

2013/5012B

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成 23~25 年度 総合研究報告書  
(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 23~25 年度 総合研究報告書  
(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：平成 23～25 年度の研究の概要	
岡村 智教	3
2. 統合研究の行政施策への応用：危険因子管理の効果を推計する：国民の血圧水準の低下の考え方	
岡村 智教 三浦克之	17
3. 健康日本 2 1（二次）循環器分野の目標設定における大規模コホート研究の必要性について	
岡村智教、村上義孝、三浦克之、上島弘嗣	23
4. EPOCH-JAPAN データベース拡充・更新とその公衆衛生的高次利用 -日本人集団を念頭においた集団介入による死亡者数減少効果、複数危険因子の人口寄与危険割合の算定-	
村上義孝、三浦克之、上島弘嗣、岡村智教	30
III. 統合データの解析結果（In Preparation 分の途中解析結果の抜粋）	
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	43
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	48
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	53
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	57
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	63
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	68

#### IV. 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-----73

##### 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 -----77

#### V. 分担研究報告（個別コホート研究）

##### 1. JACC Study

磯 博康、玉腰暁子 -----91

##### 2. 大迫コホート

今井 潤 -----102

##### 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 -----116

##### 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 -----123

##### 5. 北海道における疫学研究

斎藤 重幸ほか -----136

##### 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 -----151

##### 7. 富山職域コホート研究

中川 秀昭ほか -----161

##### 8. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

山田 美智子-----180

##### 9. 岩手県北地域コホート研究

坂田 清美ほか -----189

##### 10. 秋田・大阪コホート研究

北村 明彦-----208

#### VI. 研究成果の刊行物・別刷（抜粋） ----- 225

# 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を、追跡期間の延長や新規コホートの参加で拡充し、単独のコホートでは解析が難しい年齢別や危険因子の組み合わせによるリスク評価を行うとともに、個別コホートの継続を支援する目的で開始された。またリスク評価は、相対リスクや絶対リスクなどの個人のリスクだけでなく、人口寄与危険割合など集団全体への寄与という 2 つの視点で解析を行ってきた。また地域的な偏りがなく信頼性が高い巨大なコホート集団であるため、厚生労働行政上の課題に迅速に科学的根拠を提供することも可能と考えた。

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) の統合が完成し、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、厚生労働行政に直接役立つ実学的な知見を提示することを目的としているため、学問的に興味ある課題を追及すればよい通常の研究とは異なった役割があると考えた。本研究班での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幅広い年代の研究協力者によるフランクな議論で決定して行った。研究期間中の行政貢献の大きなものとしては、本研究班での解析結果が、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ことが挙げられる。

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重要な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  
総合研究報告書

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 23～25 年度の研究の概要

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。この統合データの解析により、1) 日本人男性集団では、高血圧を併せ持った喫煙が循環器疾患死亡数の約 30%に寄与していること、2) 血圧の上昇は 30 歳代から 80 歳代までどの年代でも循環器死亡に直線的に関与すること、3) 高コレステロール血症は 70～89 歳の高齢男性や 70 歳未満の女性でも冠動脈疾患のリスクとなるが、女性の 70 歳以上ではならないこと、4) 推算糸球体濾過量 (eGFR) 低下と蛋白尿 (試験紙法) は互いに独立した循環器病の危険因子であること、5) 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、6) 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、7) 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、8) 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、9) 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、10) 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、11) 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。個別研究におけるエンドポイントの追跡や統計解析、論文作成も本研究班の枠組みとして順調に継続され、合計で 100 編以上の論文が公表されている。また将来の統合を見越した新規コホート研究の立ち上げについても複数の支援を実施した。人また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。さらに本研究の統合データの危険因子の分布、危険因子の層別の循環器疾患死亡率のデータは、平成 24 年度に大臣告示された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なった。



