経緯、内容、研究成果の紹介を行うとともに、今後の課題についても触れる。

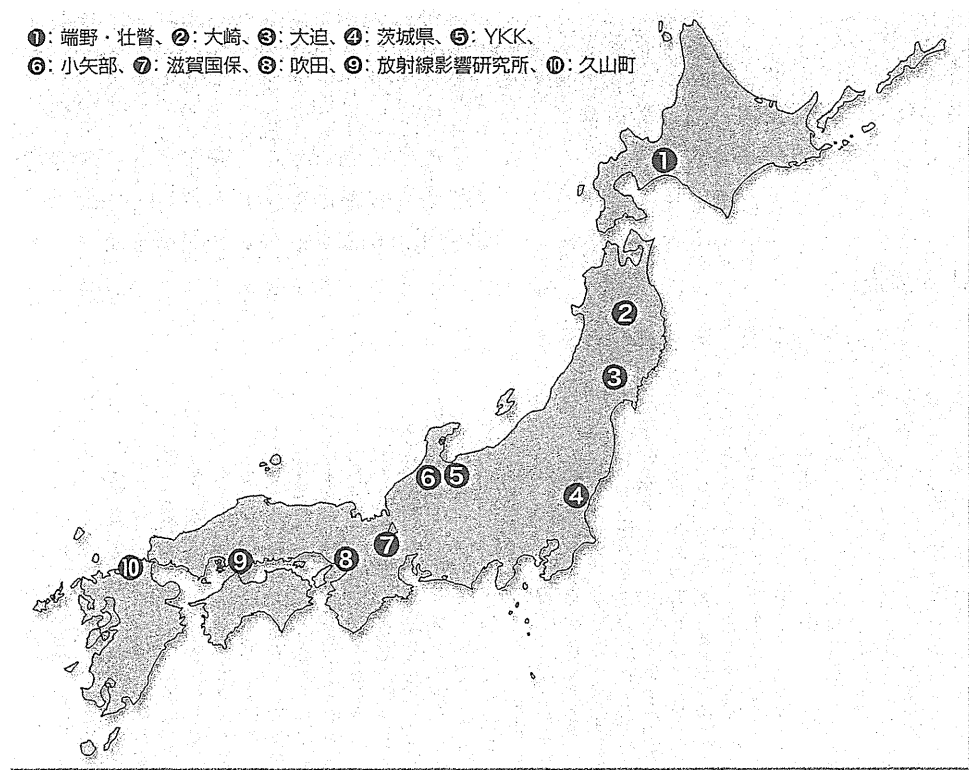
### II EPOCH-JAPAN成立の背景

近年のわが国における生活習慣の欧米化に伴い、糖尿病に代表される生活習慣病が国民全体に広まりつつある。この増大する生活習慣病に

対処すべく厚生労働省では、従来のプロセス (過程) 重視の保健指導+個別疾患の早期発見・早期治療を目指した健康診断から、結果を出す健康指導+内臓脂肪型肥満に着目した早期介入・行動変容を目指す健康診断へと、その公衆衛生施策をシフトさせた。これが2008年4月に導入された特定健診・特定保健指導である。これら健診制度の改革では科学的根拠 (エビデンス) に基づいた健診・保健指導の必要性が声高に叫ばれるとともに、各健診項目のエビデンス集積が焦眉の課題となった。公衆衛生分野におけるエビデンスへの熱望・健常集団における臨床基準の要請が後押しする形で、わが国における健診項目のエビデンス創出を目的とした研究班、EPOCH-JAPANが2005年度に誕生した。

図1 EPOCH-JAPAN地域コホートの地域分布

- ①: 端野・壮瞥、②: 大崎、③: 大迫、④: 茨城県、⑤: YKK、  
 ⑥: 小矢部、⑦: 滋賀国保、⑧: 吹田、⑨: 放射線影響研究所、⑩: 久山町



図に示されていない全国規模のコホート研究としてJACC、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90の3コホートが存在する。

### Ⅲ EPOCH-JAPAN

EPOCH-JAPANとはEvidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japanという共同研究プロジェクト名の略称であり、コホート研究データを個人レベルで統合・解析することを目的としたメタアナリシスである。なおこのようなメタアナリシスは、通常の文献サーチを主としたメタアナリシスと区別する目的でpooled analysisまたはmeta-analysis with individual participants data<sup>1)</sup>ともよばれることもある。上記の誕生の経緯に示すように本プロジェクトは、2005～2007年度厚生労働科学研究費補助金「疾病予防サービスに関わるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究（主任研究者：上島弘嗣〔滋

賀医科大学〕〕として始まり、2008～2010年度「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（主任研究者：上島弘嗣〔滋賀医科大学〕）を経て、現在は同省研究補助金「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（主任研究者：岡村智教〔慶應義塾大学〕）」に継承されている。本共同研究プロジェクトの基盤は各コホートの研究者がもつ個人単位のデータであり、長年にわたる各グループの真摯な研究活動および地域実践から得られた財産でもある。この貴重なデータをわが国のエビデンス創出という大義のもと、中央事務局に集積し統合データベースを構築、研究者が共同して成果を発信するという精神は、プロジェクト開始



当初より一貫している。なおデータは個人情報を含まない形で収集されており、本プロジェクトにかかわるデータ管理・統合の全作業は滋賀医科大学公衆衛生学部門において、個人情報保護管理規程に従い実施されている。

EPOCH-JAPANを構成するコホート研究について、各コホートの所在地を図1に示した。本プロジェクトを進めるにあたりコホート研究の選定基準を、①基本健康診査の検査項目を有する、②10年前後の追跡期間、③対象者数が1,000人以上の3点とし、中央事務局において選定作業を実施した。その結果、北は北海道の端野・壮瞥研究、南は九州の久山町研究に至る10の地域コホート、JACC study、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90の3つの全国規模のコホートの計13コホートが選ばれた。総死亡をエンドポイントにもつ総対象者数は13コホート188,321人であり、循環器死亡をエンドポイントにもつ総対象者数は90,528人である。なお2011年度からは大阪・秋田コホート研究も加わり、日本全国を対象とした本データベースのさらなる拡充が期待される。

