

201412006A

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業)

循環器疾患における集団間の健康格差の
実態把握とその対策を目的とした
大規模コホート共同研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書
(平成 27 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

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業)

循環器疾患における集団間の健康格差の
実態把握とその対策を目的とした
大規模コホート共同研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書
(平成 27 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. 循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究	
岡村 智教	3
2. 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死リスクに対する複合効果	
佐藤倫広ほか	39
3. EPOCH-JAPAN データベースの整備状況とコホート間差に関する基礎的検討	
村上 義孝、三浦 克之、上島 弘嗣	43
4. 複数のコホート研究データを用いたリスク評価モデルの構築・妥当性評価に関する文献的検討	
村上 義孝ほか	49
5. リスク評価ツールの開発	
岡山 明	55
III. 個別・分担研究報告書	
1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究	
岡村 智教ほか	61
2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）	
松岡 輝昌、入江ふじこ、西連地 利己	81
3. 都市部一般住民における循環器病リスクの検討（吹田研究）	
宮本 恵宏ほか	95
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	101
5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート	
山田 美智子	111
6. 北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）	
斎藤 重幸ほか	117
7. 日本人における牛乳の摂取頻度と死亡との関連：JACC 研究	
磯 博康、玉腰暁子	127

8. 大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究の進捗状況		
	辻 一郎ほか -----	131
9. 大迫コホート		
	大久保 孝義ほか -----	137
10. 富山職域コホート研究		
	中川 秀昭ほか -----	147
11. 岩手県北地域コホート研究		
	坂田 清美、丹野 高三 -----	153
12. 大阪、秋田コホート研究		
	木山 昌彦 -----	159
13. JMS コホート研究		
	石川 鎮清ほか -----	167
14. 愛知職域コホート研究		
	八谷 寛ほか -----	175
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	187
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	193

I. はじめに

I. はじめに

厚生労働省の健康日本21（第二次）では「健康格差」の縮小を目標にしているが、貧困や教育など社会的要因の改善を通じて格差の是正を行うのは、根源的ではあるもののその実施は容易ではない。わが国の循環器疾患予防対策は脳卒中死亡率の地域差の解明から始まり、この格差の直接的な原因として塩分摂取量や高血圧有病率の差があることを明らかにしてきた。現在でも脳・心血管疾患死亡率の地域格差を解決する上で危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙等）のレベルや有病率の差は無視できない課題であり、その是正は即効性をもった予防対策となり得る。

本研究は、先行研究から引き継いだ14コホート280万人年のデータに、農山漁村や公務員、被災地のコホートデータを加えて多様性に富む拡大データベース（320万人年）を構築し、これを解析することによりコホートごとの危険因子レベルやその管理状況の違いが脳・心血管疾患の発症・死亡の地域差に与えている影響を明らかにする。これにより危険因子からみた脳・心血管疾患死亡率の格差の解明、危険因子管理による格差の是正方針を提示可能である、健康日本21（第二次）の最終目標の達成に直結した研究成果を示すことが期待される。

一方、本研究では、先行研究から引き続いてわが国の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進している。統合解析では大規模データの強みを生かし、単独のコホートでは検証できない個々の危険因子の組み合わせや詳細な年齢別の循環器疾患リスクを検証しつつある。集団間の格差と統合解析という、一見、矛盾した課題を一つの研究班として実施しているが、データセットを日本人の集団として国際的な視点で見ると、日本人の中の小集団の集まりという内政的な視点で見るという違いであり、両者の統計解析手法は厳密に区別して慎重に実施する。さらに異なった背景や研究目的を持つ新しいコホートの立ち上げや個々のコホート研究の継続の支援も分担研究として行っており、多くの研究成果が得られている。

本研究は、曝露要因として実際の検査所見で評価した危険因子を持つコホート研究の統合解析としてはアジア諸国単独の研究で最大であり、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が期待されている。

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27年（2015年）3月

II. 総括研究報告書

平成 26 年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策総合研究事業総括研究報告書

1. 循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究 (H26-循環器等 (政策) 一般-001)