## 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、先行研究の継承とそのデータベースの拡充、それを用いた解析を通じて日本人の脳・心血管疾患の予防に直接的に資するエビデンスを構築することを目的として3年間の研究を実施した。具体的には、①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200万人年規模の統合データベースを引き継ぎ、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、②統合コホートに参加している個々のコホートにおいて継続的な追跡調査を実施する、③統合データベースを、300万人年を目標に拡充して脳・心血管疾患の予防に関する更なるエビデンスを創出する、特に個人のリスクと集団全体への寄与という2つの視点で解析を行い、厚生労働行政上の課題に科学的根拠を提供すること、④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する、を目標とした。

特に本研究では、血圧、コレステロール、血糖値、喫煙などの各種指標と循環器死亡・発症、がん死亡、総死亡との関連を大規模データに基づいて検証し、個

人リスクの判定ツールおよび各指標の集団全体への寄与を性別、年代別に検討可能である。これにより厚生労働行政上の優先順位の決定に有益な疫学のエビデンスが創出される。また今後の共同研究におけるデータベース構築の方法、継続利用のノウハウなどについても検討できる。

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直接的な貢献を検討する。

## 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っ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。

### 1) 統合コホートデータベースの拡充

(平成 23 年度～平成 24 年度)

研究開始当初の最大の目標は、統合データベースを本邦最大規模まで拡充して新しいデータベースを完成させることであった。まず本研究班の統合データが先行研究を継承したものであることを通知する文書を各個別コホートの代表者に送付し、データベースの継承について倫理的、予算遂行上の問題がないことを各大学の倫理委員会や資金管理者に通知した。次にデータベース拡充のための新規データ提供時に、全体の研究計画について研究代表者が所属する慶應義塾大学およびデータ管理を担当する滋賀医科大学での倫理委員会での承認を得た

(それぞれ平成 23 年 10 月 31 日と 11 月 22 日に承認)。その後、拡充用の新規データの提供に関する個別コホート内での倫理審査等を経て 2012 年 2 月末までに 14 コホートのデータが収集された。拡充統合データの完成は、欠損値や追跡不能者の処理、特に本研究班の採択直前に発生した東日本大震災の被災地に一部のコホートが含まれていた関係で予定よりも遅れたが、新規参加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、14 コホートを解析可能な形式で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。なお当該コホート内の取り決め

で死因別死亡を統合研究に提供できない茨城県コホートを除くと、統合コホートの規模は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人となった。参加コホートの地理的な位置等を図1に示した。

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

## 2) 統合データベースの解析

（平成24年度～平成25年度）

統合解析の成果としては以下のものが挙げられる。

①日本人男性では、高血圧を併せ持った喫煙が循環器疾患死亡数の約30%に寄与しており、また男性喫煙者の循環器病相対リスクは、非喫煙群を1とすると1.7だが、高脂血症を合併すると1.9、高血圧を合併すると2.8に上昇していた（*Crebrovasc Dis 2012*）。

②血圧の上昇はどの年代（40-64歳、65-74歳、75-89歳）でも循環器死亡に直線的に関与しており、その人口寄与危険割合はそれぞれ23%、49%、60%であった（図2）

（*Hypertens Res 2012*）、

③性別、年代（40-69歳、70-89歳）に分けて総コレステロールと虚血性心疾患の関連を検討すると、高齢女性を除いて、どの群でも有意な正の関連を認めた（図3、図4）（*J Am Heart Assoc 2012*）。

④推算糸球体濾過量（eGFR）低下と蛋白尿（試験紙法）は互いに独立した循環器病の危険因子であり、蛋白尿の有用性が示された（図5）（*Am J Epidemiol 2013*）。

⑤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、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が示された（図6）（*Hypertension, in press*）。

（以下、投稿中または準備中課題）

⑥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7）。

⑦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。

⑧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コレステロール血症では総死亡リスクが高いこと。

⑨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8）。

⑩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9）。

⑪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。

以上の解析はいずれも細かい年齢別の知見や危険因子の組み合わせごとのリスクを示すものであり、単独のコホートでの解析はほぼ不可能な課題であり、貴重なエビデンスを構築できた。

