

## 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

高血圧は脳血管障害や虚血性心疾患などあらゆる循環器疾患の危険因子であり、日本人の循環器疾患の発症や死亡に対して大きな人口寄与危険割合を示し、他の危険因子と比べてもその影響は非常に大きい(1-3)。また所謂、“高血圧”だけでなく、至適血圧と高血圧の間の領域(正常高値血圧と正常血圧)の循環器疾患発症への寄与も非常に大きいことが示されており、血圧値と循環器疾患の関連は少なくとも至適血圧領域までは“lower the better”と考えられる(4-5)。さらに壮年期から後期高齢期までのすべての年齢階層で血圧の上昇に伴い循環器疾患リスクの上昇を認めており(6)、40歳から80歳代までの各年齢層で血圧と総死亡も正の関連を示している(5)。一方、降圧剤を用いた臨床試験では降圧による循環器疾患予防効果は明白であり、高齢者でも80歳以上を対象としたHYVETで利尿剤とACE阻害剤による総死亡の減少が確認されている(7)。

このような血圧と循環器病の関連からみて単に“高血圧”の割合だけを減らすだけでは循環器病の発症者数や死亡者数を大きく減少させることは困難であることがわかる。したがって個人単位で見ると降圧目標値をどこまで持っていくか等の議論はあるものの、国民集団全体として考えた場合、少なくとも80歳代までは平均血圧レベルを下げるという目標設定が妥当である。なお血圧の諸指標のうち循環器疾患の発症予測に最も有用なのは収縮期血圧値であることが示されているため(8)、血圧水準の指標としては主に収縮期血圧を用いるのがよいと考えられる。

また国民の血圧レベルの目標値の設定に際しては、関連分野の目標値との整合性をとることが重要である。もし栄養や運動などで具体的な目標値が示されているのであれば、これらの目標値から血圧レベルの変動を推計し、それを踏まえた上で血圧レベルの目標値を設定することが可能である。健康日本21(第二次)では、血圧レベルの設定と関連する分野について下記のような目標値が示されている。

### 1) 栄養分野(現状と目標)

#### ①食塩摂取量(1日)

現状値 10.6g → 8.0g へ：食塩 2.6g の減少

#### ②野菜摂取量の増加(1日)

現状値 282g → 350g へ：野菜約 50g の増加(カリウム 100mg = 2.56mmol)

#### ③果物摂取量の増加(1日)：

現状値 100g 未満の者 61.4% → 30%

#### ④肥満度の減少

現状値 男性 40歳代：35.2%、50歳代：37.3%、60歳代：29.9%

女性 40 歳代: 18.3%、50 歳代: 19.0%、60 歳代: 27.0%  
目標 男性 40 歳代: 28.8%、50 歳代: 35.2%、60 歳代: 29.9%  
女性 40 歳代: 18.3%、50 歳代: 18.3%、60 歳代: 19.0%

以上①～④までの栄養分野の目標達成による国民の血圧レベルへの効果を推計した。介入研究を集めたコクランレビューでは1グラムの減塩により、収縮期血圧が高血圧者で1 mmHg、非高血圧者で0.5 mmHg 低下することがわかっている (9)。国民健康・栄養調査では高血圧と非高血圧の比率は年代によって異なるが40～74歳の範囲ではほぼ1:1となっている。したがって食塩摂取量2.6gの減少で約2mmHgの収縮期血圧の低下が期待される。野菜と果物の増加でカリウム173 mg (約4.43 mmol)の増加が期待される。INTERSALT 研究からカリウム10mmolの増加で収縮期血圧は約0.5mmHg 低下すると推計されるため、これにより収縮期血圧0.22 mmHgの低下が期待される(10-11)。また肥満者割合の減少については、EPOCH-JAPAN 研究の循環器コホート (12) の40～69歳の肥満度別の収縮期血圧値平均値を用いて (表1)、肥満者の割合が減少した時の収縮期血圧値平均値の低下を推計した。その結果、男性では40～69歳で0.14mmHgの減少、女性では40～69歳で0.24mmHgの減少が期待された。以上をまとめると栄養分野の目標達成による国民の収縮期血圧レベルの低下として期待できるのは2.3mmHgと考えられた。

## 2) 運動分野 (現状と目標)

### ① 1日の歩数

歩数を現状よりも1500歩増やす (全体を総括した場合、このくらいの値となる)。

毎日3メッツ×0.25時間=1週間では×7で5.25メッツ時の増加。

### ②運動習慣者の割合の増加

4メッツ時/週の運動している者を40から50%に10%ほど増やす。

既存の介入研究のメタアナリシスからこのレベルの歩数の増加により高血圧者に対して収縮期血圧2～3mmHgの低下が期待できる (13)。運動の効果は主に高血圧者に作用すると考え、前述のように40歳以上の高血圧と非高血圧の比率を1:1とすると、集団全体への降圧効果は1.0～1.5 mmHgと試算される。なおコホート研究のメタアナリシスの成績からこのレベルの運動量の増加で循環器病の発症率や死亡率を5～10%減少させると考えられるため (14)、血圧低下以外にも運動の循環器病に対しての有益な効果が期待できる。その点を加味して運動による降圧効果は上限の1.5 mmHgと想定すべきであろう。

