

とした層別コックス回帰を使用し、血圧、総コレステロール、喫煙の組み合わせ(8通り)を用いダミー変数を作成した統計モデルを使用した(参照群:高血圧なし、高コレステロールなし、喫煙なし)。なお年齢は調整因子として統計モデルに投入した。エンドポイントとして循環器疾患死亡(以下CVD死亡)、脳卒中死亡、冠動脈疾患死亡(以下CHD死亡)の3つを検討した。性別については男女、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つとし、各々のグループ別に解析を実施した。なおCHD死亡についてはイベント数が少ないため、年齢カテゴリを40歳以上90歳未満として検討を加えた。

糖尿病を加え、循環器疾患の危険因子を4つとした解析もあわせて実施した。糖尿病は空腹時血糖126mg/dL未満、随時血糖200mg/dL未満、HbA1cが6.1%未満、糖尿病薬服用のいずれかの場合、「糖尿病あり」とした。解析方法は上記と同様、層別コックス回帰を使用し、血圧、総コレステロール、喫煙、糖尿病の組み合わせ(16通り)を用い、ダミー変数を作成した統計モデルを使用した(参照群:高血圧なし、高コレステロールなし、喫煙なし、糖尿病なし)。エンドポイントはCVD死亡、性別については男女別、年齢階級は40歳から90歳未満とし、年齢調整することで検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究では、連結不可能匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関する問題は生じない。「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。

### C. 研究結果

EPOCH-JAPANの循環器死亡新データベースは対象者数10万1250人、イベント数は全死亡17,554人、CVD死亡5,085人、脳卒中死亡2,193人、CHD死亡1,080人であった。

図2に高血圧、高コレステロール、喫煙の組

み合わせ別にみた、性・年齢階級別PAF(エンドポイント:CVD)について図示したものを示す。CVDの性・年齢階級別PAFは、男性では40歳以上60歳未満で44%、60歳以上70歳未満で33%、70歳以上90歳未満で22%、女性では40歳以上60歳未満で40%、60歳以上70歳未満で21%、70歳以上90歳未満で4%であった。表1にCVD死亡における性・年齢階級別のPAFの要素別大きさと危険因子の組み合わせを大きい順に示した。男性の40歳以上60歳未満では高血圧で喫煙のグループで23.7%と高く、ついで高血圧、高コレステロール、喫煙ありのグループが7.8%と続いた。この傾向は60歳以上70歳未満でも同様であり(16.1%、5.5%)、70歳以上90歳未満でも高血圧かつ喫煙で7.9%が一番高かった(2番目:高血圧ありのみ6.0%)。女性の40歳以上60歳未満では高血圧のみのグループで17.5%と高く、ついで高血圧+高コレステロールのグループが12.4%と続いた。この傾向は60歳以上70歳未満でも同様であり(11.3%、7.8%)、70歳以上90歳未満では高血圧のみ4.8%が一番高かった(2番目:高血圧+喫煙あり1.6%)。表2に脳卒中死亡における性・年齢階級別のPAFの要素別大きさと危険因子の組み合わせを大きい順に示した。男性の40歳以上60歳未満では高血圧で喫煙のグループで28.7%と高く、ついで高血圧、高コレステロール、喫煙ありのグループが4.9%と続いた。60歳以上70歳未満でも高血圧で喫煙のグループで19.0%と高く、ついで高血圧のみのグループ6.8%で高かった。70歳以上90歳未満では高血圧のみで10.9%、ついで高血圧+喫煙で10.3%であった。女性の40歳以上60歳未満では高血圧のみのグループで18.6%と高く、ついで高血圧+高コレステロールのグループが12.5%と続いた。この傾向は60歳以上70歳未満でも同様であり(15.7%、4.6%)、70歳以上90歳未満では高血圧のみ2.5%が一番高かった(2番目:喫煙あり0.7%)。表3にCHD死亡における性・年齢階級別のPAFの要素別大きさと危険因子の組み合わせを大きい順に示した。男

性では高血圧+喫煙のグループで 12.5%と高く、ついで高血圧、高コレステロール、喫煙ありのグループが 7.7%と続いた。女性では高血圧、高コレステロールのグループで 12.5%と高く、ついで高血圧のみのグループが 12.2%と続いた。表 4 に糖尿病を加えた場合の、CVD 死亡における性・年齢階級別の PAF の要素別大きさと危険因子の組みあわせを大きい順に示した。男性では高血圧で喫煙のグループで 16.9%と高く、ついで高血圧のグループが 6.4%と続いた。女性では高血圧のみのグループで 8.1%と高く、ついで高血圧、高コレステロールのグループが 6.3%と続いた。糖尿病が危険因子として加わった組みあわせの要素 PAF はいずれも 2%以下と低かった。

#### D. 考察

本年は拡充・更新された EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースから、危険因子の組み合わせ別 PAF を性・年齢階級別に算定するとともに、危険因子の組み合わせパターンについて PAF が大きいものを探索・検討した。その結果、男性では高血圧・喫煙の組み合わせが、女性では高血圧のみ、高血圧+高コレステロールの組み合わせで高い PAF が観察され、年齢階級を通じてその傾向は変わらないことが確認された。