### 3) 人口寄与危険割合の検討

（平成25年度）

脳・心血管疾患の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1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%）、で高血圧

+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。

### 4) 厚生労働行政への貢献

（平成24～25年度）

なお本研究の統合データベースを用いた解析は、平成24年度に大臣告示された健康日本21（二次）の循環器分野の目標設定に際して、血圧レベル別、高脂血症の有無別の性・年代ごとの循環器病死亡率の基礎資料として用いられなど大きな貢献をした。具体的には、国民の収縮期血圧の平均値が低下した場合の年齢調整死亡率の減少割合を算出した。その結果、健康日本21（二次）の収縮期血圧の目標である4mmHg低下で、脳卒中死亡率は、男性で9%、女性で6%、虚血性心疾患死亡率は、それぞれ5%と7%減少すると推計された。また80歳未満の総コレステロール240mg/dl以上の割合を25%減少させることによって、虚血性心疾患死亡率を1%減少減少できることも示した。これらは健康日本21（二次）の循環器病の年齢調整死亡率減少目標の設定（図11）の根拠として用いられた。また平成25年4月に発行された標準的な健診・保健指導プログラム（改訂版）の健診結果のフィードバック文例集では、血圧高値の引用文献3本中の1つ、脂質異常（コレステロール）の引用文献3本中の1つは本研究班の統合研究の論文が引用されている。

これらは行政施策への貢献という、本研究の当初目的を一部達成した事例であり、本研究班は緊急性の高い政策決定に対してタイムリーに科学的根拠を提供できることを示した。

### 5) 個別研究と新規コホートの支援

(平成23年度～25年度)

本研究では各コホートでの追跡調査の継続を通じて個別研究を推進することも大きな役割である。これらは業績多数のため個々の研究報告としてまとめている。また新規コホートとして、神戸コホート、倉渕コホート、鶴岡コホート、篠山コホートについて立ち上げの支援を行い、日本のコホート研究の多様性の維持に貢献した。

#### D. 考察

生活習慣病の予防に際しては限りある保健医療資源を有効に使う必要がある。そのため公衆衛生施策はできるだけ効率的に運用されるべきであり、また科学的根拠に基づいていることも重要である。本研究では計6年間実施した2つの厚生労働科学研究で構築した200万人年のデータベースを引き継ぎ、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。ここで取り上げた危険因子は、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用いた高血圧、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。

さらに本研究班のように大規模なデータベースと研究者集団を維持しておくことにより、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、統合解析研究で公表済みの原著論文のみを抜粋した（巻号が確定している1～4は巻末の文献リストの冒頭に提示）。その他は個別研究の巻末にリストを提示し、一部抜粋した文献を巻末に付記した。

1. Fujiyoshi A, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 35: 947-53, 2012.
2. Nakamura K, 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* 33: 480-91, 2012.
3. Nagasawa SY, et al. Relation Between Serum Total Cholesterol Level and Cardiovascular Disease Stratified by Sex and Age Group: A Pooled Analysis of 65 594 Individuals From 10 Cohort Studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 1: e001974, 2012.
4. Nagata M, et al. 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.