## 3) アルコール分野 (目標値未定)

飲酒は高血圧の危険因子であり (15)、多量飲酒は起床前から起床直後の早朝血圧を上

昇させる (16)。また飲酒と血圧の関係はアルコール飲料の種類による差はなく主にエタノール量によって規定される (17)。したがって血圧レベルの低下には多量飲酒者の減少も貢献し得る。多量飲酒者に介入して飲酒量を減らすと血圧値の低下が観察される。例えば男性高血圧者の飲酒量をエタノールで65mlから9mlに減らすとコントロール群に比して収縮期血圧は5mmHg低下する(18)。同じく日本人の高血圧者に対する介入研究では、日本酒換算で2合以上の飲酒量を1合程度(28ml)まで下げると、やはり収縮期血圧はコントロール群に比して5mmHg低下した(15)。飲酒分野の目標値は、男性で1日40g以上、女性で20g以上(エタノール換算)の生活習慣病のリスクを高める飲酒をしている人を(現状では男性で15.3%、女性で7.5%)を15%減少させるというものであり、これにより全男性の2.3%の収縮期血圧の平均値が5mmHg下がるため、男性全体の平均血圧は0.12 mmHg下がる。なお女性の場合、ハイリスク飲酒者の頻度が低いため推計には用いなかった。

#### 4) その他

臨床試験のメタアナリシスでは、降圧剤のプラセボと比較した降圧効果は5~8mmHgである(19)。年齢によって大きく異なるが、現在、40歳~74歳の高血圧者の50%が服薬治療を受けており、これは母集団の25%に相当する(この年代の半数が高血圧であると仮定した場合)。仮に服薬率が50%から60%に上昇した場合(服薬率20%上昇)、母集団の5%の対象者の収縮期血圧が平均5~8mmHg下がることになる。これによる集団全体の収縮期血圧の低下は0.25~0.40mmHgである。また服薬率が50%から55%に上昇した場合(服薬率10%上昇)はこの値は0.13~0.20mmHgとなる。あり得ない想定だが、高血圧者全員が服薬するようになった場合の集団全体の収縮期血圧の低下は1.25~2.0mmHgである。ここでは服薬率10%上昇と考えて、服薬率の増加による降圧効果は0.13~0.20mmHgの中間値である0.17 mmHgとした。

#### 5) まとめ

以上の結果を整理すると、期待される収縮期血圧の低下量は、

栄養分野の目標達成	2.3 mmHg
運動分野の目標達成	1.5 mmHg
飲酒分野の目標達成	0.12 mmHg
降圧剤服用率 10%の増加	0.17 mmHg

となる。

これらを合計すると国民の血圧水準(収縮期血圧)の低下目標は約4mmHgとなり、目標達成のためには一部の国民ではなく全国民に関係する栄養と運動の影響が大きいことが示された。なお高血圧治療ガイドライン 2009(日本高血圧学会)でも明記されているように生活習慣の改善は降圧剤の服用をしている人でも必須である。したがって

この目標値は治療中の有無に関わらず適用する目標となる。またターゲットとする年齢は、血圧上昇と総死亡との関連が認められる 40 歳以上（上限は 89 歳まで）としているが(5)、これより若い年代でも血圧値を下げることに何の問題もなくむしろ推奨される。

そのため 40 歳以上の収縮期血圧平均値を男性 138mmHg、女性 133mmHg（平成 22 年）から男性 134 mmHg、女性 129 mmHg（平成 34 年）に減少させるという目標が設定できた（この範囲の年齢構成が一定の場合の推計値）。

表1. Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN)の循環器コホートベースラインデータから算出(N= 62567)

性別	年齢階級	肥満の有無	対象者数	収縮期血圧平均	標準偏差
男性	40歳代	非肥満	5918	125.2	16.0
		肥満	1983	131.2	16.3
	50歳代	非肥満	5935	132.1	18.7
		肥満	1967	138.0	18.4
	60歳代	非肥満	6855	136.2	19.5
		肥満	1938	142.0	18.5
女性	40歳代	非肥満	8234	121.2	15.8
		肥満	2476	130.5	18.1
	50歳代	非肥満	9715	127.6	18.2
		肥満	4074	135.3	19.3
	60歳代	非肥満	9077	132.5	19.1
		肥満	4395	139.0	19.3

#### 文献

1. Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Abbott RD, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Joint impact of smoking and hypertension on cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: NIPPON DATA80, a 19-year follow-up. *Hypertens Res* 2007; 30: 1169-75.
2. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009; 22: 273-80.
3. Yamamoto T, Nakamura Y, Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Abbott RD, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Low-risk profile for cardiovascular disease and mortality in Japanese. *Circ J* 2008; 72: 545-50.
4. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K,

- Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension* 2008; 52: 652-9.
5. 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.
  6. Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens* 2006; 24: 459-62.
  7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-98.
  8. Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, Harada A, Taguri M, Kushiro T, Takahashi A, Nishinaga M, Soejima H, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009; 119: 1892-8.
  9. He FJ, MacGregor GA. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004937.
  10. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297(6644): 319-28.
  11. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 1989; 14: 570-577.
  12. Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, Murakami Y, Irie F, Fujiyoshi A, Okamura T, Miura K, Ueshima H, for the EPOCH-JAPAN research group. The influence of smoking and its combination with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis*, in press.
  13. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:

- 493-503.14. Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 2008; 42: 238-43
14. Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 2008; 42: 238-43.15.
15. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, Sasaki S, Ozawa H, Tsushima M, Kawaguchi A, Omae T, Katayama Y, Kayamori Y, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993; 21: 248-52.
16. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension* 2009; 53: 13-9.
17. Okamura T, Tanaka T, Yoshita K, Chiba N, Takebayashi T, Kikuchi Y, Tamaki J, Tamura U, Minai J, Kadowaki T, Miura K, Nakagawa H, Tanihara S, Okayama A, Ueshima H; HIPOP-OHP research group. Specific alcoholic beverage and blood pressure in a middle-aged Japanese population: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 9-16.
18. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1(8534):647-51.
19. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527-35.