EPOCH-JAPANのデータベースにおける調査項目は、地域住民の健康診査で収集される項目が主である。調査項目として調査時年齢、身長、体重、血圧(収縮期、拡張期)、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、肝機能(GOT、GPT、 $\gamma$ GPT)、血糖、尿検査(蛋白、尿糖、尿潜血)、クレアチニン、尿酸、既往症(循環器疾患、がん)、喫煙情報、飲酒情報などが挙げられ、一部コホートには、HbA1c、薬剤服用情報(高血圧、脂質異常症、糖尿病)などの検査項目が存在する。エンドポイントは死亡を扱っており、総死亡、循環器疾患死亡のほか、冠状動脈疾患死亡、脳卒中死亡(脳梗塞、脳出血)を対象としている。現在、がんのエンドポ

イントは全がん死亡のみであるが、今後のデータベース拡充での部位別分類の検討が予定されている。

#### IV EPOCH-JAPANにおける研究成果

EPOCH-JAPANは複数の研究グループから成り立つ共同研究であり、その成果は5つのライティンググループと小グループが解析・論文作成を進めている。ここでは公表された研究成果を紹介する。

##### 1. 18万人の日本人集団における血圧と総死亡との関連<sup>2)</sup>(総死亡データベースより)

###### 1) 目的

高血圧は循環器疾患死亡の主要な要因であり、総死亡にも多大な影響を及ぼす。この高血圧を予防することによって回避可能となる死亡は、人口寄与危険割合(population attributable fraction; PAF)で示される。われわれは日本における13コホートの統合研究(メタアナリシス)のデータベースを用い、高血圧と総死亡との関連について性・年齢階級別に詳細な検討を実施した。

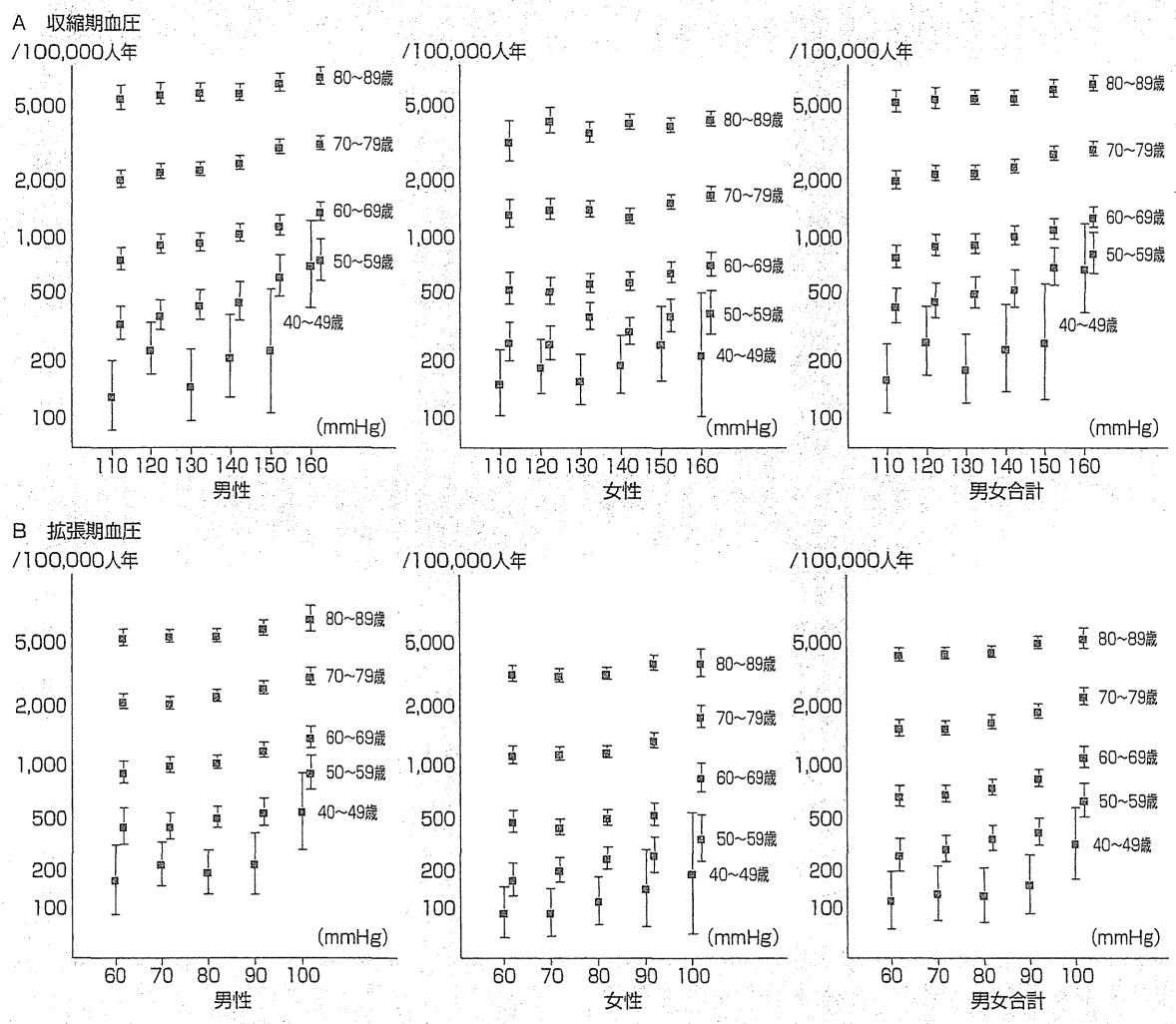
###### 2) 方法

総死亡率、死亡率比の推定にはポアソン回帰モデルが使用された。血圧カテゴリについては、米国高血圧合同委員会第7次報告(JNC7)に基づいたカテゴリおよび連続量(10mmHg上昇)にて検討した。モデルに含める交絡因子としてbody mass index(BMI)、喫煙、飲酒とコホートが含められた。高血圧のインパクトは人口寄与危険度によって測定された。循環器疾患既往がある対象者を除外した後、176,389人の解析を実施した。

###### 3) 結果

交絡因子を調整した死亡率を性・年齢階級別に示したものを図2に示す。血圧の総死亡率に

図2 血圧カテゴリと総死亡との関連



(文献2より引用)

対する影響は血圧値の上昇とともに大きくなり、その上昇傾向は40歳代、50歳代の男女で顕著であった。この傾向はハザード比も同様であり、壮年期男性におけるハザード比(単位: 10mmHg上昇あたり)は40歳代で収縮期血圧1.37(95%信頼区間: 1.15-1.62)/拡張期血圧1.46(1.05-2.03)のほうで、老年男性80歳代のハザード比: 収縮期血圧1.09(1.05-1.13)/拡張期血圧1.12(1.03-1.22)よりも顕著であった。高血圧の人口寄与危険度は、JNC7分類の正常血圧群を参