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

「健康格差」の原因として貧困など社会的な指標の影響が指摘されているが、その因果関係は複雑であり抜本的な解決への道筋は容易ではない。わが国の循環器疾患の疫学は脳卒中死亡率の東高西低の解明に始まり、この格差の上流に塩分摂取量や血圧レベルがあることを明らかにしてきた。循環器疾患の健康格差を考える上で、栄養や運動などの生活習慣と比べてより発症に近い古典的危険因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙など健康日本 2 1（第二次）で循環器疾患対策の第 2 層に位置付けられたもの）の差は非常に重要であり、その適切な管理がすぐに格差是正への糸口となる。そしてこれらへの非薬物的および薬物的な介入手段は確立しているため、危険因子の管理は即効性をもった格差是正対策となり得る。本研究は健康日本 2 1（第二次）の循環器疾患分野の目標設定にも用いられた先行研究等（厚生労働科学研究：H23-循環器等（生習）一般-005）で構築した 20 万人の 14 年追跡（280 万人年）のデータベース（様々な集団の 14 コホート）を引き継ぎ、危険因子やその管理状況の違い、それがおよぼす循環器疾患の発症・死亡状況を明らかにする。さらに農山漁村や公務員等の新たなコホートを加え多様性に富む拡大データベース（320 万人年）を構築し、危険因子の格差に焦点をあてた解析を行う。そしてこれにより各集団間の循環器疾患発症率等の格差を是正するために必要な危険因子への介入強度を推計することもできる。試行的解析として、既存の 12 コホートの 101,977 人の長期追跡データに基づいて循環器疾患、脳卒中、冠動脈疾患の死亡率の格差を検証した。死亡率はポワソン回帰で、危険因子については年齢調整した結果を算出した。男性の年齢調整死亡率（10 万人年あたり）の範囲は循環器疾患で 170～1521、脳卒中で 70～743、冠動脈疾患で 27～307 であった。収縮期血圧、総コレステロール、Body mass index の平均値の範囲（最大値－最小値）はそれぞれ 12mmHg、2kg/m²、20mg/dl であり、その他の危険因子でも同様のばらつきがあった。これらの結果は女性でも同様であった。各危険因子と循環器疾患の相対リスクの関連はどのコホートでも同様に認められたため、観察された死亡率の差は、危険因子のレベル差、危険因子の管理状況、時代効果（コホートの開始年等）、危険因子以外の地域要因が関与していると考えられた。現在、新規コホートを加えた拡大データベースを構築中であり、今後、危険因子の差と循環器疾患の関連について慎重に検討を進めていく。統合データベースを発展させてより詳細な分析を可能とするために、各コホートで追跡調査を継続してデータベースの拡充を図った。更に異なる背景を持つ新しいコホートの立ち上げや継続の支援を行った。個々のコホート研究成果も多く公表されている。本研究は健康格差是正を目指した厚生労働行政の推進に現実的な視点を与えると云う点で大きく貢献できると考えられた。

研究分担者

清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学	教授
大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座	主任教授
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	北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野	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	滋賀医科大学医学部社会医学講座公衆衛生学部門	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	金沢医科大学医学部公衆衛生学	嘱託教授
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	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座	教授
岡山 明	(同)生活習慣病予防研究センター	代表
村上 義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	教授
木山 昌彦	(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
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
石川 鎮清	自治医科大学医学部医学教育センター	教授
八谷 寛	藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学	教授

A. 研究目的

貧困など社会的な指標の改善は長期的には重要であるが、医学的にはより即効性のある格差是正施策も必要であり、循環器疾患領域では危険因子管理の延長線上で格差是正を考えて行くのが現実的である。本研究は、先行研究で構築した280万人年の統合データベースを継承・拡充し、危険因子とアウトカムの関連の解析を継続すると同時に集団間の格差の規定要因や是正法を検討する。

1950 から 1960 年代に東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、地域比較により塩分摂取量とそれに関連する高血圧有病率の差が指摘された。その後、国をあげた高血圧対策が結実してこの差はかなり縮小したが、脳卒中死亡率は未だ東高西低の傾向が残っている。また地域と職域、中小企業と大企業で循環器疾患発症リスクは異なる。このような集団間の循環器疾患リスクの違いを決定している原因を明らかにするためには複数の集団の比較が有用であり、特に脳・心血管疾患の発症や死亡をきちんと追跡できているコホート同士の比較は有用である。われわれは先行研究として国内の複数の

コホートをまとめた統合研究 (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan, EPOCH-JAPAN) を実施してきた。

本研究では、EPOCH-JAPAN に参加しているコホート研究の追跡期間を延長すると同時に、新規参加コホートデータの追加、新しいコホート研究の立ち上げを行って統合データベースを拡張する。これにより規模と多様性を増した EPOCH-JAPAN データベースを用いて、集団間の高血圧など危険因子の平均値や有病率等を比較し、その集団間の差で脳・心血管疾患の死亡リスクの差をどの程度説明できるかを明らかにすることを試みた。これにより集団間の脳・心血管疾患死亡率の格差を是正するために必要な危険因子への介入強度を推計する。また危険因子の差をもたらしている生活環境等の背景要因も明らかにする。

