

2013/50/2A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書  
(平成 26 年 3 月)

(研究代表者)

慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学

教授 岡村 智教

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書  
(平成 26 年 3 月)

(研究代表者)

慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
教授 岡村智教

## 目次

I. はじめに	1
II. 総括研究報告書	
1. 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築：研究の進捗状況	
岡村 智教	3
2. EPOCH-JAPAN データベースによる危険因子の組み合わせによる人口寄与危険割合(PAF)の算定	
村上義孝、三浦克之、上島弘嗣	15
3. 統合データの解析結果	
1) 血圧と総コレステロールの脳血管疾患の病型別死亡のリスクに対する複合効果	
今井 潤、磯 博康ほか	29
2) Isolated low HDL と循環器疾患による死亡	
岡村 智教、上島 弘嗣ほか	34
3) 慢性腎臓病(CKD)患者において血清 HDL コレステロールが総死亡に及ぼす影響	
清原 裕、村上 義孝ほか	39
4) 慢性腎臓病（糸球体濾過料の低下および蛋白尿）の複合効果	
中川 秀昭、中村 幸志ほか	43
5) 日本動脈硬化学会における絶対リスクスコアの外的妥当性の検証	
宮本 恵宏、齋藤 重幸ほか	48
6) 血清総コレステロールとがん死亡の関連	
玉腰 暁子、上島 弘嗣ほか	53
7) Body mass index とがん死亡の関連	
玉腰 暁子、上島 弘嗣ほか	57
4. コホート研究成果	
1) 新規コホート研究の支援：鶴岡メタボロームコホート研究、神戸研究	
岡村 智教、武林 亨、東山 綾ほか	62
2) 茨城県健康研究（茨城県コホート）	
土井 幹雄、入江 ふじこ、西連地 利己ほか	70
III. 分担研究報告（個別コホート研究）	
1. JACC Study	
磯 博康、玉腰暁子	81

2. 大迫コホート	今井 潤 -----	86
3. 都市部一般住民における循環器病危険因子の検討 [吹田研究]	宮本 恵宏ほか-----	92
4. 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究	清原 裕 -----	97
5. 北海道における疫学研究	斎藤 重幸ほか-----	109
6. 大崎国保コホート研究及び大崎コホート 2006 研究の進捗状況	辻 一郎ほか -----	123
7. 富山職域コホート研究	中川 秀昭ほか -----	129
8. 放射線影響研究所成人健康調査コホート	山田 美智子-----	134
9. 岩手県北地域コホート研究	坂田 清美ほか -----	140
10. 秋田・大阪コホート研究	北村 明彦-----	152
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	163

# I. はじめに

## I. はじめに

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

統合データベースの拡充については、20 万 3980 人の 13 年以上の追跡データ (256 万 2256 人年) の統合が完了し、このデータを用いて性別、詳細な年代別、危険因子の組み合わせ別に、それぞれの循環器病に対する相対リスクや人口寄与危険割合を算出した。本研究は、前述のように厚生労働行政に直接役立つ科学的な知見を提出することも目的としているため、単に学問的に興味ある課題を追及すればよい通常の研究とは異なった役割がある。科学的探究はあくまでも日本人に不足している危険因子管理上のエビデンスを提供すること、しかも単独のコホートでは難しい事例を扱うことに専念し、課題については班員や研究協力者間のフラックな議論で決定した。また行政貢献の大きなものとしては、本研究班で解析した循環器疾患の危険因子の分布、危険因子のレベル別の循環器疾患死亡率のデータは、厚生労働省の健康日本 21 (第二次) の循環器分野の目標設定の基礎資料として用いられた。

従来は公表済み論文を元に、いわゆる古典的なメタアナリシスの手法を使って、データを統合し分析する方法がよく実施されてきた。しかしこの手法の欠点は、個人ごとのデータ収集ができないため交絡要因の検討ができないことにあった。そこで新たに生まれた手法が、本研究のように個人ごとのデータを収集してコホート研究を直接統合する方法である。これが個人単位のメタアナリシスであり、近年、このような形態の共同研究が増加しつつある。そしてこのような研究を進めるにあたって最も必要とされているのは研究者相互の信頼関係である。本研究は本邦におけるこのような研究の先駆けであり、データベース構築や継続利用の方法、オーサーシップの整理法についてもノウハウが蓄積された。