#### 参考資料

国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針（厚生労働省告示第四百三十号）、平成24年7月10日

### 3. 健康日本21（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（慶應義塾大学衛生学公衆衛生学）

村上義孝（滋賀医科大学公衆衛生）

岡山 明（結核予防会第一健康相談所）

上島 弘嗣（滋賀医科大学アジア疫学研究センター）

脳血管疾患と虚血性心疾患に代表される循環器疾患（脳・心血管疾患）は、悪性新生物と並んで日本人の主要死因の一つである。循環器疾患については発症予防を目的とした医学研究の進め方が体系化されており、一般的には動物実験等の基礎医学的研究による仮説設定、コホート研究など観察研究による因果関係の検証、そして無作為化比較対照試験などの臨床試験による予防効果の判定という流れになる。所謂、Evidence-based Medicine のレベル（ヒエラルキー）に最も忠実な分野と考えられる。

循環器疾患の予防は基本的には危険因子の管理であり、確立した危険因子としては、1)高血圧、2) 高コレステロール血症（総コレステロールまたは LDL コレステロールの高値）、3) 喫煙、4) 糖尿病がある。このうち喫煙以外の危険因子については、観察研究と介入研究のエビデンスがそろっている。なお喫煙については、介入研究（臨床試験、無作為化比較対照試験）では倫理的に有害性の検証ができないことや禁煙の有無を割り付け指標にできないこともあり介入研究のエビデンスはない。しかしながら、いつの時代、どこの国、どのような集団で行われたコホート研究でも循環器疾患のリスクを上昇させることが明らかに示されており、既に学術的には危険因子としての評価は定まっている。

なお危険因子の多くはその前段階として、栄養、運動など様々な生活習慣の歪みが関与して発生する。最近の大規模なコホート研究では生活習慣そのものと循環器疾患の発症や死亡との関連を検討したものも多く、国民の健康増進上、重要な指針を与えている。しかしながらこれらの研究では喫煙や飲酒を除くと、検査所見に基づく危険因子を統計的に調整したものはほとんどない。例えばコホート研究で塩分摂取と循環器疾患の間に因果関係があったとしても、それでは血圧値はどうだったのかという議論が常に出てくる可能性がある。すなわち減塩されていても血圧が不変の場合はリスクが下がったと主張することは困難である。これは脂肪酸摂取とコレステロール、エネルギー摂取と血糖値の関連についても同じことが言える。日常診療の場では例え塩分摂取量が減少しても血圧が高いままならハイリスクと判断せざるを得ず、塩分摂取量が減っていなくても血圧が下がっていればリスクは低下したと考えるのが自然なため、危険因子のレベルを無視した目標値の設定は科学的とは言えない。そのため行政施策等で循環器疾患死亡率等の減少目標を設定する場合、その減少をもたらすために改善が必要な危険因子は、喫煙



を除くと高血圧、高コレステロール血症など検査で把握される危険因子となる。

健康日本 21（二次）は、健康増進法に基づき策定された「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針（平成15年厚生労働省告示第195号）」を改訂したものであり、国民の健康の増進の推進に関する基本的な方向や国民の健康の増進の目標に関する事項等を定めている（平成24年7月10日厚生労働省告示430号）。そしてその大目標として、健康寿命の延伸と健康格差の縮小などと並んで生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底が掲げられている。また特に予防の対象として明記されている生活習慣病としては、がん、循環器疾患、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）がある。そして健康日本 21（二次）では循環器疾患の危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙に対してそれぞれの目標値を設定しており、1) 国民の血圧水準（収縮期血圧値平均値）の低下、2) 脂質異常症の割合の減少、3) 糖尿病の増加抑制、4) 喫煙率の減少、が示されている。循環器疾患のかなりの部分はこれらの危険因子によって発症するため、循環器疾患の減少目標は独立して設定されるべきではなく、これらの危険因子の改善目標を達成した結果として推測されるべきものである。また循環器疾患の発症・死亡ということになると特に40歳以上が重要であり、循環器疾患の目標達成のためにはこれらの目標値を40歳以上でみる必要がある。ただし高コレステロール血症については80歳以上ではリスクになるというエビデンスが乏しいため79歳までリスクと考えるのが妥当である。