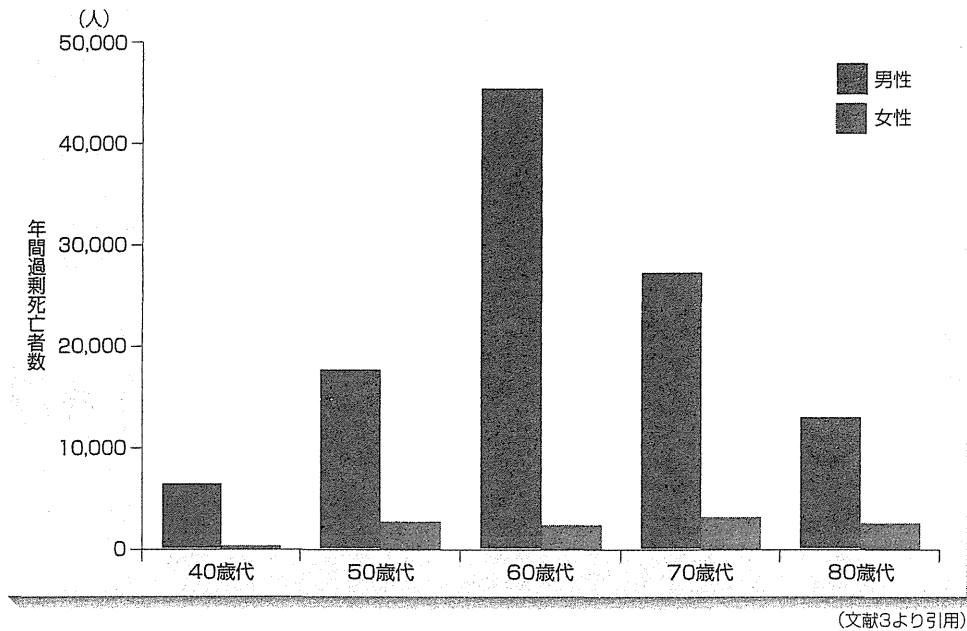
照水準とすると20%程度、正常群に前高血圧群を加えた群を参照群としても10%と大きな値を示した。

4) 結論

日本人において高血圧は総死亡リスクを上昇させ、この傾向は若年集団で高かった。

2. 喫煙による人口寄与危険割合とその過剰死亡者数 - 18万人の日本人集団のコホート統合分析から -<sup>3)</sup>(総死亡データベースより)

図3 性・年齢階級別にみた年間過剰死亡者数



1) 目的

性・年齢階級別の喫煙による人口寄与危険割合 (population attributable fraction ; PAF) と早期死亡者数について、13コホートの統合データベースを用い、解析した。

2) 方法

日本における13コホート研究の個人レベルのデータを統合した解析を実施した。ポアソン回帰モデルを用い、性・年齢階級別のハザード比を推定するとともに、喫煙の寄与を示す総死亡のPAFと年間の早期死亡者数を推定した。

3) 結果

喫煙の寄与を示す全体のPAFは男性24.6%、女性6.0%であった。日本における喫煙が寄与した年間早期死亡者数の推定値は121,854人 (男性: 109,998人、女性: 11,856人) であった。年齢階級別PAFは、男性では60~69歳で大きく (47.7%)、女性では50~59歳で大きかった (12.2%)。70~79歳、80~89歳の高齢群のPAFは男性では各々15.4%、8.0%、女性では3.5%、1.5%

であった (図3)。

4) 結論

日本人男性において、喫煙の寄与を示す年齢階級別PAFは他のアジア諸国から報告されたものより大きかった。

3. 年齢グループからみた、血圧カテゴリと循環器疾患死亡との関連<sup>4)</sup> (循環器死亡データベースより)

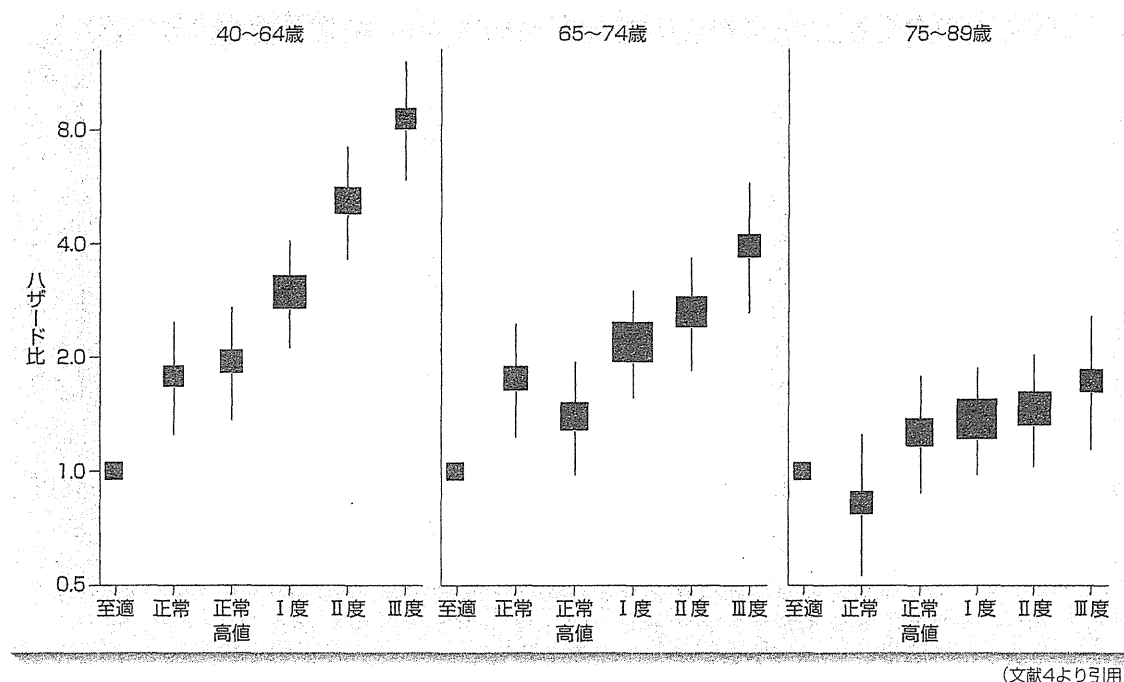
1) 目的

血圧の循環器疾患死亡に対する影響について、特に老年への影響に焦点を当て、統合データベースにより検討した。

2) 方法

循環器死亡をエンドポイントとした10コホートの統合データベースを用い、40歳以上90歳未満の67,309人を対象に検討した。年齢カテゴリは壮年期 (40歳以上65歳未満)、老年期 (65歳以上75歳未満)、後期高齢者 (75歳以上90歳未満) の3グループに分割した。血圧分類は2009年日