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

研究代表者 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授  
岡村 智教

平成 26 年 (2014 年) 3 月

## Ⅱ. 総括研究報告書

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

1. 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築：平成 25 年度の進捗状況

研究代表者 岡村 智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授

要旨

本研究は、先行研究から統合データベースを引き継いで、危険因子別の脳・心血管疾患の相対リスクなどを算出すると同時に、個別コホートの継続研究を推進する。昨年度までに統合データの拡充を図った結果、今年度は 14 コホートを解析可能な形式に統合したデータベース（ベースライン時の参加者数 20 万 3980 人、総観察人年：256 万 2256 人年、総死亡数 32,606 人）の使用が可能となった。今年度はこれを用いて日本人の一次予防におけるエビデンスが乏しくかつ大規模データでのみ解析可能な課題を検証した。研究班会議での議論を通じて以下の 6 つの課題を設定した。1) 降圧薬服用者と非服用者のリスクの違い、2) 他の脂質異常を伴わない低 HDL コレステロール血症のリスク、3) 喫煙と慢性腎臓病 (CKD) の複合リスク、4) 脂質異常症と CKD の複合リスク、5) 血圧と脂質異常の複合リスク、6) 本研究を外部集団として用いた既存の診療ガイドラインの検証、である。実際の作業は、課題ごとに研究分担者からリーダーを選出し、その下に所属機関を問わず集まった研究協力者等で構成された解析チームが実施した。その結果、1) 非服薬者では血圧の上昇に伴い循環器疾患のリスクが直線的に上昇するが、服薬群の脳卒中では直線的なリスク上昇が観察されないこと、2) 冠動脈疾患のリスクを上昇させるのは他の脂質異常を伴った低 HDL コレステロール血症だけであること、3) 男性では喫煙かつ CDK 群の冠動脈疾患リスクは CKD 単独より 70% 高くなること、4) 低 HDL コレステロール血症が CKD 群の生命予後の規定要因であること、5) 血圧区分が高くなると高コレステロール血症の冠動脈疾患リスクが明瞭になること、6) 動脈硬化学会ガイドラインの冠動脈疾患絶対リスク評価はほぼ妥当であるが、ハイリスクの上位 10% については過大評価があること、などが示された。また悪性新生物については低コレステロール血症領域で肝臓がんの死亡率が高く、コレステロール測定時の肝硬変の存在など因果の逆転が示唆された。また人口寄与危険割合の算出から日本人集団で脳・心血管疾患死亡数を上昇させている危険因子の組み合わせは、男性では高血圧＋喫煙が最大 (16.9%)、次いで高血圧のみ (6.4%)、女性では高血圧のみが最大 (8.1%)、次いで高血圧＋高コレステロール血症 (6.3%) であった。本研究を通じて単独のコホートでは実施困難な多くの課題について分析が可能となった。また今後、行政施策の優先順位付けに重要な人口寄与危険割合について危険因別の組み合わせ別に提示できた。



## 研究分担者

上島 弘嗣	滋賀医科大学アジア疫学研究センター	特任教授
今井 潤	東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座	教授
磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学	教授
玉腰 暁子	北海道大学医学部公衆衛生学講	教授
清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学	教授
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部	部長
三浦 克之	滋賀医科大学 社会医学講座	教授
斎藤 重幸	札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床医学講座	教授
辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野	教授
中川 秀昭	金沢医科大学公衆衛生学	教授
山田美智子	(公財)放射線影響研究所臨床研究部	主任研究員
坂田 清美	岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座	教授
岡山 明	(公財)結核予防会 第一健康相談所	所長
村上 義孝	滋賀医科大学 社会医学講座	准教授
北村 明彦	(財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター	副所長

## A. 研究目的

本研究は、先行研究である厚生労働学研究H20-22「大規模コホート共同研究による生活習慣病発症予防データベース構築とその高度利用に関する研究 (EPOCH-JAPAN) (研究代表者 上島弘嗣)」から引き継いだ統合データベースを引き継ぎ、性別、詳細な年齢別に各危険因子の脳・心血管疾患の相対リスクを算出すると同時に、個別コホートの継続研究を推進する。また統合データベースを可能な限り拡大し、ビックデータでのみ検証可能なエビデンスを蓄積し、脳・心血管疾患の予防に資する。特にこの拡大データベースでは、個人のリスクと集団全体への寄与という2つの視点で解析を行い、厚生労働行政上の課題に科学的根拠を提供することを目指した。すなわち血圧、コレステロール、血糖値、喫煙などの各種指標と循環器死亡・発症、がん死亡、総死亡との関連を大規模データに基づいて検証し、各分野で不足しているエビデンスの穴を埋める、そして各危険因子の組み合わせ別の脳・心血管疾患の人口起用危険割合を求め、厚生労働行政上のターゲットを描出する。また今後の共同研究におけるデータベース構築の方法、継続利用のノウハウなどについても検討

する。さらに新規コホートの立ち上げの支援、コホート研究に携わる若手研究者の育成も研究目的としている。表1に本研究の主な目的をまとめた。

本研究は、検査所見に基づいて危険因子を定義したコホート研究の統合解析としてはアジア諸国単独では最大となる。本研究により、わが国のデータに根差した生活習慣病発症予防に資するエビデンスが確立できる。

## B. 研究方法

本研究は、1. 既存データの個別解析 (EPOCH-JAPAN データベース、200 万人年)、2. 研究班に参加している現存コホートでの追跡調査等継続研究の実施、3. EPOCH-JAPAN データベースの拡充 (300 万人年)、4. 3 を用いたわが国で不足しているエビデンスの検証、5. 同じく危険因子等の人口寄与危険割合の算出、6. 新規コホート研究の立ち上げ支援、を行う。