EPOCH-JAPAN はコホート研究の統合データの解析プロジェクトであり、そのデータベースの規模は本邦最大級を誇る。このスケールメリットを活かし、性・年齢階級別、危険因子の組み合わせといった、通常の単独コホートで難しかった詳細分析が可能となった。人口(集団)寄与危険割合(PAF)の値は、危険因子における各カテゴリのハザード比とその分布によって決定されるため、ハザード比の推定精度および危険因子の分布の妥当性の両方が、PAF 推定の重要な鍵となる。今回の解析結果を通して、EPOCH-JAPAN のデータベースを利用した、性・年齢階級別 PAF 推定の実現可能性は示された。またこの成果から、日本人集団における循環器疾患危険因子の組み合わせの PAF、超過死亡

割合が明示的に示されたことにより、危険因子管理の優先順位を決定するための基礎資料が提供できたといえる。

結果として男性では高血圧と喫煙、女性では高血圧と高コレステロールで高い PAF が CVD、脳卒中などで観察された。これら危険因子の公衆衛生的な予防対策が重要であることは既存の研究によって明らかにされているが、PAF という危険因子の集団インパクトを測る指標により、数量的に明示された意義は大きいといえる。今回の結果において、糖尿病は他の危険因子を比較して比較的小さな PAF が観察された。これは糖尿病を危険因子として保有する人は、他の危険因子と比較して集団全体の中であまり多くなく、PAF に対する影響が小さかったためと推察される。実際、糖尿病ありのハザード比は EPOCH-JAPAN でも大きい値が観察されており、糖尿病が循環器死亡の重要な危険因子であることは既存研究と同様に示されている。

PAF 算出にあたり EPOCH-JAPAN のデータから危険因子の分布などを算出したが、他の日本人を代表する分布に置き換え、算出することは方法論的に可能である。他の分布を活用する実行可能性については機会を改めて検討していきたい。

#### E. 結論

拡充・更新された EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、危険因子の組み合わせ別 PAF を性・年齢階級別に算定した。PAF の大きい危険因子の組み合わせパターンを探した結果、男性では高血圧・喫煙の組み合わせで、女性では高血圧のみ、高血圧+高コレステロールで大きく、年齢階級を通じてその傾向は変わらないことが確認された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Murakami Y. Meta-analyses using individual patient data from cardiovascular cohort studies in Japan: current status and future perspectives.

J Epidemiol 2014 (in press)