5. Asayama K, et al. 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

図1. 参加コホートの概要

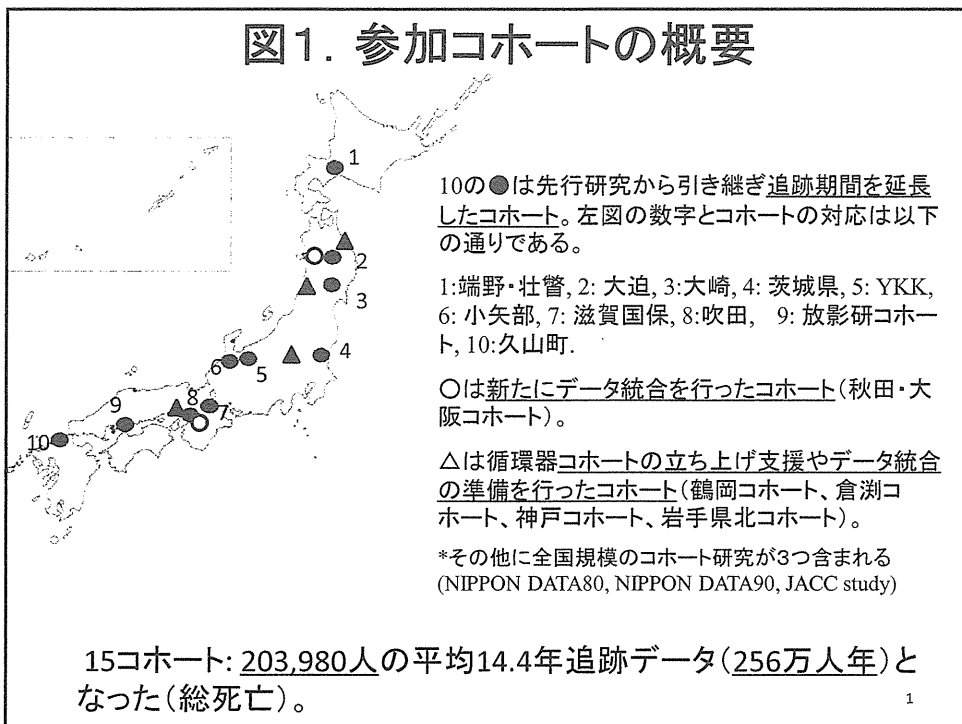
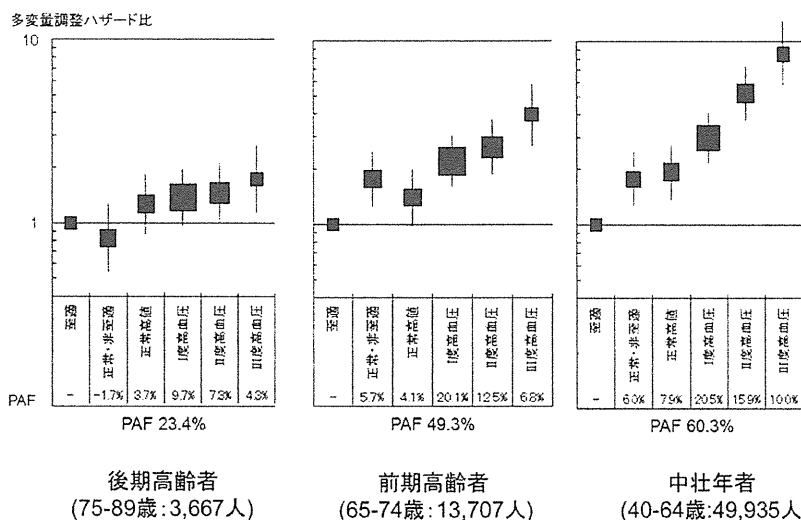


図2. 血圧カテゴリー別 循環器疾患死亡ハザード比および人口寄与危険割合 (40-89歳男女 67,309人 平均追跡期間10.2年)