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

2 としては、各参加コホートの追跡期間を延伸し、研究成果の発表を進めることで本邦における最新の疫学知見の発信に努め

る。また 6 と重なるが新しい統合候補コホートの立ちあげを支援する。

3 は、本研究の更なる発展のための基盤整備として不可欠であり、このデータに基づいて 4 と 5 が実施される。

4 は、個人の脳・心血管疾患等のリスクを予測するツールの作成を意味する。通常、アウトカムに最も影響するのは性別と年齢であり、制御可能な危険因子という視点からは性別と細かい年代別に分けたリスク評価が必要である。

5 としては様々な危険因子の日本人集団全体への寄与を検証し、優先順位の把握等、行政施策上の計画策定の立案に生かすことができる。

6 は、わが国の中で多様性に富むコホート集団を維持していくという観点で非常に重要である。

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

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

昨年度までに新規コホートの統合と既参加コホートの追跡期間の延長により、最終的に 14 コホートを解析可能な形式に統合したデータベース(ベースライン時の参加

者数 20 万 3980 人、総観察人年:256 万 2256 人年、総死亡数 32,606 人)が完成した。参加コホートの地理的な位置等を図 1 に示した。これを用いて、日本人の一次予防のエビデンスが乏しくかつ大規模データでのみ解析可能な課題を検証し、過去 2 年間で多くの業績をあげた。

さらに今年度(2013 年 6 月)の第 1 回の研究会議での議論、その後のメール等での議論を通じて以下の 6 つの統合解析課題が設定された。1) 降圧薬服用者と非服用者のリスクの違い、2) 他の脂質異常を伴わない低 HDL コレステロール血症のリスク、3) 喫煙と慢性腎臓病(CKD)の複合リスク、4) 脂質異常症と CKD の複合リスク、5) 血圧と脂質異常の複合リスク、6) 本研究を外部集団として用いて診療ガイドラインに用いられているリスクチャートを検証する、である。また総死亡への影響をみるため、7) 各危険因子とがんなど循環器疾患以外の死亡との関連の検討、もテーマに加えた。このうち 1) は先行研究からの継続課題である。実際の作業は、課題ごとに研究分担者からリーダーを選出し、その下に所属機関を問わず集まった研究協力者等で構成された解析チームが実施した。継続課題を除く 6 つの研究についてそれぞれのテーマとリーダー、実務担当者を表 2 に示した。そして各グループ内で解析方針を十分に練った後、実務担当者がデータ管理者である滋賀医科大学アジア疫学研究センターに赴いて解析の実務を行った。

一方、人口寄与危険割合については、健康日本 2 1 (第二次) に従い、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙の 4 つの危険因子を用いて、これらの組み合わせ

のうちどれが日本人の脳・心血管疾患死亡を増加させているかを検討した。

また引き続き各コホートでは追跡調査の継続を行い、新しいコホート研究（神戸コホート、鶴岡コホート、篠山コホート）に対して引き続き技術的な支援を行った。

### C. 研究結果

本研究は検査所見を有するコホート共同研究としては本邦最大の規模となり、単独のコホート研究としては取り組むことができなかつた課題について日本人でのエビデンスを示すことができた。なおここでは主にエンドポイントとして循環器疾患を区分することのできる茨城県コホート以外のコホート研究を用いて分析を行った。その分析対象者は101,250人（検査データの欠損値を考慮しない場合）、総死亡17,554人、循環器疾患死亡5,085人であった。今年度設定した統合解析課題については、以下のような成果が得られた。

1) 非服薬者では血圧の上昇に伴い循環器疾患のリスクが直線的に上昇するが、服薬群の脳卒中では直線的なリスク上昇が観察されないことが示された（図2）。また服薬治療で脳卒中や心不全のリスクはかなり抑えることができるが冠動脈疾患に対しては他の危険因子の管理を含めた総合的な対策が必要であること（*Hypertension, in press*）が示唆された。

2) 冠動脈疾患のリスクを上昇させるのは、総コレステロールやトルグリセライドの高値など他の脂質異常を伴った低HDLコレステロール血症だけであり、HDLコレステロールのみ低い場合はリスクにならないこと（図3）。

3) 男性では非喫煙かつ腎機能正常と比し、喫煙かつCDK群の冠動脈疾患リスクは約3.3倍もあり、CKD単独より70%高くなること。

4) 低HDLコレステロール血症がCKD群の生命予後の規定要因であること、CKD+低HDLコレステロールは総死亡リスクが高いこと。

5) 血圧が至適レベルの場合、高コレステロール血症は冠動脈疾患のリスクにならない。そして血圧区分が高くなると高コレステロール血症のリスクが明瞭になること、すなわち血圧が高いほど、総コレステロールが高いほど冠動脈疾患のリスクが上昇すること（図4）。

6) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版（日本動脈硬化学会）のNIPPON DATA80リスクチャートを用いた冠動脈疾患のリスク評価はほぼ妥当であるが、超ハイリスク群（冠動脈疾患死亡率の上位10%）のリスクは過大評価されている可能性があること（図5）。