図4 血圧カテゴリと循環器死亡との関連



(文献4より引用)

本高血圧学会ガイドラインを使用した。解析はCoxの比例ハザードモデルを使用した。

### 3) 結果

1,944人の循環器疾患死亡が確認された。血圧分類が重症化するにつれて循環器疾患死亡が上昇するという関連は各年齢カテゴリで一貫して観察され、壮年期（40歳以上65歳未満）で特にその傾向が顕著であった（図4）。また人口寄与危険割合でも後期高齢者で23.4%、壮年期で60.3%と同様な傾向を示した。

### 4. 喫煙、コレステロール、血圧の組み合わせが及ぼす冠状動脈疾患、脳卒中への影響－10コホートの統合解析<sup>5)</sup>（循環器死亡データベースより）

#### 1) 目的

喫煙と循環器疾患死亡との関連について統合データベースにより検討するとともに、血圧、コレステロールとの組み合わせ効果と人口寄与

危険割合について検討した。

#### 2) 方法

循環器死亡をエンドポイントとした10コホートの統合データベースを用い、40歳以上90歳未満の66,592人を対象に検討した。喫煙は非喫煙、過去喫煙、現在喫煙の3カテゴリとした。効果修飾の検討では高血圧（収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上）、高コレステロール血症（血清高コレステロール240mg/dL以上）と分類し、喫煙、高血圧、高コレステロール血症の組み合わせが及ぼす効果について検討した。解析は層別Cox比例ハザードモデルにより実施（層：コホート）、年齢とBMIを調整因子とした。

#### 3) 結果

主な結果を示す。非喫煙・高血圧なしを参照水準としたときの、現在喫煙・高血圧のハザード比は冠状動脈疾患では男性2.57（95%信頼区間：1.51-4.38）、女性6.14（3.49-10.79）、脳梗塞では男性3.28（1.89-5.71）、女性1.61（0.81-3.18）であっ

た。現在喫煙・高血圧のもつ人口寄与危険割合は冠状動脈疾患では男性24.6%、女性9.6%、脳卒中で男性28.1%、女性2.0%であった。非喫煙・高コレステロール血症なしを参照水準としたときの、現在喫煙・高コレステロール血症のハザード比は冠状動脈疾患では男性4.19 (2.33-7.53)、女性3.90 (1.57-9.67)であった。現在喫煙・高コレステロール血症のもつ人口寄与危険割合は冠状動脈疾患では男性6.3%、女性2.2%であった。

#### 4) 結論

高血圧を有する喫煙者の冠状動脈疾患死亡および脳梗塞死亡のリスク、高コレステロール血症を有する喫煙者の冠状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管理を視野に入れた包括的な循環器疾患の予防対策の必要性が示唆された。

### V EPOCH-JAPANのこれから

これまで7年間にわたるEPOCH-JAPANの成果として、実際に大規模データベースを構築し、そのなかで日本発のエビデンスを創出し、それを社会に発信・還元できたことは大きい。日本高血圧学会発行の高血圧治療ガイドライン

2009<sup>6)</sup>に本稿図2に示したグラフが採用されているのは、その顕著な例である。当ガイドラインにおいては、若年者から高齢者に至る血圧値が高いほど総死亡率が高くなることを詳細に示した、わが国の貴重な資料として活用されている。公衆衛生分野における活用事例として、喫煙による人口寄与危険割合とその過剰死亡者数を示した論文成果が、次期国民健康づくり運動プラン(健康日本21(第二次))の報告書に掲載される予定である。また本班から危険因子レベル別の循環器病死亡率の値についても提供しており、循環器分野の目標策定における重要な資料となっている。ここに臨床医学、公衆衛生における2つの活用事例を紹介したが、喫煙、高血圧にとどまらず、コレステロール、eGFR(慢性腎疾患;CKD)についても論文作成が進んでおり、これからも本プロジェクトから日本発のエビデンス創出・発信が精力的に進むことが期待される。現在、本プロジェクトも3期目に入り、参加コホートのデータ更新と新しく参加するコホートからのデータ提供により、データベースが200万人年から約300万人年になる予定であり、一層の発展が期待される。

#### 文献

- 1) Woodward M. Epidemiology. Study Design and Data Analysis. 2nd ed. Chapman and Hall/CRC. 2005. p673-724.
- 2) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. Hypertension 2008; 51: 1483-91.
- 3) Murakami Y, Miura K, Okamura T, Ueshima H; EPOCH-JAPAN Research Group. Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking: a pooled analysis of 180,000 Japanese. Prev Med 2011; 52: 60-5.
- 4) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, Murakami Y, Nagasawa S, Ueshima H, et al.; the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease by age groups in Japanese men and women. Hypertension research (in press).
- 5) Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, Murakami Y, Irie F, Ueshima H, et al. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. Cerebrovasc Dis 2012; 33: 480-91.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 編. 高血圧の疫学. 高血圧治療ガイドライン2009. 東京: ライフサイエンス出版; 2009. p1-7.

# わが国における循環器疾患予防のための大規模統合コホート研究とその成果

岡村智教

慶應義塾大学衛生学公衆衛生学

## ◎ はじめに

早期発見・早期治療が有効な癌の予防対策と異なり、冠動脈疾患などの循環器疾患の予防対策は病気の発見ではなく危険因子の管理が主体となる。したがって、冠動脈疾患や脳卒中の発症要因である危険因子をスクリーニングして、その治療(生活習慣の改善を含む)を行うことが予防の基本戦略となる。危険因子と疾患の因果関係の確認や関連の強さの検証にはコホート研究が必要であり、本邦でも久山町研究<sup>1)</sup>、NIPPON DATA<sup>2)</sup>、CIRCS研究<sup>3)</sup>など地域住民を長期間追跡した優れたコホート研究が多数存在している。しかしながら、個々のコホート研究としてはサンプルサイズが十分でない場合もあり、研究仮説によっては検証困難な状況も存在している。