Fujiyoshi A, et al. Hypertens res 2012



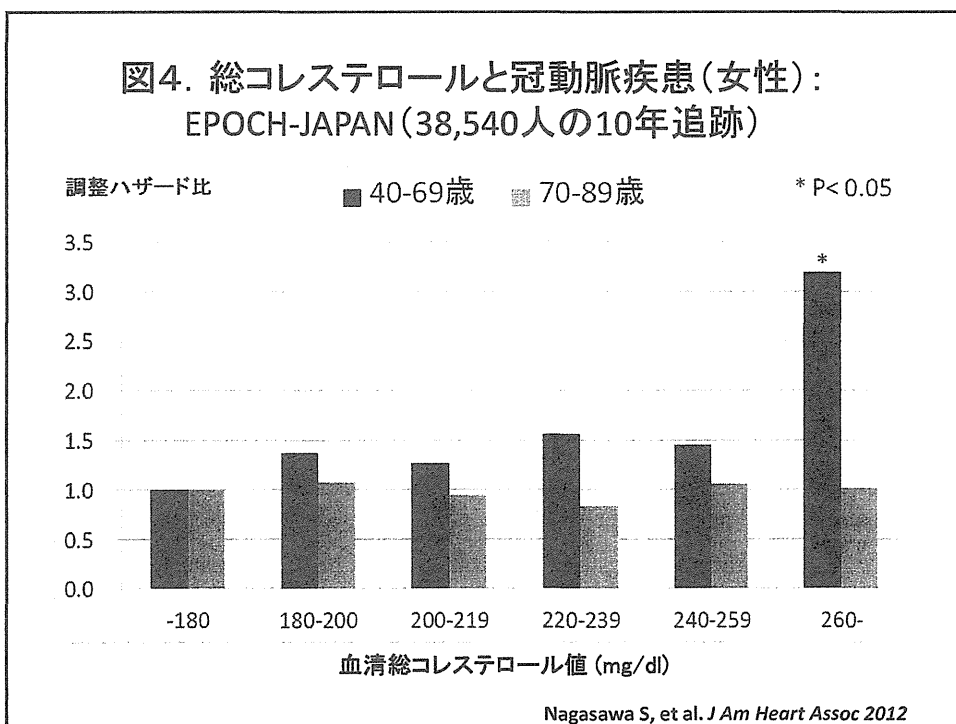
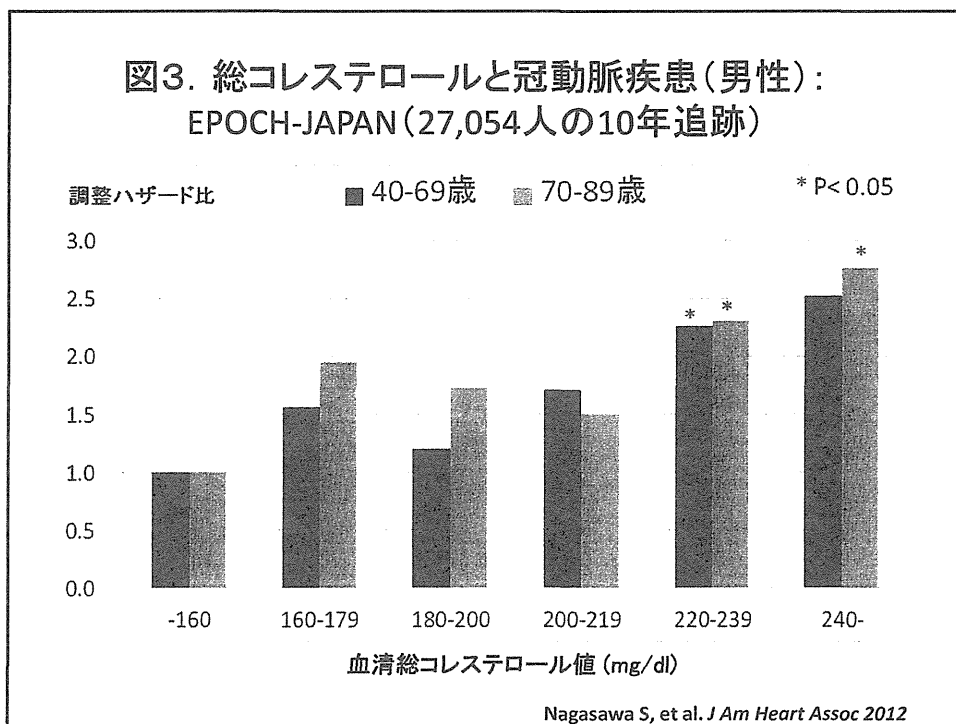
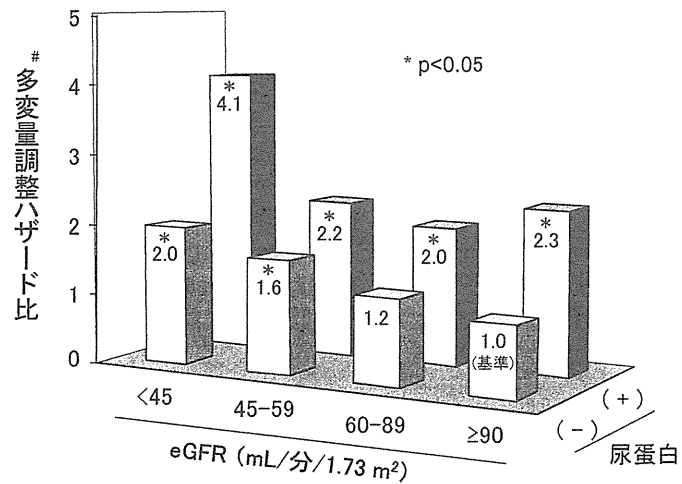