本研究は世界最大規模のアジア人の循環器疾患のコホート研究統合データベースを用いて実施される。既にそれぞれのコホートで質の高い疫学研究情報が蓄積されており、先行研究では多くの統合コホートを用いた研究成果が出ており、危険因子と発症・死亡等の関連を定量的に

評価できる。本研究により、集団間の循環器疾患等の格差是正に資する有用な知見を得ることができると考える。

B. 研究方法

本研究では、本邦における循環器疾患発症率・死亡率の集団間格差の原因を、より死亡や発症に近い要因である所謂、危険因子の差という面から検証し、格差是正のために必要な危険因子への介入強度を明らかにする。そのため研究期間内に、

- 1) 危険因子の意義を詳細にみるために単独のコホートでは検証できない課題 (Study Question) について、先行研究から継承した既存データの解析の実施 (EPOCH-JAPAN データベース、280 万人年)。
- 2) 現存コホートでの継続研究の実施 (追跡危険の延長) による統合コホートの拡大。
- 3) 集団の格差をより明確に検証するために今まで加わっていなかった特徴を持つ新規コホートの研究班への参加 (農山漁村地域や公務員集団など)。
- 4) 2) 3) を受けて EPOCH-JAPAN データベースの拡充 (目標 : 320 万人年)。
- 5) 地域・集団の危険因子レベルや有病率の違いを明らかにし、その違いが危険因子と循環器疾患の関連に及ぼす影響を明らかにする (変量効果モデル)。
- 6) 格差是正のために必要な危険因子への介入強度を推計し、保健事業の指標等から介入のために必要な予算、マンパワー等を提示する。
- 7) 危険因子の変化が集団全体の循環器疾患の発症者数等の増減にどの程度影響を与えるかを予測するツールの開発し、健康日本 21 等の評価に生かす。

以上を 3 年計画で順次実施する。

研究代表者 (岡村) は研究全体を統括し、循環器疾患分野における格差の実態についてエビデンスを収集して全体の研究方針を決める。データベースの管理は、先行研究に引き続き大規模データ管理の経験を有する三浦が滋賀医科大学で行う。これは既存

データベースの移動には保守管理上のリスクが伴うこと、倫理性を高めるためには研究代表者とデータ管理者が分離していることが望ましいからである。岡村、清原、磯、大久保、玉腰、辻、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれのコホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等について解析を行う。村上、岡村は追加データ統合、変量効果モデルを用いた統計解析、予測ツールの開発を行う。岡山、上島は危険因子対策の市町村等における導入について検討する。

平成 26 年度 (今年度)

現状での EPOCH-JAPAN のデータベースを用いて、試行的に集団間の危険因子レベル、循環器疾患死亡率等の差を明らかにし両者の関連を推計し、背景要因も精査する。また新しく参加したコホートの既存データの統合を開始する。さらに既存のコホートから追加の追跡情報を収集してデータベースを拡大する。また最近数年以内に開始された新しいコホート (鶴岡コホート、神戸コホート、JMS コホート II 等) において人口動態統計の利用申請など追跡調査の支援を行う。

平成 27 年度

EPOCH-JAPAN 拡大データベースを完成させるとともに、これを用いて危険因子と循環器病の関連を検討し、地域差が危険因子レベルで説明できるか、地域差を考慮した発症・死亡予測モデルの妥当性を検証する。これに基づき危険因子の管理が地域差の縮小に与えるインパクトを推計する。また各コホートで追跡を継続すると同時に、社会経済指標についても収集・分析する。

平成 28 年度

拡大データベースに基づき危険因子の管理状況から循環器疾患の患者数等を推計する統計モデルを作成し、危険因子管理の効果を評価できるツールを開発する。また複数の市町村等でその有用性について検証する。新たに立ちあげたコホートデータも含めて最終データベースを完成させ、循環器

疾患の発症・死亡率の集団間格差が、危険因子の管理でどこまで縮小できるかについて明らかにする。

解析は、研究分担者である生物統計家(村上)を中心として進められ、迅速かつ質の高い統計解析が保証されている。本研究に参加している各コホート研究については、研究成果を創出する環境・人的資源が長い年月をかけて整備されており、それぞれの質も高い。

本研究では個人データベースのコホート研究のメタアナリシスを行う。その際、危険因子と循環器疾患の発症・死亡の関連については、集団特性を変動効果モデルとして取り込みその影響を明らかにする。当初20万人の14年追跡(既存データベース)でイベント数は2万(総死亡の場合)で開始するが、研究期間中に追跡期間の延長や集団特性の異なるコホートを追加統合することにより、これを約1.2倍の規模に拡大する(320万人年)。