健康日本 21 では各危険因子の目標は下記のようになっている。

- ①国民の収縮期血圧値平均値を4mmHg低下させる（40歳以上の収縮期血圧平均値を男性138mmHg、女性133mmHg（平成22年）から男性134mmHg、女性129mmHg（平成34年）に減少させる）。
- ②高コレステロール血症の割合を25%低下させる（40～79歳の脂質異常症の割合（総コレステロール値240mg/dl以上またはLDLコレステロール160mg/dl以上）を、男性13.8%（平成22年）から10.0%（平成34年）、女性22.0%から17%、総コレステロールの場合）。
- ③40歳以上の喫煙者の割合を男性29.9%、女性6.7%（平成22年）から男性19.1%、女性3.9%（平成35年）に減少させる（禁煙を希望している喫煙者がすべて禁煙を達成できた場合）。（国の目標値は男女計20歳以上で19.5%から12%へ）
- ④糖尿病有病者の増加の抑制（各年齢階級別に増加を抑制）（年齢調整有病率を増やさない）

したがって上記の4つの危険因子の目標値を達成した場合の脳血管疾患、冠動脈疾患の死亡率の推移を推計することが目標設定上妥当である。国民の血圧値の低下の影響を推計する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（図1）。また全集団をまる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。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）の循環器疾患の死亡率はコホート研究からしか入手できない（図2）[1]。またこの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く、さらに血圧値等の実測検査データを有するコホートが必要とされる。そこで議論の末、本研究班の統合データを用いることが厚生労働科学審議会専門委員会で提案され了承された。血圧については正規分布を仮定し、図3に示したように国民健康栄養調査に基づく性別、年齢別の収縮期血圧の平均値、標準偏差を用いて、平均値が4mmHg低いほうにシフトした集団を設定し、血圧低下前と低下後の両集団の循環器疾患死亡率を比較した。図4に本研究に基づく性・年齢階級別の循環器疾患死亡率を示した（ポワソン回帰モデルで、コホート、喫煙、総コレステロール値を調整）。さらにコホートからの死亡率と人口動態統計の死亡率の乖離を標準化死亡比に準じた方法で調整し、最終的な収縮期血圧レベル別の循環器疾患死亡率を算出した。なお血圧以外の目標は線形を仮定しておらずそれぞれ有病率の低下を指標にしている。したがって高コレステロール血症については、本研究班統合コホートにおける高コレステロール血症者（TC 240mg/dl以上）とそれ未満の虚血性心疾患死亡率の違いを計算して、高コレステロール血症有病率の循環器疾患死亡率に対する減少効果を推計した（図5）[2]。なお喫煙については国内のコホート研究で循環器疾患発症の相対危険度が約2.0であること、同じく糖尿病については相対危険度がほぼ2~3の間であることから、それぞれ相対危険度を2.5、2.0として人口寄与危険割合の期待変化量から死亡者数の期待減少数を求めている。

最終的にこれらの危険因子に改善により、脳血管疾患は、男性15.9%、女性8.3%の減少、虚血性心疾患は男性13.7%、女性10.4%の減少が期待された。年齢調整死亡率の現状は、脳血管疾患：男性49.5、女性26.9、虚血性心疾患（急性心筋梗塞+その他の冠動脈疾患）：男性36.9、女性15.3（平成22年）である。これが前述の割合で減少できたとすると平成34年の年齢調整死亡率は、脳血管疾患：男性41.6、女性24.7、冠動脈疾患：男性31.8、女性13.7となることが期待され、これが目標値として公表されている。なお危険因子を規定するのは生活習慣であるが、その関係については未だエビデンスが不十分なものが多い。血圧に関しては生活習慣との関連についてのエビデンスが比較的多く、生活習慣の分野の目標として掲げられている栄養・食生活（食塩、野菜・果物=カリウムの摂取、肥満）、身体活動・運動（歩数など）、飲酒（多量飲酒）は血圧との関連が強い。そしてこの3つに加えて、別途定めた高血圧者の降圧剤服用率の増加（10%の増加）を加えて収縮期血圧への効果を推定しており、4mmHgという値はここから算出されている。

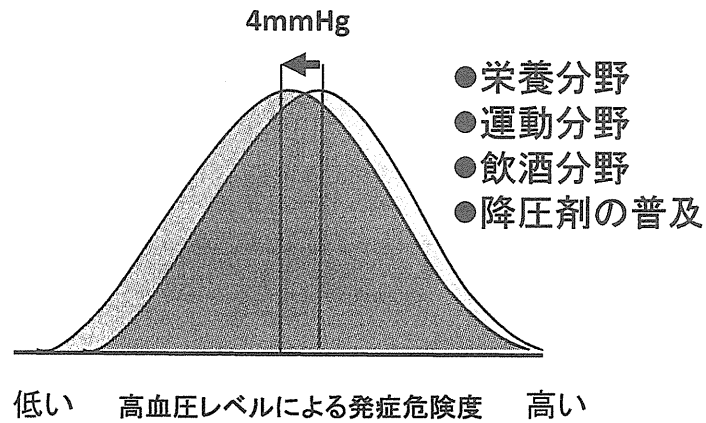
危険因子から死亡率の推計を行う際に本研究班の知見は不可欠であり、大規模コホート研究の存在は非常に有益であり、本研究班として大きな行政貢献が果たせた。

文献

1. Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, Murakami Y, Nagasawa SY, Okamura T, Ueshima H; Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35(9):947-53.
2. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, Murakami Y, Miura K, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. 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* 2012; 1(5): e001974.