## ◎ 大規模統合コホート研究の必要性

通常、危険因子と循環器疾患の関連は性別や年代で一様ではなく、集団全体に対する各危険因子の重みも異なっており、診療指針に直結した結果を得るためにはこれらで層別化した解析が望まれる。しかしながら、一般的な規模のコホート研究でこのような層別化を行うと各層のイベント数が激減し、信頼性の高い解析結果を得ることができなくなる。10万人規模のコホート研究(JACC研究<sup>4)</sup>、JPHC研究<sup>5)</sup>)も存在しているが、これらはもともと癌予防を目的とした栄養疫学のコホート研究であり、それぞれ検査所見としての危険因子情報を有するのは対象者の3割程度である。今後、さらに大規模なコホート研究が

出現する可能性もあるが、新規立ち上げには膨大な予算を必要とするうえ、研究成果が得られるのは何年か先になる。

そのような中で既存のコホート研究のメタアナリシスは有用な代替手段となるが、一般的なメタアナリシスの場合、研究ごとにカットオフ値が異なっていたり、調整変数がまちまちであったりなどの問題点がある。それを避けるためには解析結果ではなく、個人ベースのデータを集めてそれを解析する研究手法が有用である。このような複数のコホート研究のデータを統合した研究としては、イギリスのProspective Studies Collaboration(PSC)<sup>6)</sup>、オーストラリアのAsia Pacific Cohort Studies Collaboration(APCSC)<sup>7)</sup>などが知られている。両方とも日本のコホート研究のデータを一部含むものの、解析結果は集団全体またはアジア人と欧米人に分けたものが主体であり、その結果をそのまま日本人に適用するのは困難である。そこで、本邦独自の大規模統合コホート研究が必要とされてきた。

## ◎ EPOCH-JAPANについて

EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research)は、2005年に厚生労働科学研究(疾病予防サービスにかかわるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究：研究代表者 上島弘嗣)として開始され、現在も厚生労働科学研究(H24-循環器等(生習)-一般-005、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：研究代表者 岡村智教)として進行中である。当初，本研究に参加したコホートは13であり，平均追跡期間は10.5年，追跡人年は約200万人年であった。図1に各コホートの所在地と対象者数を示した。また，本研究の派生研究として滋賀県全市町を対象として健診所見と医療費の関連に関する後ろ向き前向きコホート研究も実施されている。

このような研究の場合，変数については最大公約数を取るような緩やかな統合を行うのが原則である。しかしながら，各コホートで変数の定義や危険因子の診断基準などが微妙に異なっていたため，科学的な妥当性を保ちながら共通の変数を作成する作業には膨大な手間がかかった。現在，いくつかの新しいコホート研究がさらに統合されつつあり，また当初から入っている13コホートのうち12コホートについては5年程度追跡期間を延長したデータを入手し，今年度中には300万人年のデータセットの解析が可能となる。これを用いて個人のリスクと集団のリスクを性別，年代別に詳細に分析できる。また，複数の危険因子の組み合わせについても詳細な評価が可能となった。

## ● EPOCH-JAPANの研究成果から

本研究の最初の論文として日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009に引用されている血圧と総死亡の関連がある<sup>8)</sup>。これはデータ欠損のない男性70,556人，女性117,583人のデータを用いており，平均追跡期間は9.8年，ポワソン回帰で喫煙，飲酒，BMIを調整した総死亡率を性別，年代別に求めた(図2)。これにより血圧値が高いほど，若年者から高齢者にいたるまで，男性でも女性でも総死亡率が高くなること，相対リスクの上昇度は若年者で大きい，絶対リスクは年齢と性別に大きく依存することが示された。また喫煙と総死亡に関しても血圧とほぼ同様の関連を示し<sup>9)</sup>，性別にかかわらず若年者から高齢者にいたるまで非喫煙，過去喫煙，現在喫煙の順に総死亡率が高くなっていき，相対リスクの上昇度はやはり若年者ほど大きかった。また，この研究で，わが

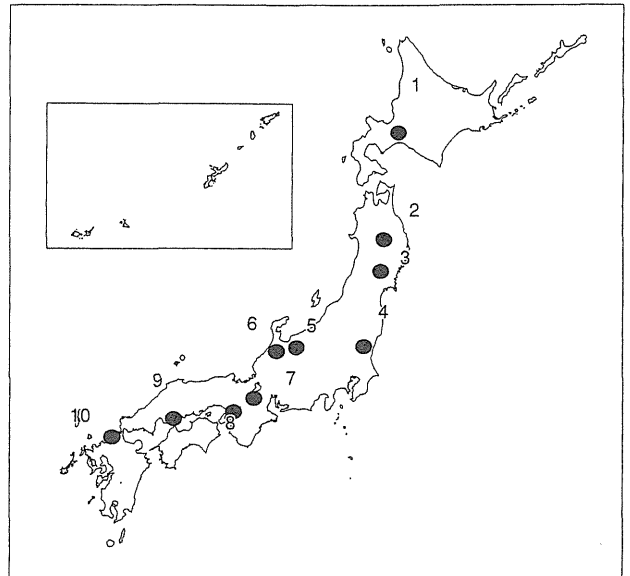


図1 EPOCH-JAPANの参加コホートの所在地

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

1：端野・壮瞥，2：大迫，3：大崎，4：茨城県，5：YKK，6：小矢部，7：滋賀国保，8：吹田，9：放影研コホート，10：久山。ほか，以下の全国規模のコホート研究3つが含まれる。

(NIPPON DATA80，NIPPON DATA90，JACC study)

総死亡データベース：188,321人

循環器死亡データベース：90,528人

国の喫煙による過剰死亡数は男性で11万人，女性で12,000人と推計された。

総死亡ではなく循環器疾患死亡をエンドポイントにした研究も報告されている。収縮期および拡張期血圧値で定義された血圧カテゴリーは診療ガイドラインなどで広く使われているが，これがすべての年代に同じようにあてはまるかどうかについてはエビデンスが乏しい。そこでEPOCH-JAPANの循環器疾患既往のない40～89歳の男女約7万人を，壮年期(40～64歳)，前期高齢期(65～74歳)，後期高齢期(75～89歳)に分けて，ベースラインの血圧値で，至適，正常・非至適，正常高値，I度，II度，III度の6群に分類した<sup>10)</sup>。平均追跡期間は10.2年でこの間に1,944例の循環器疾患死亡が観察され，年齢階級にかかわ