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

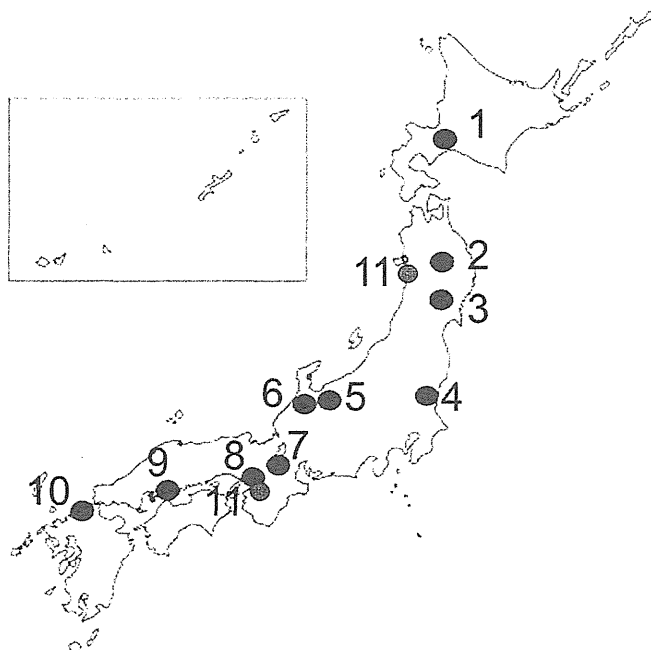
2. 実用新案登録

なし。

3. その他

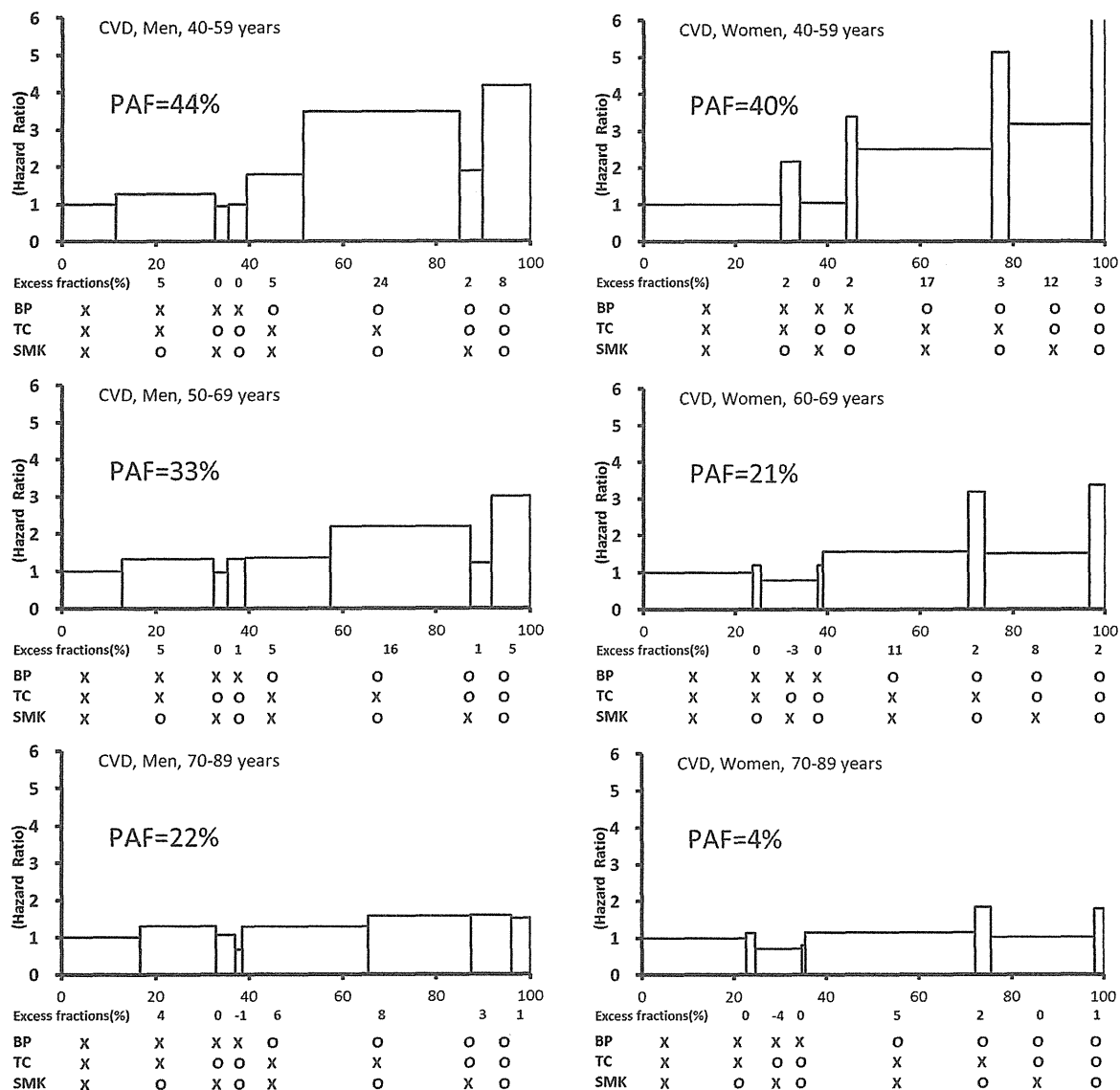
なし。

図1 EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究



図の番号は地域コホートの所在地を示し、その名称は以下の通りである。1.端野・壮瞥、2. 大崎、3. 大迫、4. 茨城県、5. 小矢部、6. YKK、7. 滋賀国保、8. 吹田、9. 放射線影響研究所、10 久山町、11. CIRCS、なお、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。

図2 高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の組み合わせ別にみた、性・年齢別人口寄与危険割合(PAF)(エンドポイント:CVD)



危険因子の有無については、血圧では SBP $\geq$ 140mmHg or DBP $\geq$ 90mmHg(SBP:収縮期血圧、DBP:拡張期血圧)を「高血圧あり」、総コレステロールでは総コレステロール $\geq$ 220mg/dlを「高コレステロールあり」、喫煙では現在喫煙を「喫煙あり」とし、各危険因子の組みあわせを作成し、コックス回帰を用いて性・年齢階級別にハザード比を推定した。統計モデル内で年齢は調整因子として扱った。なお参照群は高血圧なし、高コレステロールなし、喫煙なしのグループとした。

表1 性・年齢階級別にみた、人口寄与危険割合 (PAF) の要素の大きさと危険因子の組み合わせ  
(エンドポイント:CVD)

男性	血圧	TC	喫煙	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	PAF	
40-50	あり		あり	23.7	40-50	あり			17.5	
	あり	あり	あり	7.8		あり	あり		12.4	
	あり			5.4		あり		あり	2.9	
			あり	4.6		あり	あり	あり	2.6	
	あり	あり		2.3				あり	2.3	
				0.0				あり	1.6	
			あり	0.0				あり	0.5	
			あり	-0.2					0.0	
				43.7					39.7	
60	あり		あり	16.1	60	あり			11.3	
	あり	あり	あり	5.5		あり	あり		7.8	
	あり			4.8		あり		あり	2.4	
			あり	4.7		あり	あり	あり	2.4	
		あり	あり	0.9				あり	0.3	
	あり	あり		0.8				あり	0.2	
				0.0					0.0	
			あり	-0.1				あり	-3.3	
			32.8				21.0			
70-80	あり		あり	7.9	70-80	あり			4.8	
	あり			6.0		あり		あり	1.6	
			あり	3.8		あり	あり	あり	0.9	
	あり	あり		3.2		あり	あり		0.4	
	あり	あり	あり	1.4				あり	0.2	
		あり		0.3					0.0	
				0.0				あり	あり	-0.2
			あり	-0.7				あり		-4.1
				21.9						3.7

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の3つである。

表2 性・年齢階級別にみた、人口寄与危険割合 (PAF) の要素の大きさと危険因子の組み合わせ  
(エンドポイント:脳卒中)