## 図1. 平均血圧のシフト

ポピュレーションアプローチ



## 図2. 性・年齢階級・血圧水準別人口の求め方

70歳代男性

平均: 140.2

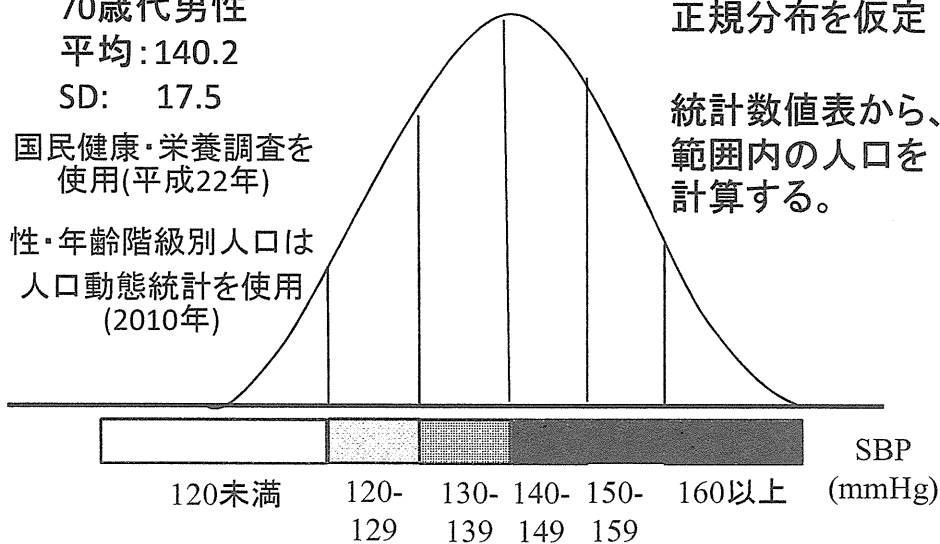
SD: 17.5

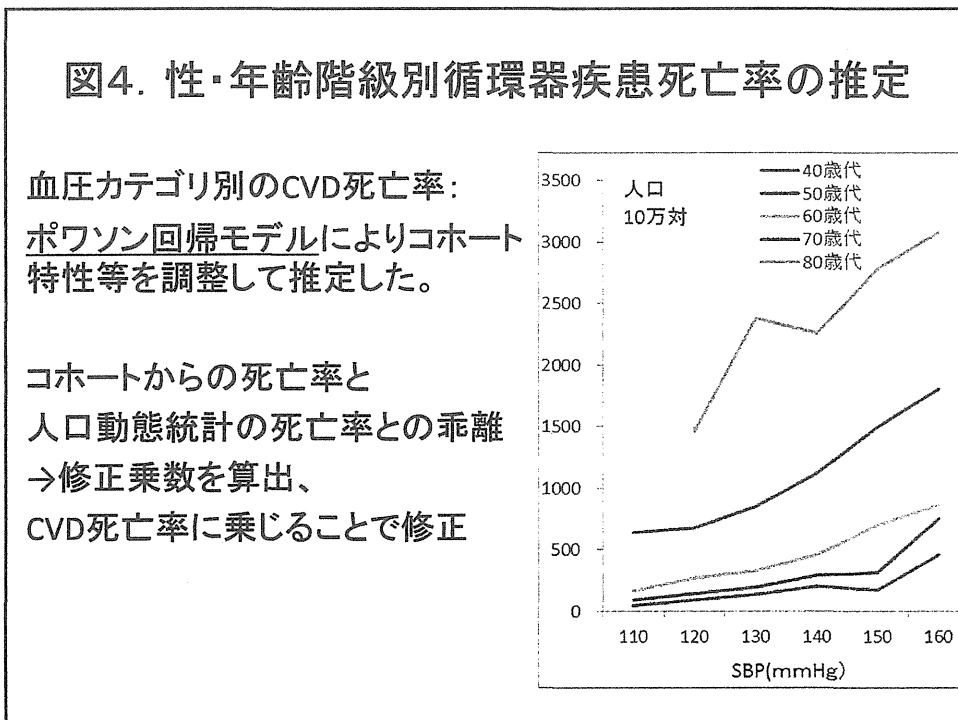
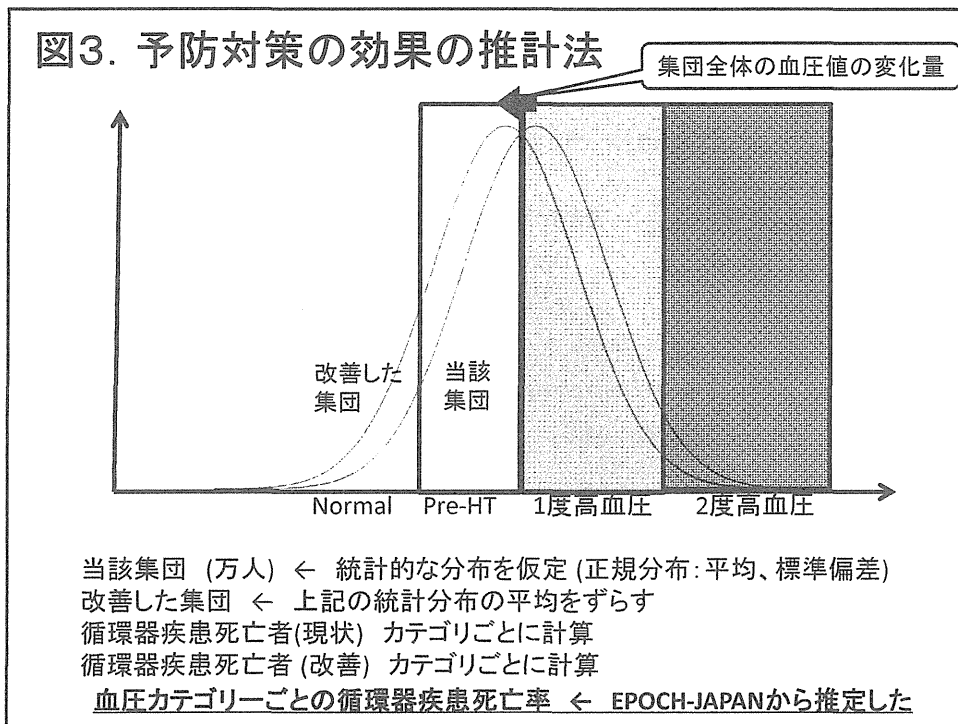
国民健康・栄養調査を  
使用(平成22年)