7) 悪性新生物については低コレステロール血症領域で肝臓がんの死亡率が高く、コレステロール測定時の肝硬変の存在など因果の逆転が示唆されること、などが示された。

一方、各危険因子の国民集団全体への寄与を評価することは、長期的な健康づくり施策の推進に有用である。そこで各危険因子の年代別の人口寄与危険割合（Population attributable fraction, PAF:危険因子の保有によって集団全体の循環器疾患が何%増えるか）を算出した。年齢調整ハザード比の推定を、健康日本21（第二次）で循環器疾患の危険因子として

用いられている高血圧、高コレステロール血症、喫煙の各組み合わせについて男女別に行い、危険因子有無別のイベント数から PAF を算出した。

表 4 にその結果を示した。日本人集団で脳・心血管疾患死亡数を上昇させている危険因子の組み合わせは、男性では高血圧＋喫煙が最大（16.9%）、次いで高血圧のみ（6.4%）、高血圧＋高コレステロール血症＋喫煙（5.4%）の順であった。一方、女性では高血圧のみが最大（8.1%）、次いで高血圧＋高コレステロール血症（6.3%）、高血圧＋喫煙（2.2%）であった。これにより今後、予防対策を重点的に行うべき対象者集団の特性が明らかにされた。

なお個別研究も多数あるが業績多数のため個々の研究報告としてまとめた。一部を紹介する。図 6 は医療費の解析が可能だった 3 万人を用いて循環器疾患の危険因子の個数（健康日本 2 1（第二次）で循環器疾患の危険因子として用いられている高血圧、高コレステロール血症、喫煙の）と 5 年間の年平均医療費の関連をガンマ回帰モデルで検討したものである。上段が男性、下段が女性である。これを見ると危険因子が 3 個以上の場合、ほぼ 10 歳上の危険因子が 0 個と同じ総医療費になることが示され、高齢化のカウンターアクションとしての危険因子管理の有用性を示唆している。また診断基準の統一性の問題などがあり、本研究のエンドポイントは死亡を用いているが、幾つかのコホートは発症を追いかけている。表 5 は危険因子のレベルや有無で 10 年以内の冠動脈疾患の発症確率を予測するためのスコアシートであり、吹田研究の成果を元に作成された。今後、発症を追いかけて

いるコホートを中心に合同スコアの作成へ発展させることが期待される。

#### D. 考察

生活習慣病の予防に際しては限りある保健医療資源を有効に使う必要がある。そのため公衆衛生施策はできるだけ効率的に運用されるべきであり、また科学的根拠に基づいていることも重要である。本研究では計 6 年間実施した 2 つの厚生労働科学研究で構築した 200 万人年のデータベースを引き継ぎ、256 万人年まで拡大し、大規模データでしか解析できない課題について検討してきた。統合データの拡大は新たなコホートの参加や現存コホートの追跡期間の延長でなされ、さらに将来統合可能なコホートの立ち上げを支援している。

現在、国内には多くのコホート研究が存在しているが 10 万人規模のものは量頻度法などの問診情報に基づく栄養疫学のコホートが多く、参加者すべての検査データを把握しているものはない。喫煙などの例外を除き検査データの予測力はほとんどの問診情報を凌駕しており、かつ治療方針の決定と直接的に関連している。本研究は、すべての参加者に血圧やコレステロールなど実測検査データが存在しているという特徴があり、その解析により詳細な危険因子の組み合わせ別の個人のリスクや人口寄与危険割合を示すことが可能となった。循環器疾患の予防対策の主流は高血圧、喫煙など危険因子の管理である。

今回、行政施策の優先順位付けに重要な人口寄与危険割合について、詳細な危険因子別の分布をそれぞれの重複を考慮した形で提示することができた。ここでとありあ

げた危険因子は、健康日本21（第二次）の循環器疾患分野の目標のうち第2層の危険因子として取り上げられている高血圧、喫煙、脂質異常症（高コレステロール血症）、糖尿病の4つであり、対策の主眼をどこに置けば効果的に循環器疾患を減らすことができるかを明示している。結果として男性は高血圧と喫煙、女性は高血圧と高コレステロール血症が示唆されたが、これは高血圧および高血圧とその他のリスクの重複が大きな脅威になっていることを示している。また危険因子の重複は医療費の上昇要因であることもきちんとしたコホート研究のデザインで明らかにすることができた。

本研究をさらに発展させることにより個々の危険因子の有無やそのレベルから個人の発生確率を予測するツール（リスクチャートやリスクスコア）も開発可能である。このようなツール作成では精度の高い統計モデルが必要とされるため、なるべく地域的な偏りがない大規模なコホート研究に基づいて開発する必要がある。またライフステージに合わせた保健指導等を行うためには、本ツールはなるべく詳細な年代別に分かれていたほうが望ましく、これもコホートの規模が重要となる。本研究で実施された個人のリスク評価ツールの開発（循環器疾患等の発症危険性の予測など）は保健指導や服薬治療時の個人の動機づけにも有効であり、人口寄与危険割合に基づく危険因子対策の優先順位の設定は、限られた保健医療資源の効率利用の観点からも重要である。