図6. 腎機能低下および尿蛋白は独立して  
心血管病リスクと関連する: EPOCH-JAPAN

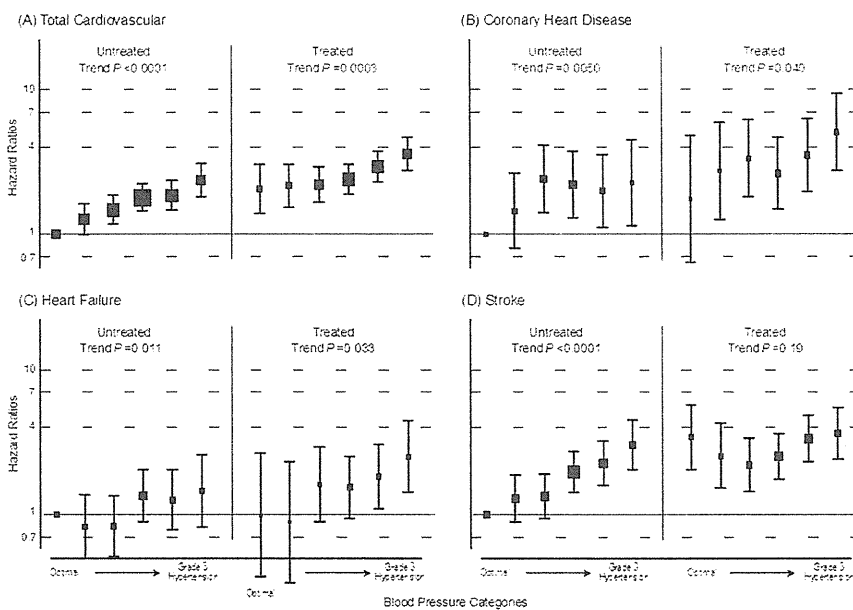
(男女計39,405人、40-89歳、追跡期間10年)