性・年齢階級別人口は  
人口動態統計を使用  
(2010年)

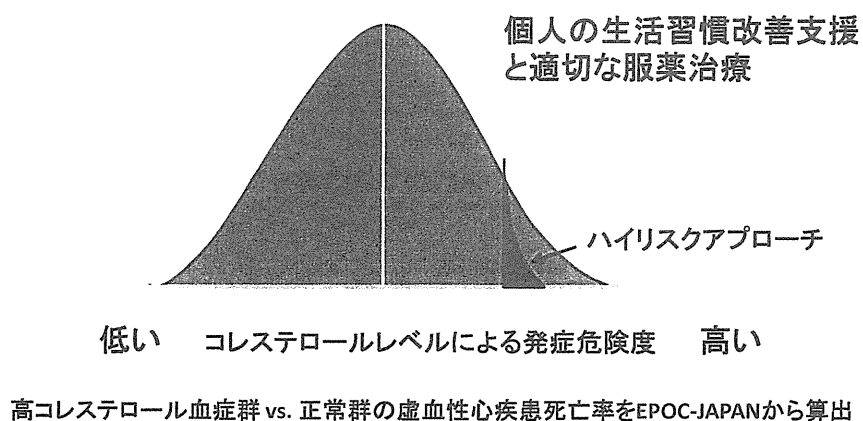
正規分布を仮定

統計数値表から、  
範囲内の人口を  
計算する。





### 図5. 脂質異常症の減少 -高コレステロール血症の減少-



#### 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-

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

##### 研究要旨

本分担課題ではEPOCH-JAPANデータベースの拡充・更新を行うとともに、日本人集団を念頭においた循環器疾患の危険因子管理に関する研究を実施した。初年度はEPOCH-JAPANの循環器死亡データベースを用い、日本人集団に対し集団介入を実施した場合の死亡者数減少の推定を実施した。またデータベースを更新すべくデータ収集および統合データ整理を進めた。二年目はデータベースの拡充・更新作業とともに、新データベースを用いた循環器疾患危険因子のハザード比推定および人口寄与危険割合の推定を実施した。三年目は新データベースを完成させるとともに、そのデータベースを用い危険因子の組み合わせによる人口寄与危険割合(PAF)の算定を実施した。その結果、日本人集団を念頭に入れた集団介入による死亡者数減少の推定では血圧に関しては全体平均が2mmHg減少することにより、男性:7,143人、女性:3,111人の約1万人のCVD死亡(CVD死亡の約3%(男性3.5%、女性2.6%))が回避できる試算となった。また日本人集団を念頭に入れた人口寄与危険割合の算定では、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PAFが大きく、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。

##### A. 研究目的

本分担課題では、EPOCH-JAPAN データベースの拡充・更新を行うとともに、日本人集団を念頭においた危険因子管理に関する研究を実施した。初年度は EPOCH-JAPAN の循環器死亡データベースを用い、日本人集団に対し集団介入を実施した場合の死亡者数減少の推定を実施した。またデータベースを更新すべく、データ収集、統合作業の前段階としてのデータ整理を進めた。二年目はデータベースの拡充・更新作業に従事するとともに、新データベースを用いた循環器主要危険因子のハザード比推定と人口寄与危険割合の推定を実施した。三年目は新デ

ータベースを完成させるとともに、そのデータベースを用いて、危険因子の組み合わせによる人口寄与危険割合(PAF)の算定を実施した。この三年間の研究成果について、これから説明を行う。

##### B. 研究方法

###### 1. 日本人集団に対し集団介入を実施した場合の死亡者数減少の推定

日本人集団における危険因子の階級別死亡者数の推計、およびその危険因子の分布が変化することによる死亡者数減少を推計するに

は、1)危険因子の階級別人口(分布)、2)危険因子階級別の疾患死亡率の 2 つの情報が必要である。死亡者数は、以下の式のようにこれら 2 つを乗じることによって推計可能である。はじめに危険因子の階級別人口、疾患死亡率の推計方法を説明し、次に危険因子分布の変化に伴う死亡者数減少の推計方法をステップ 1 からステップ 3 に分け、順に説明する。なお性別  $i$ , 年齢階級  $j$  の死亡者数  $D_{ij}$  は以下の式で示される。

$$D_{ij} = \sum_{k=1}^{c_k} n_{ijk} \times r_{ijk}$$

$i$ : 性別,  $j$ : 年齢階級 ( $c_j$  カテゴリ),  $k$ : 危険因子カテゴリ ( $c_k$  カテゴリ)