さらに大規模なデータベースを維持することにより、昨年、健康日本21（二次）の目標値の設定に貢献で示されたように、

新たに出現した厚生労働行政上の課題に対して、迅速に科学的根拠を提供できる。そしてこれら全てに共通する最も重要な点は、個々のコホート研究を継続・発展させ、新たなコホート研究の立ち上げも支援する。そして若手の疫学研究者に大規模データ解析の機会を与えるというインフラ整備の部分であり、本邦におけるコホート研究の多様性確保の観点から、本研究の存在意義は大きい。さらに本研究は長期間にわたり公衆衛生施策の基本資料を創出する基本的な共同研究となる可能性を秘めている。

#### E. 結論

本研究は、本邦の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進するものである。大規模データの強みを生かして単独のコホートだと検証できない個々の危険因子の組み合わせが、個人のリスクや人口寄与危険割合にどのような影響を与えているかを明らかにすることができた。これにより危険因子管理の優先順位の設定が可能となった。また本研究は、厚生労働省の健康日本21（第二次）、標準的な健診・保健指導プログラム（改訂版）の作成に際して、科学的な根拠を提供し、厚生労働行政への貢献という意味でも大きな役割を果たした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

業績多数のため以下、統合解析研究で今年度中に in press になったもののみ抜粋した。その他は巻末にリストとしてまとめた。

1. Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Irie F, Sairenchi T, Miura K, Okamura T, Ueshima H. Prediction of Cardiovascular Disease Mortality by Proteinuria and Reduced Kidney Function: Pooled Analysis of 39,000 Individuals From 7 Cohort Studies in Japan. *Am J Epidemiol*; 178: 1-11, 2013.
2. Murakami Y, Okamura T, Nakamura K, Miura K, Ueshima H. The clustering of cardiovascular disease risk factors and their impacts on annual medical expenditure in Japan: community-based cost analysis using Gamma regression models. *BMJ Open*; 3(3): e002234, 2013.
3. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T. Cardiovascular Risk with and without Antihypertensive Drug Treatment in the Japanese General Population —A Participant-Level Meta-Analysis. *Hypertension*, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 表1. 研究の目的

- ◆わが国最大のコホート研究の統合データベースを構築し、危険因子別のリスクを詳細に算出し、個人のリスクと集団全体への寄与という2つの視点で解析を行う。
- ◆リスクの評価については性別、年齢別の細かい解析や危険因子の組み合わせの影響など大規模データでできない解析を実行していく。
- ◆厚生労働行政上の課題に対して迅速に科学的根拠を提供していく。
- ◆統合研究に参加している各コホートの追跡調査の継続を行い、個別研究の成果をあげて日本発のエビデンスを創出する。新規のコホート研究の立ち上げにノウハウを提供して支援を行う。