男性	血圧	TC	喫煙	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	PAF	
40-50	あり		あり	28.7	40-50	あり			18.6	
	あり	あり	あり	4.9		あり	あり		12.5	
	あり			2.5		あり			3.5	
			あり	2.3					あり	2.9
	あり	あり		2.3				あり	あり	1.4
				0.0		あり	あり	あり	あり	1.1
			あり	-2.3						0.0
			あり	-2.3				あり		-0.1
				36.0						39.9
60	あり		あり	19.0	60	あり			15.7	
	あり			6.8		あり	あり		4.6	
	あり	あり	あり	4.7		あり	あり	あり	1.4	
			あり	2.7		あり		あり	1.3	
		あり	あり	0.0				あり	0.0	
				0.0					0.0	
			あり	-0.3				あり	あり	-0.7
	あり	あり		-0.4				あり		-7.3
			32.7					15.0		
70-80	あり			10.9	70-80	あり			2.5	
	あり		あり	10.3					あり	0.7
	あり	あり		3.3		あり	あり	あり	0.5	
			あり	2.7						0.0
		あり		0.3				あり	あり	-0.1
		あり	あり	0.1		あり		あり	あり	-0.4
				0.0		あり	あり			-1.4
	あり	あり	あり	-0.5			あり			-4.5
			27.0					-2.6		

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の3つである。

表3 性別にみた、人口寄与危険割合 (PAF)の要素の大きさと危険因子の組み合わせ  
(エンドポイント:CHD)

男性	血圧	TC	喫煙	PAF
	あり		あり	12.5
			あり	4.9
	あり			4.8
				0.0
	あり	あり	あり	7.7
	あり	あり		3.9
		あり		0.0
		あり	あり	1.0
				34.9

女性	血圧	TC	喫煙	PAF
	あり	あり		12.5
	あり			12.2
	あり	あり	あり	3.6
		あり		3.0
	あり		あり	2.9
			あり	1.1
		あり	あり	1.0
				0.0
				36.3

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の3つである。



表 4 性別にみた、人口寄与危険割合(PAF)の要素の大きさと危険因子の組み合わせ(含糖尿病)  
(エンドポイント:CVD)

男性	血圧	TC	喫煙	糖尿病	PAF
	あり		あり		16.9
	あり				6.4
	あり	あり	あり		5.4
			あり		4.1
	あり		あり	あり	2.0
			あり	あり	1.3
	あり	あり			1.3
	あり			あり	1.3
	あり	あり		あり	1.0
				あり	0.9
	あり	あり	あり	あり	0.7
		あり	あり		0.6
		あり	あり	あり	0.3
		あり		あり	0.1
		あり			0.1
					0.0
					42.4

女性	血圧	TC	喫煙	糖尿病	PAF
	あり				8.1
	あり	あり			6.3
	あり		あり		2.2
	あり	あり	あり		2.0
	あり	あり		あり	1.9
				あり	1.8
	あり			あり	1.2
			あり		0.5
		あり		あり	0.4
	あり		あり	あり	0.4
	あり	あり	あり	あり	0.3
		あり	あり		0.2
		あり	あり	あり	0.1
					0.0
		あり			-4.6
			あり	あり	-
					20.8

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙、糖尿病の4つである。

付録1 高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の組み合わせ別にみた、性・年齢階級別人口寄与危険割合(PAF)(エンドポイント:CVD)

### 男性、CVD

年齢階級 (%)	喫煙なし	総コレステロール		喫煙あり	総コレステロール	
		血圧	あり		なし	血圧
40-59歳 (44%)	あり	2.3	5.4	あり	7.8	23.7
	なし	-0.2	0.0	なし	0.0	4.6
60-69歳 (33%)	あり	0.8	4.8	あり	5.5	16.1
	なし	-0.1	0.0	なし	0.9	4.7
70-89歳 (22%)	あり	3.2	6.0	あり	1.4	7.9
	なし	0.3	0.0	なし	-0.7	3.8

### 女性、CVD

年齢階級 (%)	喫煙なし	総コレステロール		喫煙あり	総コレステロール	
		血圧	あり		なし	血圧
40-59歳 (40%)	あり	12.4	17.5	あり	2.6	2.9
	なし	0.5	0.0	なし	1.6	2.3
60-69歳 (21%)	あり	7.8	11.3	あり	2.4	2.4
	なし	-3.3	0.0	なし	0.2	0.3
70-89歳 (4%)	あり	0.4	4.8	あり	0.9	1.6
	なし	-4.1	0.0	なし	-0.2	0.2

上記の性・年齢階級別の各表のセル内には組み合わせの要素別 PAF が、カッコ内には全体の PAF が示されている。

付録2 高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の組み合わせ別にみた、性・年齢階級別人口寄与危険割合(PAF)(エンドポイント:脳卒中)

### PAF(男性、脳卒中)

年齢階級 (%)	喫煙なし			喫煙あり		
	血圧	総コレステロール		血圧	総コレステロール	
40-59歳 (36%)	あり	2.3	2.5	あり	4.9	28.7
	なし	-2.3	0.0	なし	-2.3	2.3
	なし			なし		
60-69歳 (33%)	あり	-0.4	6.8	あり	4.7	19.0
	なし	-0.3	0.0	なし	0.0	2.7
	なし			なし		
70-89歳 (27%)	あり	3.3	10.9	あり	-0.5	10.3
	なし	0.3	0.0	なし	0.1	2.7
	なし			なし		

### PAF(女性、脳卒中)

年齢階級 (%)	喫煙なし			喫煙あり		
	血圧	総コレステロール		血圧	総コレステロール	
40-59歳 (40%)	あり	12.5	18.6	あり	1.1	3.5
	なし	-0.1	0.0	なし	1.4	2.9
	なし			なし		
60-69歳 (15%)	あり	4.6	15.7	あり	1.4	1.3
	なし	-7.3	0.0	なし	-0.7	0.0
	なし			なし		
70-89歳 (-3%)	あり	-1.4	2.5	あり	0.5	-0.4
	なし	-4.5	0.0	なし	-0.1	0.7
	なし			なし		