$n_{ijk}$ : 性別  $i$ , 年齢階級  $j$ , 危険因子  $k$  カテゴリの人口

$r_{ijk}$ : 性別  $i$ , 年齢階級  $j$ , 危険因子  $k$  カテゴリの死亡率

また性別  $i$  の死亡者数  $D_i$  は年齢階級別死亡者数の和として、以下の式で示される。

$$D_i = \sum_{j=1}^{c_j} D_{ij}$$

### ステップ 1: 危険因子カテゴリ別人口 $n_{ijk}$ の推計

日本人集団における危険因子カテゴリ別の人口分布については、2010 年国民健康・栄養調査および 2010 年人口推計を使用した。日本人集団における血圧分布には性・年齢階級別の収縮期血圧の平均値と標準偏差を使用、正規分布を想定し、各カテゴリの対象者数  $n_{ijk}$  を算定した。血圧カテゴリ別対象者数は前述した血圧分布を用い、性・年齢別に以下の計算式より算出した。

$$n_{ijk} = n_{ij} \int_{x_k}^{x_{k+1}} N(\mu, \sigma) dx$$

$N(\mu, \sigma)$ : 平均  $\mu$ , 標準偏差  $\sigma$  の正規分布

$n_{ij}$ : 性別  $i$ , 年齢階級の  $j$  の人口,  
 $x_k$ : カテゴリ  $k$  の端点

使用した血圧カテゴリは全循環器疾患では 6 カテゴリ(単位:mmHg)(120 未満、120 以上 130 未満、130mmHg 以上 140 未満、140 以上 150 未満、150 以上 160 未満、160 以上)、冠状動脈疾患(以下 CHD)では 4 カテゴリ(単位:mmHg) (130 未満、130 以上 140 未満、140 以上 150 未満、150 以上)とした。

### ステップ 2: 危険因子カテゴリ別の疾患死亡率 $r_{ijk}$ の推計

日本人集団における危険因子カテゴリ別の疾患死亡率については、日本のコホート研究を対象とした統合研究である EPOCH-JAPAN の循環器疾患データベース(10 コホート、約 10 万人)を使用した。カテゴリ別疾患死亡率の推定にはポワソン回帰モデルを使用し、コホート、喫煙、総コレステロール、収縮期血圧を変数とした。上記統計モデルにより、血圧カテゴリ別の調整疾患死亡率については、性別に求めた対象者全体の喫煙割合、総コレステロールの平均値を代入、コホートの影響には同一の重みを与え、算出した。総コレステロールのカテゴリ別の調整死亡率については、性別に求めた対象者全体の喫煙割合、収縮期血圧の平均値を代入、コホートの影響には同一の重みを与え、算出した。

危険因子カテゴリ別の疾患死亡者数の算定には、各カテゴリ別に人口分布と疾患死亡率を乗じることによって求められる。これら各カテゴリ別の死亡者数を合計することで集団全体の疾患死亡者数が推計される。なお EPOCH-JAPAN からポワソン回帰により推定された死亡率と実際の人口動態統計の死亡率とは絶対値が異なるため、そのまま適用すると推計死亡者数と実際の死亡者数に齟齬が起こる。この違いを緩和する目的で修正係数を算定、EPOCH-JAPAN の死亡率に乘じることによって死亡者数推計の改善を試みた。修正係数は EPOCH-JAPAN から算出した死亡者数と人口動態統計の死亡者数の比とした。



### ステップ 3: 性別疾患死亡者数 $D_i$ および危険因子分布の変化にともなう死亡者数減少

危険因子分布が変化することによる死亡者数減少を検討するにあたり、収縮期血圧では CVD 死亡、脳卒中死亡、脳梗塞死亡、脳出血死亡、CHD 死亡の 5 つのアウトカムを検討した。収縮期血圧については性・年齢階級別の血圧値の平均の変化について 1,2,3,4,5 mmHg までの 5 パターンについて死亡者数を推計、低下前の死亡者数との差を算定した。(総コレステロールについても検討を実施、詳細は平成 23 年度総括報告書を参照)

## 2. 新データベースを用いた循環器主要危険因子のハザード比推定と人口寄与危険割合の推定

提供を受けた各コホートのデータをもとに、必要項目を限定した形で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、喫煙の循環器疾患の主要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・年齢階級別に調整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別としたコックス回帰を使用し、血圧、総コレステロール、喫煙、糖尿病の有無、年齢を統計モデルに投入した。総死亡のほか、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 4 つのエンドポイントについて検討した。各危険因子はカテゴリ化した上で検討され、血圧については日本高血圧学会ガイドラインに準拠し、至適血圧、正常血圧、正常高値、高血圧 I、高血圧 II、高血圧 III の 6 カテゴリ、総コレステロールは 200 未満、200 以上 240 未満、240 以上の 4 カ

テゴリ、喫煙状況は非喫煙、禁煙、現在喫煙の 3 カテゴリとした。

年齢カテゴリは各疾患のイベント数などを参考にして決定され、全死亡、CVD 死亡、脳卒中死亡については 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 カテゴリとした。なお CHD 死亡はイベント数が少ないため 40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 90 歳未満の 2 カテゴリとした。