# 調整変数: 年齢、性、収縮期血圧、糖尿病、BMI、血清総コレステロール、喫煙、飲酒、心血管病既往

Nagata M, et al. *Am J Epidemiol* 2013

図6. 未治療および治療中の高血圧と脳・心血管疾患

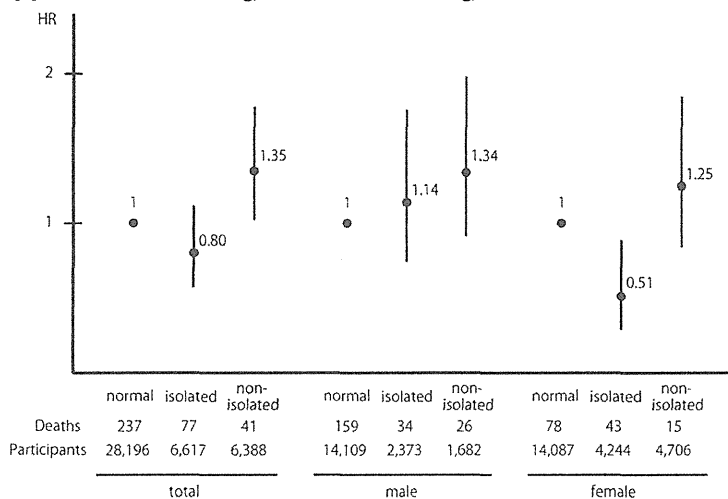


Asayama K, et al. *Hypertension*, in press

### 図7. 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)

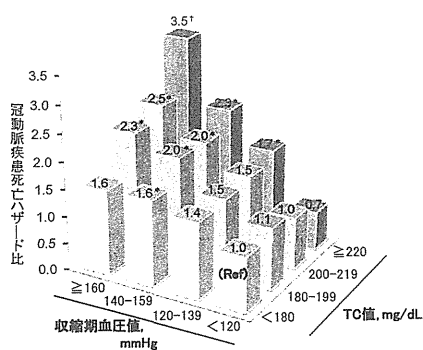
- [1] Isolated: HDL-C<40mg/dl(男性)または<50mg/dl(女性), TG<150mg/dl, TC<240mg/dl
- [2] Non-isolated: HDL-C<40mg/dl(男性)または<50mg/dl(女性)のうち、[1]を除く
- [3] Normal: HDL-C≥40mg/dl(男性)または≥50mg/dl(女性)



調整変数: 年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙、飲酒、コホート

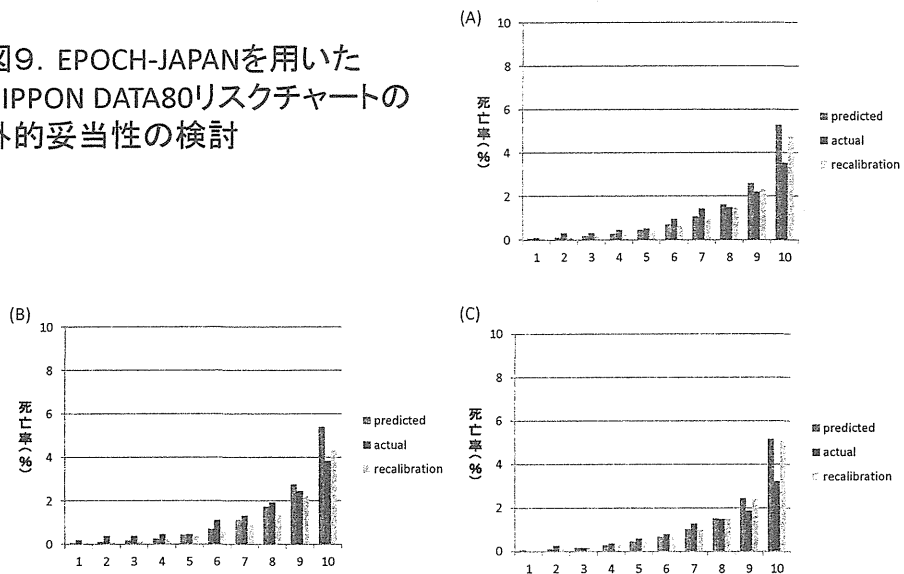
### 図8. 収縮期血圧、総コレステロールと冠動脈疾患の関連

(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Streta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9. 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)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1. 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	血压	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	血压	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	0.1
				あり	0.0
					-4.6
			あり	あり	-
					20.8

血压:高血圧、TC: 高コレステロール血症