上記の性・年齢階級別の各表のセル内には組み合わせの要素別 PAF が、カッコ内には全体の PAF が示されている。

付録3 高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の組み合わせ別にみた、性別人口寄与危険割合(PAF)  
(エンドポイント:CHD)

### PAF(CHD)

男性 40-89歳 (34.9%)	喫煙なし			喫煙あり		
	血圧	総コレステロール		血圧	総コレステロール	
		あり	なし		あり	なし
	あり	3.9	4.8	あり	7.7	12.5
	なし	0.0	0.0	なし	1.0	4.9

女性 40-89歳 (36.3%)	喫煙なし			喫煙あり		
	血圧	総コレステロール		血圧	総コレステロール	
		あり	なし		あり	なし
	あり	12.5	12.2	あり	3.6	2.9
	なし	3.0	0.0	なし	1.0	1.1

上記の性別の各表のセル内には組み合わせの要素別 PAF が、カッコ内には全体の PAF が示されている。

付録4 高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙、糖尿病(DM)の組み合わせ別にみた、性別人口寄与危険割合(PAF)(エンドポイント:CVD)

### PAF(男性、CVD)

40-89歳 (42.4%)	DMなし 喫煙なし			DMなし 喫煙あり		
	総コレステロール			総コレステロール		
	血圧	あり	なし	血圧	あり	なし
	あり	1.3	6.4	あり	5.4	16.9
	なし	0.1	0.0	なし	0.6	4.1
	DMあり 喫煙なし			DMあり 喫煙あり		
	総コレステロール			総コレステロール		
	血圧	あり	なし	血圧	あり	なし
あり	1.0	1.3	あり	0.7	2.0	
なし	0.1	0.9	なし	0.3	1.3	

### PAF(女性、CVD)

40-89歳 (20.8%)	DMなし 喫煙なし			DMなし 喫煙あり		
	総コレステロール			総コレステロール		
	血圧	あり	なし	血圧	あり	なし
	あり	6.3	8.1	あり	2.0	2.2
	なし	-4.6	0.0	なし	0.2	0.5
	DMあり 喫煙なし			DMあり 喫煙あり		
	総コレステロール			総コレステロール		
	血圧	あり	なし	血圧	あり	なし
あり	1.9	1.2	あり	0.3	0.4	
なし	0.4	1.8	なし	0.1	-	

上記の性別の各表のセル内には組み合わせの要素別 PAF が、カッコ内には全体の PAF が示されている。

厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「大規模コホート共同研究の発展による危険因子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）」 分担研究報告書

### 分担研究名

#### 1) 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死亡リスクに対する複合効果

研究分担者	今井 潤	東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座
	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
	岡山 明	財団法人結核予防会第一健康相談所総合健診センター
	中川 秀昭	金沢医科大学健康増進予防医学（公衆衛生学）
	三浦 克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学
研究協力者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	櫻井 勝	金沢医科大学健康増進予防医学（公衆衛生学）
	佐藤 倫広	東北大学病院薬剤部（日本学術振興会特別研究員 PD）

**研究要旨：**【目的】日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」を基に、血圧値および総コレステロール（TC）値と冠動脈疾患死亡、脳梗塞死亡、および脳出血死亡との関連を検討した。【方法】収縮期血圧値 <120 mmHg、120-139 mmHg、140-159 mmHg、および $\geq 160$  mmHg の4レベル、およびTC値 <180 mg/dL、180-199 mg/dL、200-219 mg/dL、および $\geq 220$  mg/dL の4レベルを用い、対象者を計16カテゴリに分類した。【結果】平均15.1年の追跡期間中、73,916名（男性49.2%、平均年齢57.7歳）のうち冠動脈疾患死亡770例、脳梗塞死亡724例、および脳出血死亡345例が観察された。収縮期血圧値 <120 mmHg かつTC値 <180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧 $\geq 160$  mmHg かつTC値 $\geq 220$  mg/dL の群で冠動脈疾患死亡ハザード比（95%信頼区間）は、4.39（2.68-7.18）、 $P < 0.0001$  と最大を示した。脳卒中について、血圧値は脳出血および脳梗塞死亡リスクと正に関連していた一方、TC値と脳出血死亡リスクとの間に負の関連が認められた。【考察】日本人において、血圧高値は冠動脈疾患死亡リスクおよび脳卒中死亡リスクのいずれとも関連し、TC高値は冠動脈疾患死亡リスクと正に関連していた。また、血圧高値とTC高値の複合により冠動脈疾患死亡リスクがさらに増大することが示唆された。

## A. 目的

アジアおよびオセアニアのコホート研究を統合した Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) の結果から、血圧高値および総コレステロール (TC: Total cholesterol) 高値の両者が、冠動脈疾患死亡リスクを高める要因であることが示された。<sup>1)</sup>しかし、APCSCには白人が含まれており、また、追跡期間は平均約 7 年と比較的短期である。本研究では、日本人における血圧値および TC 値と脳心血管死亡の病型別リスクとの関連を、15 年の観察期間に基づいて検討した。