## 図1. 参加コホートの概要

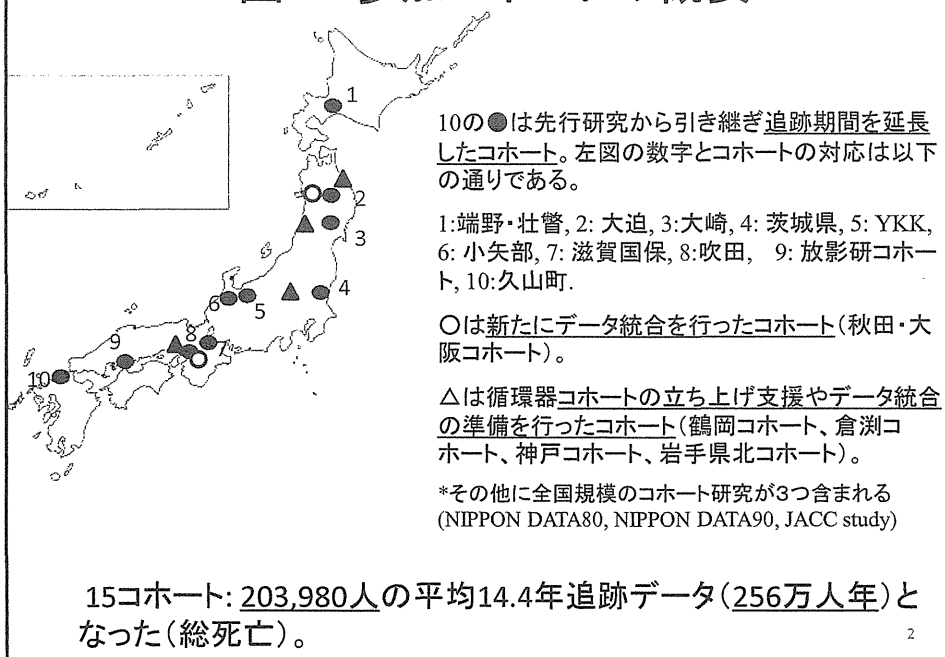


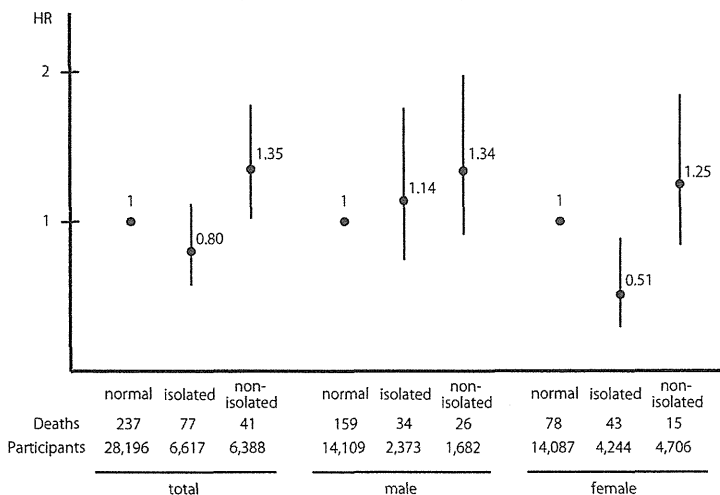
表2. 最終データ確定後の統合解析課題

新統合研究ライティンググループ、メンバーおよび実務担当者		
グループ名	解析・執筆メンバー (順不同、敬称略)	実務担当者 (順不同、敬称略)
	○はグループリーダー	役割分担はグループリーダーが決定
脂質: isolated low HDLのリスク	○岡村、上島、斎藤、岡山、榎、入江、西達地、宮本、山田	平田(先端医)/杉山(産科)/長瀬(金沢医)
脂質異常と高血圧の複合効果	○今井、三浦、岡山、榎、中川	佐藤 倫広(東北大)/大久保(帝京大)/櫻井(金沢医)
喫煙とCKDの複合効果	○中川、辻、北村、坂田、村上	中村(金沢医)
CKDと血圧、脂質管理目標	○清原、今井、三浦、宮本、榎	永田(九大)
がん(肥満、WBC、白血球など)	○五藤、上島、清原、山田、三浦	嶋川(北大)/永井(滋賀医)
ガイドラインの絶対リスクの検証	○宮本、斎藤、榎、坂田、岡村	中井(国領)/西村(国領)/東山(兵庫医)

図3. HDLコレステロールと冠動脈疾患死亡との関連

(男女計41,201人、40-89歳、追跡期間10年)

- [1] Isolated: HDL-C<40mg/dl(男性)または<50mg/dl(女性), TG<150mg/dl, TC<240mg/dl
- [2] Non-isolated: HDL-C<40mg/dl(男性)または<50mg/dl(女性)のうち、[1]を除く
- [3] Normal: HDL-C>=40mg/dl(男性)または>=50mg/dl(女性)



調整変数: 年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙、飲酒、コホート



図2. 未治療および治療中の高血圧と脳・心血管疾患

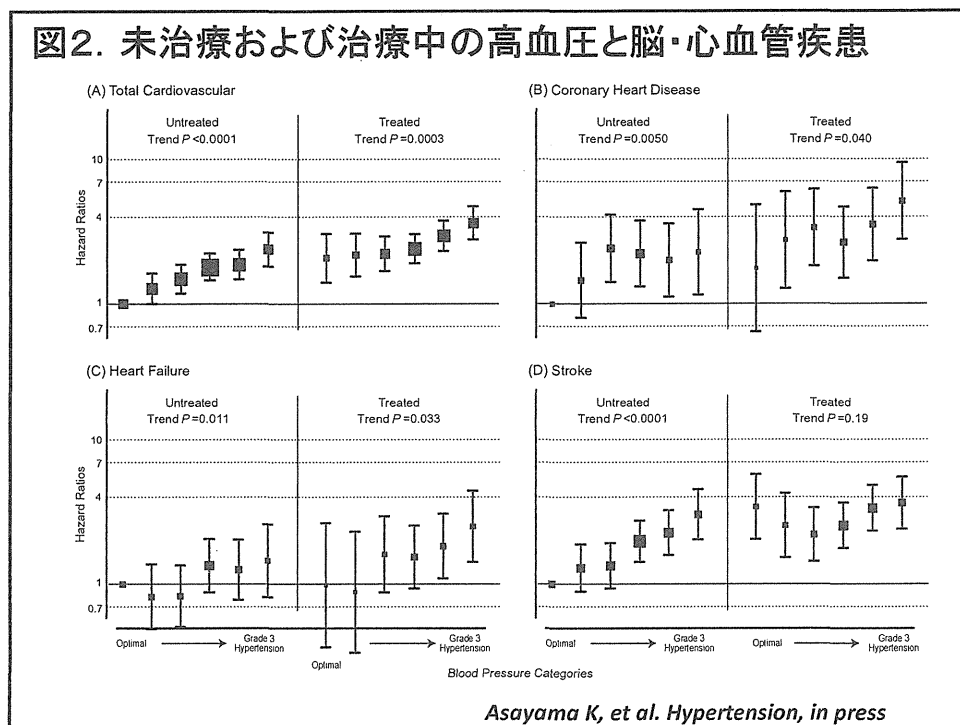
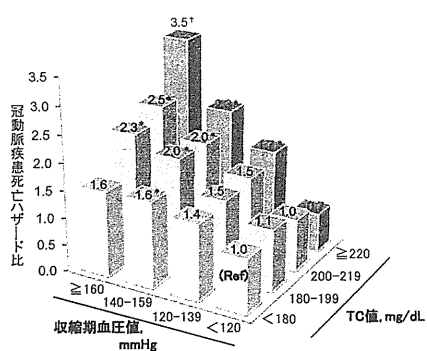
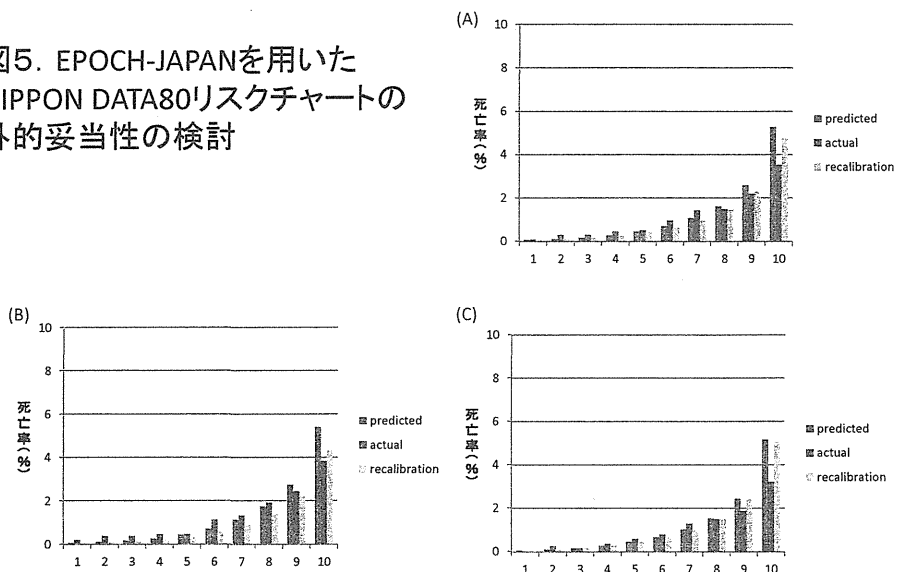