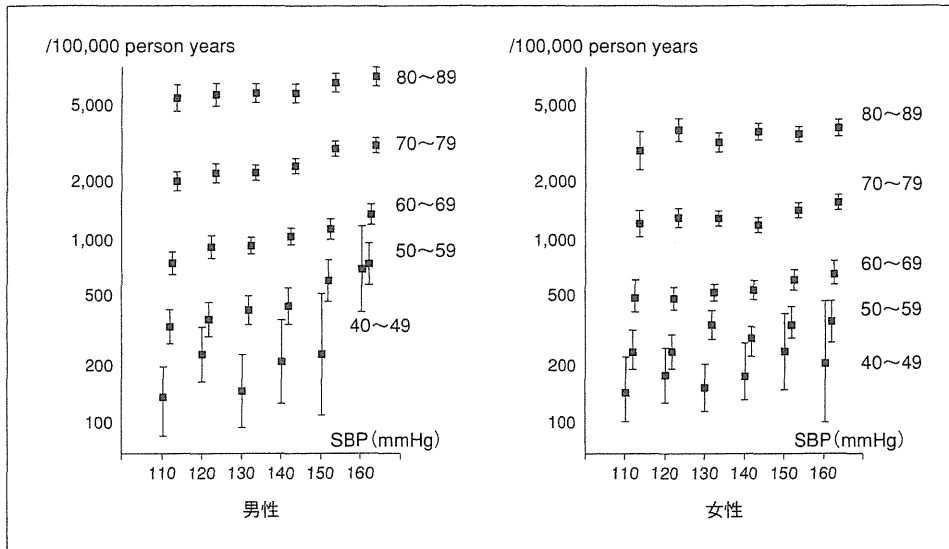


図2 収縮期血圧値と総死亡率の関連  
 男性：n = 70,558，女性 = 117,583，  
 平均追跡期間 = 9.8年  
 調整因子：コホート，BMI，喫煙，  
 飲酒

(文献8より改変引用)

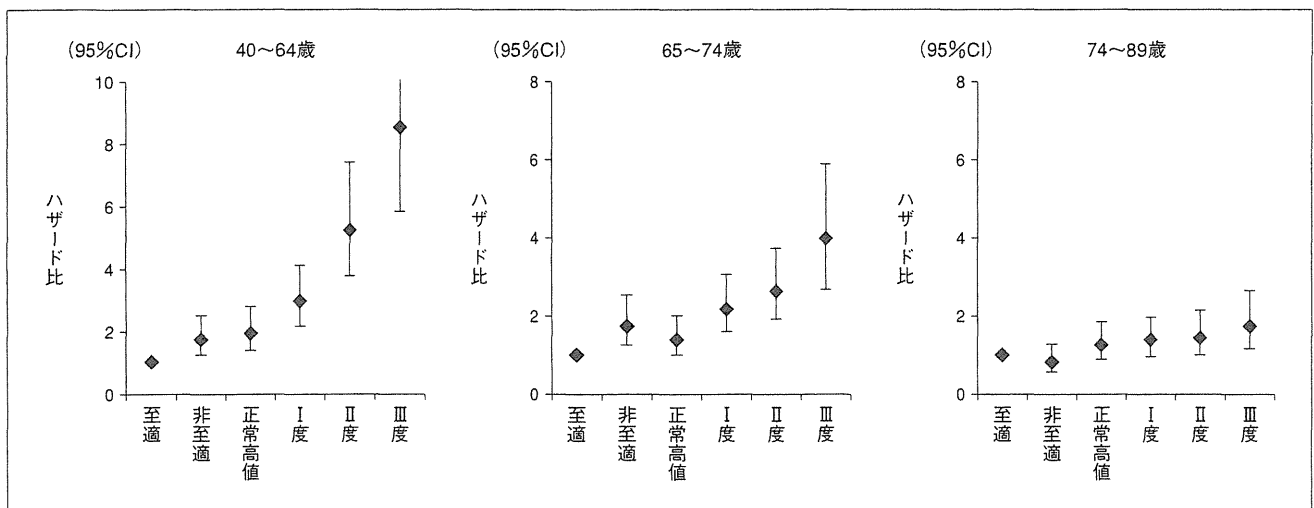


図3 年齢階級別にみた血圧区分と循環器疾患死亡リスク

調整因子：性別，年齢，コホート，BMI，総コレステロール，喫煙，飲酒

(文献10より改変引用)

らず血圧カテゴリーと循環器疾患の間に正の関連を認めた(図3)。これにより血圧を低く保つことが高齢社会においても循環器疾患の重要な1次予防対策であることが示唆された。

一方、喫煙は循環器疾患の危険因子であるが、喫煙者がほかの危険因子をあわせ持つことは珍しくなく、その点を考慮したりリスク評価も必要である。そこで同じくEPOCH-JAPANの40~89歳の男女約7万

人のデータを用いて、高血圧および高コレステロール血症の有無を考慮して、喫煙による循環器疾患死亡のハザード比と人口寄与危険割合を算出した<sup>11)</sup>。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循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、男女とも約3倍であり、現在喫煙または高血圧のいずれか1つだけを有する者よりもリスクが高かった(図4)。一方、正脂血症かつ非喫煙者を基準にした高コレス