## B. 研究方法

### 対象者

統合データベース「EPOCH-JAPAN」に含まれる対象者 101,250 名のうち、40 歳以上 90 歳未満の対象者は 90,438 名であった。このうち、血圧値、TC 値、または補正項目に欠損のあった 8,656 名、さらに脳心血管疾患既往歴のある 6,184 名、さらに脳心血管疾患既往歴に関する情報が欠損の 1,682 名を除外し、最終的に 73,916 名 (男性 49.2%、平均年齢 57.7±10.4 歳) を解析対象者とした。

### アウトカム

アウトカム (ICD-10 コード) を、冠動

脈疾患死亡 (I20-I25)、脳梗塞死亡 (I63)、および脳出血死亡 (I61) の 3 種類と定義した。血圧値カテゴリを収縮期血圧値によって <120、120-139、140-159、および ≥160 mmHg の 4 レベルに分類した。さらに、TC 値カテゴリを <180、180-199、200-219、および ≥220 mg/dL と定義し、血圧値および TC 値の各カテゴリを用いて対象者を計 16 カテゴリに分類した。

### 統計解析

統計解析には SAS Version 9.3 (SAS institute) を用いた。血圧値および TC 値と各種疾患による死亡との関連を年齢、性別、body mass Index、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒を補正項目として加えた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。コホートの影響を Strata ステートメントによるハザード層別によって調整した。

## C. 研究結果

対象者特性を表に示す。平均 15.1 年の追跡期間中、冠動脈疾患死亡 770 例、脳梗塞死亡 724 例、および脳出血死亡 345 例が観察された。収縮期血圧値 <120 mmHg かつ TC 値 <180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧 ≥160 mmHg かつ TC 値 ≥220 mg/dL の群で冠動脈疾患死亡ハザード比 (95%信頼区間) は、4.39 (2.68-7.18),

$P < 0.0001$  と最大であった (図 1)。収縮期血圧高値は脳梗塞および脳出血死亡リスクと正に関連していた (図 2)。さらに、脳出血死亡リスクでは、TC 低値が関連し、血圧値  $\geq 160$  mmHg かつ TC 値  $< 180$  mg/dL の群でそのリスクが最大であった (図 2b)。

収縮期血圧値 1 標準偏差上昇毎の冠動脈疾患死亡ハザード比は、TC 値  $< 180$  mg/dL 群で 1.24 ( $P=0.001$ )、180-199 mg/dL 群で 1.26 ( $P=0.002$ )、200-219 mg/dL 群

で 1.36 ( $P < .0001$ )、および  $\geq 200$  mg/dL 群で 1.52 (1.36-1.71) と TC 値が高値の群でより高値を示した (交互作用  $P=0.04$ )。同様に、TC 値 1 標準偏差上昇毎の冠動脈疾患死亡ハザード比は、収縮期血圧値  $< 120$  mmHg 群で 0.94 ( $P=0.6$ ) であった一方、 $\geq 160$  mmHg 群で 1.50 ( $P < .0001$ ) と収縮期血圧高値の群でより高値を示した (交互作用  $P=0.0006$ )。脳梗塞および脳出血死亡に対する血圧と TC の有意な交互作用は認められなかった (交互作用  $P \geq 0.09$ )。

表. 収縮期血圧値および TC 値で分類された各群内の性別・年齢・死因別死亡率

		収縮期血圧, mmHg			
		$< 120$	120-139	140-159	$\geq 160$
TC, mg/dL					
$< 180$	n	6,496	9,597	4,908	2,279
	男性, %	41.4	54.4	59.9	62.3
	年齢, 歳	52.6 $\pm$ 10.2	56.3 $\pm$ 10.8	60.5 $\pm$ 10.5	63.6 $\pm$ 10.5
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	21 (0.4)	72 (0.6)	64 (0.9)	41 (1.1)
	脳梗塞	28 (0.6)	68 (0.7)	77 (1.0)	74 (1.9)
	脳出血	18 (0.3)	51 (0.4)	45 (0.7)	32 (1.0)
180-199	n	4,241	6,651	3,510	1,530
	男性, %	36.9	44.9	47.8	49.7
	年齢, 歳	53.3 $\pm$ 9.8	56.5 $\pm$ 10.3	60.5 $\pm$ 10.1	63.3 $\pm$ 10.0
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	17 (0.5)	52 (0.6)	54 (0.9)	36 (1.2)
	脳梗塞	15 (0.5)	46 (0.6)	48 (0.8)	45 (1.5)
	脳出血	8 (0.2)	20 (0.3)	29 (0.5)	20 (0.7)
200-219	n	3,682	6,360	3,469	1,497
	男性, %	33.7	39.2	39.8	40.0
	年齢, 歳	54.3 $\pm$ 9.7	57.2 $\pm$ 9.9	60.9 $\pm$ 9.7	63.0 $\pm$ 9.8
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	14 (0.4)	50 (0.6)	56 (1.0)	38 (1.5)
	脳梗塞	10 (0.3)	37 (0.4)	47 (0.8)	46 (1.6)
	脳出血	5 (0.1)	16 (0.2)	20 (0.3)	19 (0.7)
$\geq 220$	n	4,735	8,950	5,399	2,482
	男性, %	27.3	31.5	29.3	28.2
	年齢, 歳	55.6 $\pm$ 9.1	58.2 $\pm$ 9.4	61.0 $\pm$ 9.3	63.3 $\pm$ 9.4
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	13 (0.3)	75 (0.7)	87 (1.1)	80 (2.0)
	脳梗塞	18 (0.5)	55 (0.5)	63 (0.7)	47 (1.2)
	脳出血	5 (0.1)	14 (0.1)	22 (0.3)	21 (0.5)