図4. 収縮期血圧、総コレステロールと冠動脈疾患の関連 (男女計 81,010人、40-89歳、平均追跡期間 15.1年)



収縮期血圧<120 mmHgかつTC値<180 mg/dLを基準とした場合の各群における冠動脈疾患死亡リスクを示す。ハザード比は、年齢、性別、BMI、糖尿病、飲酒歴、喫煙歴、脂質異常症治療薬服用、および降圧薬服用によって調整されている。コホートの影響をStrataステートメントによる層別によって調整し、さらに欠損値が含まれていた変数については欠損値の有無を補正項目としてモデルに加えた。\* $P < 0.05$ , † $P < 0.0001$ 。

図5. EPOCH-JAPANを用いた  
NIPPON DATA80リスクチャートの  
外的妥当性の検討



Epoch-Japanにおける脳卒中死亡率を(A)~(D)で分類したときの10年間の予測値(predicted)、実際の死亡数(actual)、Epoch-Japan平均値で補正した予測値(recalibration)を示した。(A)全体10分位、(B)男性10分位、(C)女性10分位。N= 35,683(全変数を有するコホートからNIPPON DATA80を除外)。

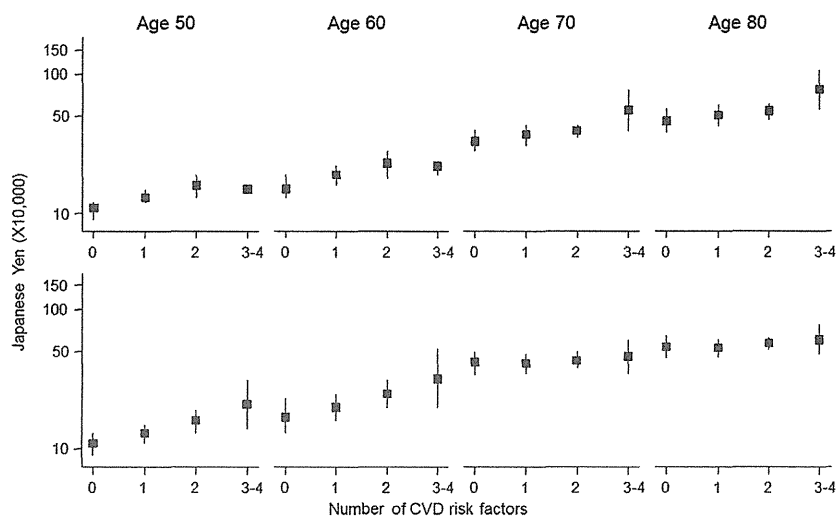
表4. 集団における危険因子管理の優先順位

危険因子の組み合わせと人口寄与危険割合(PAF)

男性	血圧	TC	喫煙	糖尿病	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	糖尿病	PAF
	あり		あり		16.9		あり				8.1
	あり				6.4		あり	あり			6.3
	あり	あり	あり		5.4		あり		あり		2.2
			あり		4.1		あり	あり	あり		2.0
	あり		あり	あり	2.0		あり	あり		あり	1.9
			あり	あり	1.3					あり	1.8
	あり	あり			1.3		あり			あり	1.2
	あり			あり	1.3				あり		0.5
	あり	あり		あり	1.0			あり		あり	0.4
				あり	0.9		あり		あり	あり	0.4
	あり	あり	あり	あり	0.7		あり	あり	あり	あり	0.3
			あり		0.6			あり	あり		0.2
			あり	あり	0.3			あり	あり	あり	0.1
				あり	0.1						0.0
					0.1			あり			-4.6
					0.0				あり	あり	-
					42.4						20.8