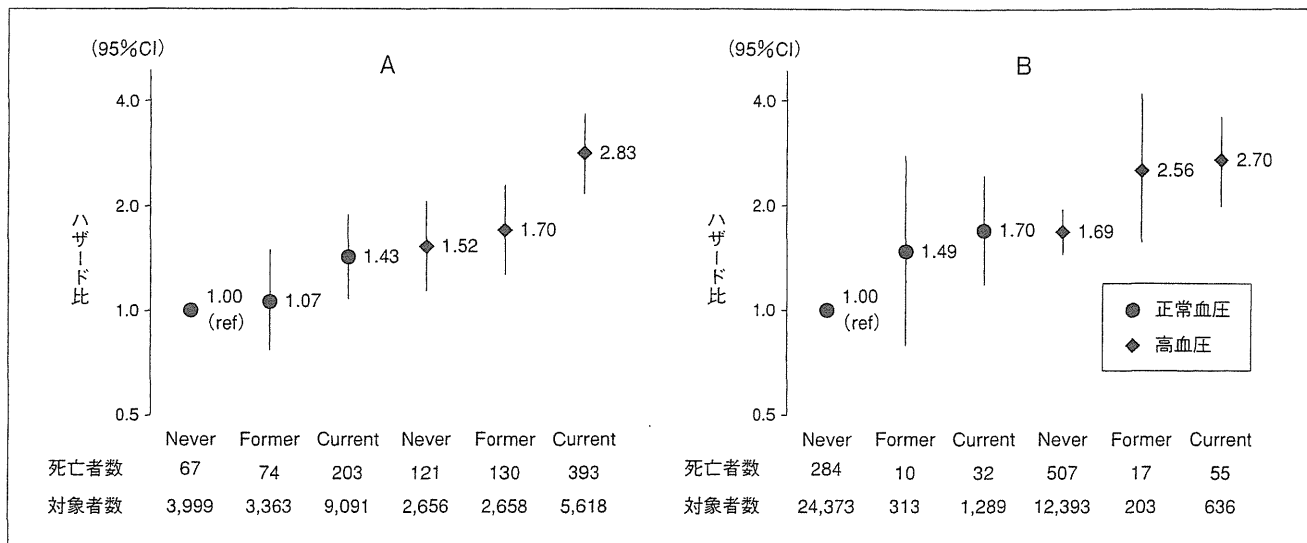


図4 高血圧の有無を考慮した喫煙習慣と循環器疾患死亡リスク

A: 男性, B: 女性

喫煙状況: Never; 非喫煙者, Former; 禁煙者, Current; 現在喫煙者

調整変数: 年齢, BMI, 総コレステロール, コホート

高血圧: 収縮血圧 $\geq$ 140mmHg and/or 拡張期血圧 $\geq$ 90mmHgで定義

(文献11より改変引用)

テロール血症の現在喫煙者の循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比は、男女とも約2倍であり、現在喫煙、または高コレステロール血症のいずれか1つだけを有する者よりも循環器疾患死亡のリスクが高かった。特に男性では現在喫煙と高血圧の合併による人口寄与危険割合は、冠動脈疾患死亡の24.6%、脳梗塞死亡の28.1%を占めており、優先的な予防介入が必要な集団と考えられた。

### EPOCH-JAPANの行政施策への貢献

臨床医学と同様に国民の健康づくり施策も科学的なエビデンスに基づいて行われるべきであるが、施策決定に使いやすい形で研究成果が公表されているわけではない。例えば健康日本21に引き続いて策定中の厚生労働省の次期国民健康づくり運動では、血圧の低下や喫煙率の減少などにより循環器疾患の年齢調整死亡率を減少させるという目標が組み込まれている。国民の血圧値の低下効果を推計するためには集団全体の血圧分布を正規分布と仮定し、その頂

点がシフトしたという仮定をたてる必要がある。また全集団をまとめて解析するのではなく、性別、年代別に推計してその結果を集約することが望ましい。このような推定に必要な多くの情報は既存の統計資料から入手可能であるが、危険因子の層ごと(例えば性別、年代別、血圧レベル別)の循環器疾患死亡率はコホート研究からしか入手できない。このような目的のためにはなるべく大きなサンプルサイズでかつ地域的な偏りがないコホート研究が必要であり、EPOCH-JAPANはその条件を満たしている。

表にEPOCH-JAPANの性、年齢階級、血圧区分別の脳卒中死亡率を用いて、国民の収縮期血圧の平均値を4mmHg低下させた場合の脳卒中死亡率を計算した結果を示す。ここではコホート研究と実際の日本人集団の死亡率の差を、標準化死亡比に準じた方法で修正している。これにより収縮期血圧の平均値が性別、年齢別の各層で4mmHg低下すると、日本人の脳卒中死亡者数は男性で約6,000人、女性で約3,000人減少し、死亡率はそれぞれ8.8%、5.8%減ると推計

表 国民の収縮期血圧平均値を 4 mmHg低下させた場合の脳卒中死亡率

		40, 50歳代	60歳代	70, 80歳代	全体
SBPの低下(mmHg)	男性	4	4	4	
	女性	4	4	4	
減少が期待される 脳卒中死亡数(人)	男性	774	743	4,513	6,030
	女性	384	373	2,508	3,266
日本人集団の年間 脳卒中死亡数(人)	男性	5,349	8,483	54,952	68,784
	女性	2,322	3,793	49,967	56,081
期待脳卒中死亡 減少割合(%)	男性	14.5	8.8	8.2	8.8
	女性	16.6	9.8	5.0	5.8

性・年齢階級・血圧区分別の脳卒中死亡率(EPOCH-JAPAN), 血圧低下前の年齢階級別の収縮期血圧の平均値と標準偏差(平成20年国民健康・栄養調査), 性・年齢階級別人口(平成22年国勢調査抽出速報集計結果), 性・年齢階級別循環器疾患死亡率(平成21年人口動態統計)を用いて算出。

された。実際の次期国民健康づくり運動でも EPOCH-JAPANの解析結果が使われており、このような行政貢献も本研究の大きな役割と考えている。

### ◎ そのほかの大規模統合コホート研究

厚生労働科学研究が母体の EPOCH-JAPANと異なり、民間の研究基金によって2000年から先駆的に開始された大規模統合研究が Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS)である<sup>12)</sup>。この研究はわが国の動脈硬化性疾患の発症要因を明らかにすることを主たる目的としており、これに参加するコホートは共通の間診票の導入や精度管理システムへの参加が義務づけられている。本研究の開始に先立ち研究者間の合意形成のために2日間にわたるワークショップが行われ、なぜ、わが国において大規模な個人データベースの統合研究が必要か、研究の目的とエンドポイントはなにか、標準化の方法、などについて、約50名の研究者が8つの班に分かれて討議した。この研究は基本的には標準化を達成してそこから前向きにコホート研究を行い、そのデータを統合・解析する研究(統合研究:12万人)が主体である。また参加コホートのうちJALS以前から実施されているコホート研究の個人単位のデータを統合する研究(0次統合研究:約6万人)も行われている。この研究からは日本人の動脈硬化性疾患予防のために必要な多くのエ

ビデンスが発信されている。

### ◎ おわりに

限りある保健医療資源を有効に使うためには、科学的なエビデンスに基づいた健康増進施策の実施が望まれる。EPOCH-JAPANは本邦最大の循環器疾患の疫学研究として重要なだけでなく、さまざまな厚生労働行政上の課題に迅速にエビデンスを提供することが可能であり、今後の発展が期待される。