## 3. 新データベースを用いた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

2. で紹介した EPOCH-JAPAN の新しい循環器死亡データベースを用い、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 $\geq$ 140mmHg or DBP $\geq$ 90mmHg(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 $\geq$ 220mg/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

#### 1. 日本人集団に対し集団介入を実施した場合の死亡者数減少の推定

表 1 に CVD 死亡をアウトカムにした時の、集団の血圧分布シフトにともなう死亡者数の減少およびその割合を示した。血圧変化が 1 mmHg の場合の CVD 死亡減少は男性 3,609 人、女性 1,565 人で、CVD 死亡に占める減少者数の割合(以下、減少割合)は男性 1.8%、女性 1.3%であった。年齢階級別にみると減少割合は 40 歳代で男性 3.3%、女性 3.7%、50 歳代で男性 3.3%、女性 3.8%と比較的高い値を示す一方、70 歳代で男性 1.9%、女性 1.8%、80 歳代で男性 0.9%、女性 0.9%と年齢層が上がるにつれてパーセントが減少する傾向がみられた。血圧変化を 2 mmHg とした場合の CVD 死亡減少は男性 7,143 人、女性 3,111 人、減少割合は男性 3.5%、女性 2.6%と、血圧変化が 1 mmHg の場合に比べて増加した。さらに血圧変化を 5 mmHg とした場合の CVD 死亡は男性 17,240 人、女性 7,634 人、その減少割合は男性 8.4%、女性 6.3%と、集団の血圧分布のシフトの及ぼ

す影響が強く反映されていた。なお同様の検討は脳卒中全体、脳梗塞、脳出血、CHD の各々について実施された(平成 23 年度総括報告書参照)。

#### 2. 新データベースを用いた循環器主要危険因子のハザード比推定と人口寄与危険割合の推定

最終的に完成した EPOCH-JAPAN の新しい循環器死亡データベースは対象者数 10 万 1 250 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。

性・年齢別にみた危険因子の水準別ハザード比を図 2 に血圧、図 3 に総コレステロール、図 4 に喫煙状況について各々示した。図 2 の血圧カテゴリと死亡との関連では CVD、脳卒中、CHD によらず、血圧カテゴリの上昇にともなってハザード比が上昇する傾向がみられた。またその傾向は 40・50 歳代で急峻であった。図 3 の総コレステロールのカテゴリと死亡との関連では、CVD、脳卒中では明瞭な関連は見られなかった一方、CHD 死亡では総コレステロールのカテゴリ上昇にともなってハザード比が上昇する傾向が伺えた。図 4 の喫煙状況と死亡との関連では、CVD、脳卒中、CHD によらず、非喫煙、禁煙、現在喫煙となるにしたがってハザード比が上昇する傾向がみられた。またその傾向は 40・50 歳代で急峻であった(疾患死亡別にみた性・年齢別の人口寄与危険割合については平成 24 年度総括報告書参照)。

#### 3. 新データベースを用いた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

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 2 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あ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 3 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あ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%が高かった。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 4 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あ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 5 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

本分担課題の一番目のテーマとして EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、国民全体の循環器疾患危険因子の分布変化によって、疾患死亡者数・割合がどのくらい減少するかを検討する推計方法を提案するとともに、現実的な仮定のもと血圧とコレステロールについて、その試算を実施した。その結果、血圧に関しては全体平均が 2mmHg 減少することにより、男性:7,143 人、女性:3,111 人の約 1 万人の CVD 死亡が回避できる試算となった。これは CVD 死亡の約 3%(男性 3.5%、女性 2.6%)にあたり、集団の血圧値を減少させることのインパクトを定量的に示したものと見える。血圧・コレステロールの全体平均減少の集団に対するインパクトを性・年齢階級別に算定したのは本研究の特徴といえる。本検討により各年齢階級における血圧・コレステロールへの介入効果がいかにあるかが定量的に示されたことは、国民の健康づくりにおけるライフステージごとの戦略を立案するうえでの重要な基礎資料となると思われる。

本分担課題の二番目のテーマとして EPOCH-JAPAN 参加コホートのデータに基づいて、本研究データベースを更新するとともに、血圧、総コレステロール、喫煙について、CVD、脳卒中、CHD など各疾患死亡のハザード比を性・年齢階級別に推定するとともに、それらを用いて性・年齢階級別の PAF を算定した。その結果、性・年齢別の詳細なハザード比を得ることができ、年齢別にみた PAF の差異の検討が可能となった。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、

危険因子の組みあわせといった、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あわせの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。

二番目のテーマの結果、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。

性・年齢階級別ハザード比、PAFはともに重要な疫学指標であり、データベース更新とともに、これら算定結果を更新していくことは重

要と考えられる。更新前/後の比較は今後の課題ではあるが、これらエビデンスの蓄積はわが国の公衆衛生施策を支える基盤である。大規模データベースにおいて永続的にデータ更新する意義は正にこの一点にあるといえる。

## E. 結論

EPOCH-JAPAN データベースを用い、日本人集団を念頭に入れた集団介入による死亡者数減少の推定を実施した。また拡充・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。

## 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

村上義孝. 日本における循環器疾患の大規模コホート統合データベースの構築と解析. 第23回日本疫学会学術総会講演集(大阪).23 (Suppl 1);2013:55-56.

## 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

第23回日本疫学会奨励賞受賞