年齢は平均値  $\pm$  標準偏差として示す。TC、総コレステロール。



初期 3 年のイベントを打ち切り例とした場合、および血圧値カテゴリとして拡張期血圧を用いた場合も同様の結果が得られた。年齢（非高齢[ $\geq 65$  歳]/高齢[ $< 65$  歳]）および性別による層別解析を行ったが、有意な交互作用は認められなかった（交互作用  $P \geq 0.06$ ）。

#### D. 考察

本研究は、日本人における血圧高値と

TC 高値が複合的に冠動脈疾患死亡リスクを上昇させる可能性を示した初めての研究である。血圧高値と脳梗塞および脳出血死亡リスクとの関連が認められた一方、TC 値と脳出血死亡リスクとの間には負の関連が認められた。

APCSC から、収縮期血圧高値および TC 高値が冠動脈疾患発症と関連することが報告されている。<sup>1)</sup>しかし、本研究の結果とは反対に、血圧低値群で TC 値と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が、TC 低値群

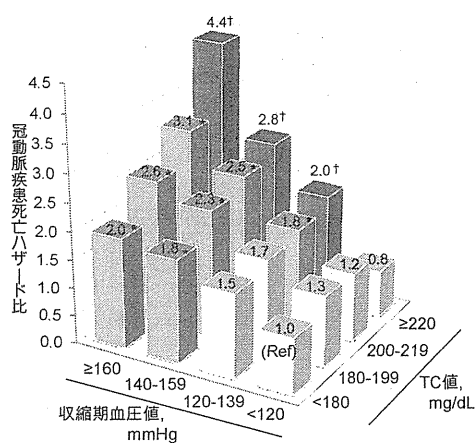


図1. 収縮期血圧値およびTC値と冠動脈疾患死亡との関連

収縮期血圧値  $< 120$  mmHg かつ TC 値  $< 180$  mg/dL を基準としたハザード比を示す。補正項目を年齢、性別、body mass Index、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒とした。  
\* $P < 0.05$ 、† $P < 0.0001$ 。

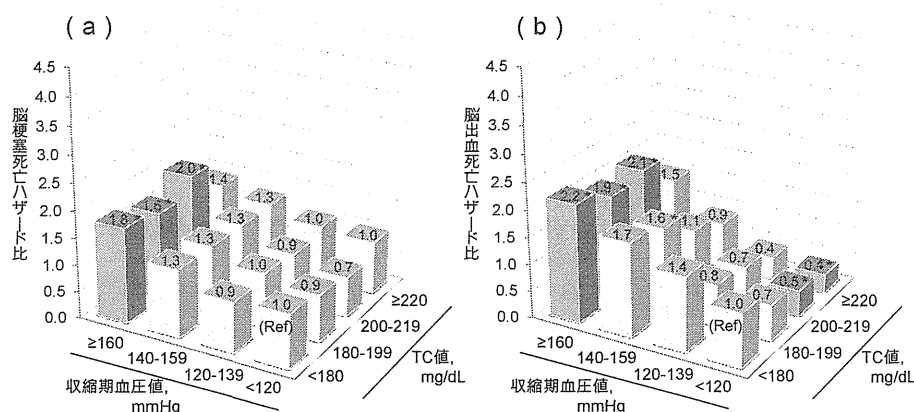


図2. 収縮期血圧値およびTC値と (a) 脳梗塞および (b) 脳出血死亡との関連  
解析方法は図1と同様。\* $P < 0.05$ 。

で血圧値と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が認められている。<sup>1)</sup> APCSC には白人、さらにはアジア人の中でも韓国や中国からの対象者が多く含まれており、日本人は APCSC 対象者全体のわずか 6.5%である。

<sup>1)</sup>近年、日本人に比べ、欧米人において血圧以外のメタボリック危険因子と脳心血管死亡の関連が明瞭であることが示されている。<sup>2)</sup>したがって、生活習慣の差異またはメタボリック危険因子の感受性の人種差が、結果の相違に影響している可能性がある。<sup>1)</sup>

一方、TC 値は脳出血死亡リスクと負に関連していた。これは、19 コホートを含むメタ解析の結果と一致している。<sup>3)</sup>本研究およびメタ解析に含まれるコホート研究は全て観察研究である。<sup>3)</sup>このことから、本研究における TC 低値と脳出血死亡リスクとの関連には栄養状態や全身状態が影響している可能性がある。介入研究を統合した近年のメタ解析の結果では、スタチン治療と脳出血死亡リスクが関連しておらず、むしろ全脳卒中死亡リスクの低下に寄与することが示されている。<sup>4)</sup>ことより、脂質異常症の治療は脳心血管疾患予防の観点から必要と考えられる。

## E. 結論

日本人において、血圧高値と TC 高値の両者の複合により冠動脈疾患死亡リスク

が増大することが示唆された。一方、TC 低値が脳出血死亡のリスクに関連していた。血圧管理と共に、栄養状態にも注意を置いた脂質管理が必要と考えられる。

## 参考文献

1. Asia Pacific Cohort Studies C. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.
2. Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Nakamura Y, Ohkubo T, Okayama A, Okamura T, Ueshima H. Impact of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. *Am J Cardiol*. 2013.
3. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.
4. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.