C. 研究結果

まず EPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充の整備を実施した。新たな研究費で、新しい研究分担者や新規参加コホートの追加にあたって、統合研究部分(個人データのメタアナリシス)については慶應義塾大学の倫理委員会への申請を行った。申請自体は「大規模コホート研究の既存データ統合とそれをを用いた循環器疾患危険因子の評価分析」という大枠のテーマは同一であるため、先行研究の計画変更として申請を行った(参考資料1~3)。主な内容は、研究期間の延長(2017年3月31日まで)、共同研究機関の名称変更、コホート数の変更、データ管理者の変更(新:三浦克之)、研究資金の変更である。さらに統合データの保管管理を行う滋賀医科大学においても同じく研究計画の変更として倫

理審査を受けてその承認を得た(参考資料4~6)。この統合研究については各コホートから提供された匿名化情報しか扱わない。

なお各コホートでの追跡期間の延長や新規コホートの立ち上げ等は、統合研究とは独立した個別の研究として行われ、個々の研究についてはそれぞれ当該機関の倫理審査を受けている。

その結果、2コホート(農山漁村地域を対象としたJMSコホート、公務員を対象とした愛知職域コホート)の追加がなされ、対象者数が12万人を超えるデータベースを現在、整備中である。

一方、試行的解析として、総死亡情報のみの2コホートと前述の新規参加の2コホートを除いた12コホートの101,977人の長期追跡データに基づいて循環器疾患、脳卒中、冠動脈疾患の死亡率の格差を検証した。死亡率はポワソン回帰で、危険因子については連続量は共分散分析、二値変数ではZouの方法によって年齢調整した結果を算出した。男性の年齢調整死亡率(10万人年あたり)の範囲は循環器疾患で170~1521、脳卒中で70~743、冠動脈疾患で27~307であった。収縮期血圧、総コレステロール、Body mass indexの平均値の範囲(最大値-最小値)はそれぞれ12mmHg、2kg/m²、20mg/dlであり、その他の危険因子でも同様のばらつきがあった。これらの結果は女性でも同様であった。各危険因子と循環器疾患の相対リスクの関連はどのコホートでも同様に認められたため、観察された死亡率の差は、危険因子のレベル差、危険因子の管理状況、時代効果(コホートの開始年等)、危険因子以外の地域要因が関与していると考えられた。なお年齢調整死亡率

が最も低いのは大企業勤務者であり地域集団とは明らかな差を認めた。次年度に新規参加のコホートの情報も加えて、時代効果等を取り込んだ統計モデルを開発して危険因子による格差を検証する。

一方、異質性の低いコホートの統合データを用いて、単独のコホートでの検証が難しい危険因子とアウトカムの関連についての解析も行った。最初の研究班会議で先行研究からの継続課題も含めて研究テーマの再構築を行い表1のような新統合研究ライティンググループを構成した。テーマごとの進捗状況を表の右端に示す。一部の結果を抜粋して以下記載する。1) 冠動脈疾患リスクは血圧および総コレステロールがそれぞれ高くなるほど複合的に増大するが、脳卒中に対しては血圧のみの効果が明瞭なこと(課題9: *Hypertension* 2015、論文公表済み)、2) 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(課題1: *Hypertension* 2014、論文公表済み)、3) 中年期から老年期のいずれの年代でも、糖尿病群で循環器疾患のリスクが有意に上昇し、年齢別に相対リスクに差がないこと(課題7: *Cardiovascular Diabetology*, 投稿中)、4) 冠動脈疾患リスクの上昇は他の脂質異常を伴う低HDL-C血症群のみで観察されること(課題8: 論文作成中、*International Symposium on Atherosclerosis* 2015で発表予定)、5) 喫煙は慢性腎臓病の循環器疾患リスクを相加的に上昇させること等(課題10: *Kidney International* 投稿中)、多くの知見が得られ、順調に解析が進行している。

さらに個々のコホートでは個別の分担研

究として追跡期間の延長等を行っている。また新規コホートの追跡調査の支援も行った。これらの情報は新規参加コホートとともに統合データに突合予定である。また個別分担研究の業績も多く公表され、本研究班として合計58本の論文が公表された。