血圧:高血圧、TC: 高コレステロール血症

図6. 循環器疾患の危険因子の集積と5年間の年平均医療費の関連をガンマ回帰で検討 (N= 33,213)



Murakami Y, et al. *BMJ Open* 2013;3:e002234



表5. 冠動脈疾患発症予測ツールの開発(吹田研究)

危険因子	変数	得点
年齢	35-44	30
	45-54	38
	55-64	45
	65-69	51
	>=70	59
性別 (女性)		-7
現在喫煙		5
糖尿病		6
血圧	至適血圧	-7
	正常血圧	0
	Stage 1 高血圧	4
	Stage 2以上 高血圧	6
LDLコレステロール(mg/dl)	<100	0
	100-139	5
	140-159	7
	160-179	10
	>=180	11
HDLコレステロール(mg/dl)	<40	0
	40-59	-5
	>=60	-6
CKD	Stage 1 or 2 (eGFR>60)	0
	Stage 3 (eGFR 30-59)	3
	Stage 4 or 5 (eGFR<30)	14
	合計得点	

10年間の冠動脈疾患発症確率	
合計得点	発症確率 (%)
35<=	<1
36-40	1
41-45	2
46-50	3
51-55	5
56-60	9
61-65	14
66-70	22
71<	>28

冠動脈疾患  
心筋梗塞  
冠動脈バイパス手術  
冠動脈形成術、  
24時間以内の内因性急性死

Nishimura K, et al. *J Atheroscler Thromb*, in press

厚生 労働科学研究費補助金（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（H23-循環器等（生習）一般-005）研究班）

## 2. EPOCH-JAPAN データベースによる 危険因子の組み合わせによる人口寄与危険割合 (PAF) の算定

研究分担者 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  
研究分担者 三浦克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授  
研究分担者 上島弘嗣 滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授

### 研究要旨

EPOCH-JAPANの拡充・更新された循環器死亡データベースから、危険因子の組み合わせに基づいた人口(集団)寄与危険割合 (PAF) を性・年齢階級別に算定するとともに、危険因子管理の優先順位を把握することを目的とし、危険因子の組み合わせパターンとPAFの大小との関連を検討した。循環器疾患の危険因子である血圧、総コレステロール、喫煙の3つに着目し、上記データベースから性・年齢階級別にハザード比を推定した。ハザード比推定にはコホートを層とした層別コックス回帰を用い、血圧、総コレステロール、喫煙の組み合わせ(8通り)のダミー変数による統計モデルを使用した。エンドポイントは循環器疾患死亡、脳卒中死亡、冠動脈疾患死亡の3つを、年齢階級は40歳以上60歳未満、60歳以上70歳未満、70歳以上90歳未満の3つに分けた。また糖尿病を加え、危険因子を4つとした組みあわせの解析もあわせて実施した。対象者数10万1250人、CVD死亡5,085人、脳卒中死亡2,193人、CHD死亡1,080人のデータベースを解析した結果、男性では高血圧＋喫煙が、女性では高血圧のみ、高血圧＋高コレステロールでPAFが高く、年齢階級を通じてその傾向はほぼ変わらないことが確認された。

### A. 研究目的

研究班の最終年である本年は、EPOCH-JAPANで新しく拡充・更新された循環器死亡データベースを利用し、危険因子の組み合わせ別の人口(集団)寄与危険割合 (PAF) を性・年齢階級別に算定するとともに、危険因子管理の優先順位の把握を目的として、危険因子の組み合わせパターンと PAF の大小を検討した。

### B. 研究方法

昨年度提供を受けた各コホートのデータをもとに、変数とカテゴリの統一を実施しコホート統合データベースを構築した。図1に EPOCH-JAPAN に参加しているコホート研究を示す。参加コホート数は14、うち地域コホート研究が11、全国を対象としたコホート研究が3つ

であった。データベースの構築作業は、はじめに各コホートのデータをチェックし、分類変数のカテゴリを統一するための統一ルールなどを作成し、それに基づいた加工したデータを作成、統合を実施した。

今回、血圧、総コレステロール、喫煙の3つの循環器疾患の危険因子をとりあげ、上記の統合データベースを用いて性・年齢階級別にハザード比を推定した。血圧では  $SBP \geq 140 \text{mmHg}$  or  $DBP \geq 90 \text{mmHg}$  (SBP:収縮期血圧、DBP:拡張期血圧)を「高血圧あり」とし、総コレステロールでは総コレステロール  $\geq 220 \text{mg/dl}$  を「高コレステロールあり」とし、喫煙では現在喫煙を「喫煙あり」とし、それ以外を各々「高血圧なし」、「高コレステロールなし」、「喫煙なし」とした。ハザード比推定にはコホートを層