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  
『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』

新規統合研究課題

2) Isolated low HDL と循環器疾患による死亡との関連

EPOCH-JAPAN 脂質異常症解析グループ (○: グループリーダー)

研究分担者 ○岡村 智教 (慶應義塾大学衛生学公衆衛生学)

上島 弘嗣 (滋賀医科大学アジア疫学研究センター)

齋藤 重幸 (札幌医科大学保健医療学部)

岡山 明 (結核予防会第一健康相談所)

磯 博康 (大阪大学公衆衛生学)

入江 ふじこ (茨城県保健福祉部保健予防課)

西連地 利己 (獨協医科大学公衆衛生学)

宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター予防健診部)

山田 美智子 (放射線影響研究所臨床研究部)

実務担当者

平田 匠 (先端医療センター研究所先制・予防医療研究開発部)

杉山 大典 (慶應義塾大学衛生学公衆衛生学)

長澤 晋哉 (金沢医科大学健康管理センター)

1. 背景・目的

HDL コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) が循環器死亡の独立した危険因子であることはこれまで数多くの報告で示されているが、総コレステロールなど他の脂質指標が正常範囲にある場合 (いわゆる Isolated low HDL) が循環器死亡と関連するかについては一定の見解を得られておらず、またアジア人集団におけるエビデンスも十分であるとはいえない。そこで本研究では Isolated low HDL と循環器死亡との関連について、EPOCH-JAPAN データベースを用いた解析を行った。

2. 方法

EPOCH-JAPAN データベース登録者 (12 コホート, 101,250 名) のうち、循環器疾患の既往を有さない 40 歳以上 90 歳未満の登録者 (81,585 名) を対象とした。また各種データが欠損している者 (40,379 名) は解析対象より除外した。その結果、解析対象者は 9 コホート, 41,206 名 (男性: 18,165 名、女性: 23,041 名) となった。

主要アウトカム (エンドポイント) は循環器疾患 (Cardiovascular disease; CVD)

による死亡ならびに虚血性心疾患 (Coronary heart disease; CHD) による死亡とした。また副次アウトカムとして、全脳卒中 (Stroke) による死亡、脳梗塞による死亡、脳出血による死亡を設定した。主たる要因である脂質に関しては、欧米で用いられている診断基準に基づき、総コレステロール (Total cholesterol; TC)、中性脂肪 (Triglycerides; TG) ならびに HDL-C の値により以下の 3 群に分類した。

[1] Isolated (I) 群 : HDL-C<40mg/dl (男性) または<50mg/dl (女性) , かつ TG<150mg/dl, TC<240mg/dl

[2] Non-isolated (NI) 群 : HDL-C<40mg/dl (男性) または<50mg/dl (女性)、かつ TG≥150mg/dl または TC≥240mg/dl

[3] Normal 群 : HDL-C≥40mg/dl (男性) または≥50mg/dl (女性)

すべての解析は男女別で行った。ハザード比 (Hazard ratio; HR) の推定は Normal 群を Reference とし、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。交絡因子は年齢、喫煙歴 (非喫煙、過去喫煙、喫煙)、飲酒歴 (非飲酒、過去飲酒、飲酒)、Body mass index、収縮期血圧、コホートとした。

### 3. 結果

平均追跡期間は男性 12.9 年、女性 13.0 年であった。同追跡期間における死亡者数は、CVD による死亡が男性 796 名 (死亡率 1,000 人年あたり 3.4)、女性 675 名 (死亡率 1,000 人年あたり 2.3)、CHD による死亡が男性 219 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.9)、女性 136 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.5) であった。また全脳卒中による死亡が男性 299 名 (死亡率 1,000 人年あたり 1.3)、女性 297 名 (死亡率 1,000 人年あたり 1.0)、脳梗塞による死亡が男性 153 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.7)、女性 133 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.4)、脳出血による死亡が男性 74 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.3)、女性 64 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.2) であった。

CVD による死亡に関して、normal 群を reference とした I 群ならびに NI 群における多変量調整 HR および 95%信頼区間 (Confidence interval; CI) は、男性で I 群 1.13 (95%CI : 0.91-1.41)、NI 群 0.99 (95%CI : 0.79-1.25)、女性で I 群 0.98 (95%CI : 0.81-1.20)、NI 群 0.99 (95%CI : 0.82-1.21) であった (図 1)。

CHD による死亡に関して、I 群ならびに NI 群における多変量調整 HR ならびに 95%CI は、男性で I 群 1.16 (95%CI : 0.76-1.78)、NI 群 1.37 (95%CI : 0.93-2.02)、女性で I 群 0.51 (95%CI : 0.29-0.89)、NI 群 1.26 (95%CI : 0.85-1.86) であった (図 2)。また、非喫煙者に限定すると、男性で NI 群の多変量調整 HR が 1.90 (95%CI : 1.03-3.90) と有意に高かった。

一方、Stroke による死亡に関して、I 群ならびに NI 群における多変量調整 HR ならびに 95%CI は男性で I 群 1.25 (95%CI : 0.88-1.78)、NI 群 0.81 (95%CI : 0.54-1.22)、女性で I 群 1.05 (95%CI : 0.78-1.41)、NI 群 0.99 (95%CI : 0.73-1.33) であった。(図