### 文献

- 1) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al : Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama study. *Stroke* 2007 ; 38 : 2063-2069
- 2) Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, et al : What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003 ; 253 : 169-180
- 3) Imano H, Noda H, Kitamura A, et al : Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women : the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011 ; 52 : 381-386
- 4) Eguchi E, Iso H, Tanabe N, et al : Healthy lifestyle behaviours and cardiovascular mortality among Japanese men and women : the Japan collaborative cohort study. *Eur Heart J* 2012 ; 33 : 467-477
- 5) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al : High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for gen-



- eral Japanese population : the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012 ; 221 : 565-569
- 6) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 ; 360 : 1903-1913
- 7) Lawes CM, Bennett DA, Parag V, et al : Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension* 2003 ; 42 : 69-75
- 8) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al : Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants : pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1483-1491
- 9) Murakami Y, Miura K, Okamura T, Ueshima H : Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking : a pooled analysis of 180,000 Japanese. *Prev Med* 2011 ; 52 : 60-65
- 10) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al : Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease by age groups in Japanese men and women. *Hypertens Res* (in press)
- 11) Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, et al : Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke : pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2012 ; 33 : 480-491
- 12) Tanabe N, Iso H, Okada K, et al : Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC -. *Circ J* 2010 ; 74 : 1346-1356



ELSEVIER

## Preventive Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ypmed](http://www.elsevier.com/locate/ypmed)

## Smoking cessation and COPD mortality among Japanese men and women: The JACC study<sup>☆</sup>

Yuanying Li<sup>a</sup>, Kazumasa Yamagishi<sup>b</sup>, Hiroshi Yatsuya<sup>c,d</sup>, Akiko Tamakoshi<sup>e</sup>, Hiroyasu Iso<sup>a,\*</sup>

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

<sup>b</sup> Department of Public Health Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba 305-8575, Japan

<sup>c</sup> Department of Public Health and Health Systems, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>d</sup> Department of Public Health, Fujita Health University, 1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan

<sup>e</sup> Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 21 Aza-Karimata, Oaza-Yazako, Nagakute-cho, Aichi 480-1195, Japan

## ARTICLE INFO

Available online 13 September 2012

## Keywords:

Smoking cessation

COPD

Mortality

Prospective study

Epidemiology

## ABSTRACT

**Objective.** To investigate an effect of smoking cessation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality in Asians.

**Methods.** The data was obtained from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). A total of 41465 Japanese men and 52662 Japanese women aged 40–79 years who had no history of COPD, asthma, other chronic lung diseases, cardiovascular disease or cancer were followed between 1988 and 2008.

**Results.** During median 18-year of follow-up, there were 285 (251 men and 34 women) documented deaths from COPD. Multivariable-adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals of COPD death were 4.46 (2.72–7.29) and 9.26 (4.19–20.5), respectively for current male and female smokers when compared to never smokers. Compared with current smokers, the multivariable HRs for 5–9 years and 10 years or more smoking cessation prior to baseline were 0.44 (0.22–0.87) and 0.36 (0.22–0.58) in men, respectively while the HR for never smokers was 0.30 (0.16–0.57). There were an insufficient number of COPD deaths in women to clarify this association.

**Conclusion.** Smoking cessation for ten years or more prior to enrollment reverses the excess risk of COPD mortality to a level similar to that observed among never smokers in men.

© 2012 Published by Elsevier Inc.

<sup>☆</sup> Study investigators: The present members of the JACC Study Group who co-authored this paper are: Dr. Akiko Tamakoshi (present chairperson of the study group), Hokkaido University Graduate School of Medicine; Drs. Mitsuru Mori and Fumio Sakauchi, Sapporo Medical University School of Medicine; Dr. Yutaka Motohashi, Akita University School of Medicine; Dr. Ichiro Tsuji, Tohoku University Graduate School of Medicine; Dr. Yosikazu Nakamura, Jichi Medical School; Dr. Hiroyasu Iso, Osaka University School of Medicine; Dr. Haruo Mikami, Chiba Cancer Center; Dr. Michiko Kurosawa, Juntendo University School of Medicine; Dr. Yoshiharu Hoshiyama, Yokohama Soei University; Dr. Naohito Tanabe, University of Niigata Prefecture; Dr. Koji Tamakoshi, Nagoya University Graduate School of Health Science; Dr. Kenji Wakai, Nagoya University Graduate School of Medicine; Dr. Shinkan Tokudome, National Institute of Health and Nutrition; Dr. Koji Suzuki, Fujita Health University School of Health Sciences; Dr. Shuji Hashimoto, Fujita Health University School of Medicine; Dr. Shogo Kikuchi, Aichi Medical University School of Medicine; Dr. Yasuhiko Wada, Faculty of Nutrition, University of Kochi; Dr. Takashi Kawamura, Kyoto University Center for Student Health; Dr. Yoshiyuki Watanabe, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science; Dr. Kotaro Ozasa, Radiation Effects Research Foundation; Dr. Tsuneharu Miki, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science; Dr. Chigusa Date, School of Human Science and Environment, University of Hyogo; Dr. Kiyomi Sakata, Iwate Medical University; Dr. Yoichi Kuroza wa, Tottori University Faculty of Medicine; Drs. Takesumi Yoshimura and Yoshihisa Fujino, University of Occupational and Environmental Health; Dr. Akira Shibata, Kurume University; Dr. Naoyuki Okamoto, Kanagawa Cancer Center; and Dr. Hideo Shio, Moriyama Municipal Hospital.

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

E-mail address: [iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp](mailto:iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp) (H. Iso).

## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a long-standing, crippling disease characterized by accelerated decline of lung function. The disease is commonly brought by aging and long-term tobacco smoking (Burrows et al., 1977; Fletcher and Peto, 1977). The latest report from World Health Organization described that COPD is the only major cause of deaths that has increased in recent years and that it is predicted to become the third leading cause of death worldwide by 2030, both are due to the expansion of smoking habit in developing world and increasing life expectancy (WHO report, 2008). Recent updated international guidelines define COPD as a preventable and treatable disease by smoking cessation that convincingly palliates the accelerated lung function decline (Rabe et al., 2007).

Several prospective studies have described lower COPD mortality risks in former smokers compared to continuous smokers (Carstensen et al., 1987; Doll et al., 1980, 2004; Rogot and Murray, 1980). However, they were worksite-based studies in male Caucasians (Carstensen et al., 1987; Doll et al., 2004; Rogot and Murray, 1980), except for one study conducted in women (Doll et al., 1980). Moreover, no studies have addressed whether there may be certain duration of smoking cessation