D. 考察

初年度の研究計画はおおむね予定通りに順調に進んだ。新規参加のJMSコホートと愛知職域コホートについてはデータ提供が行われ、本報告書作成時点でデータ統合作業が進行中であり、年度内に統合予定である。また本研究の研究分担者の経費は各コホートでの追跡調査等に充当されており、個々のコホート研究としてのデータベースが更新されてから本研究班へのデータ提供が各コホート内で検討される。そのため既存参加コホートについては、個々のコホートの研究グループ内で次年度以降に更新された既存データを提供するかどうかを検討することになる。したがって本研究班における最終的なサンプルサイズについては正確な予測がつかないが、目標観察人年の320万人年については確実に達成が可能な状況であると考えている。

本邦の循環器疾患の疫学研究の黎明期には、東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、当時から脳出血死亡率の地域差とその原因としての生活環境の相違について考察されていた(1)。さらに発症調査法の確立や危険因子の測定が進むに従って、より大規模な地域比較によって塩分摂取量とそれに関連する高血圧有病率の影響が指摘されるようになった(2)。そして脳卒中对策特別事業など国をあげた脳卒中予防対策、

特に高血圧対策が結実して全国民を対象とした健診制度が整備された（老人保健法基本健康診査）。これにより 1965 年をピークに脳卒中死亡率は減少を続け、世界のワーストから脱却しほぼ欧米なみの死亡率となり現在に至っている。そして国内の脳卒中死亡率の地域差についてもかなり縮小した。しかしながら今なお脳卒中死亡率は東高西低の傾向が残っており、東北、北関東で高い。また地域間だけでなく、地域と職域、中小企業と大企業の間で、循環器疾患の発症・死亡リスクは異なり(3)、むしろ格差が拡大している傾向さえある。このような集団間の差の原因を明らかにするためには複数のコホートの比較が有用であり、先行研究から継続してきた国内の複数のコホートをまとめた統合研究 (EPOCH-JAPAN) の参加コホートに協力を依頼することで格差の問題に手を付けることが可能となった (4)。

既存統合コホートの基礎的な検討により、年齢を調整しても集団間で収縮期血圧で 12mg/dl、総コレステロールで 20mg/dl も差を認めた。健康日本 2 1 (第二次) では、10 年間で国民の平均血圧 (収縮期血圧) を 4mmHg 下げることが目標にしていることを考え合わせると、この数字は集団間の差としては途方もない数字であることがわかる。また年齢調整死亡率についても最大のコホートと最小のコホートで 10 倍近い差が見られる場合もあり、今後この差が危険因子の違いによってどの程度説明できるかを検証していく。その際、ベースライン調査の時期による時代効果、集団特性 (勤務者の *Healthy worker's effect*)、危険因子の治療状況などを加味して慎重に吟味する必要がある。そしてコホート集団間で高血圧や脂

質異常症、糖尿病などの個々の危険因子が循環器疾患の発症や死亡に与える寄与の大きさを比較することにより、危険因子への介入の優先順位を明らかにできる。また危険因子の管理によりどこまで格差が是正できるかも明らかにできる。さらに将来的には集団間の危険因子のレベルの違いをもたらした生活習慣などを明らかにする必要があるだろう。

一方、異質性の低い複数のコホート集団を統合して大規模なデータを作り、これを解析することで、危険因子の変化が集団全体の循環器疾患死亡リスクの変化にどの程度影響を与えるかを予測するツールを作成可能である。これを用いることで市町村等の危険因子の推移から将来の循環器疾患死亡率等を予測でき、健康日本 2 1 の評価に応用できる。生活習慣病の予防対策としては、生活習慣や危険因子の管理により脳卒中等の年齢調整死亡率を減少させることとされているが、危険因子の変化と死亡率等の変化にはタイムラグがあるため健診情報等から集団全体の予測死亡率を推計するツールが有用である。これは健康日本 2 1 の循環器疾患領域の進捗状況のモニタリングに有用であり、目標達成のために重点的に取り組む課題を絞る際の道標となる。

E. 結論

本研究では、先行研究から引き続き本邦の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進している。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、個人や集団の循環器疾患リスク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

る。一方、新たな試みとして危険因子からみた循環器疾患死亡率の格差の解明、危険因子管理による格差の是正に取り組んでおり、健康日本21（第二次）の最終目標に直結した研究である。

（参考文献）

1. 佐々木直亮, 他. 脳卒中死亡率の地域差、とくに秋田県、青森県および岡山県における小集団についての比較検討. 日本公衛誌 7: 419-20, 1960.
2. 嶋本 喬, 他. 地域における循環器疾患の疫学研究と予防対策の発展. 日本公衆衛生協会 2007.
3. Okamura T, et al. Progress in Cardiology ; 56: 515-21.3, 2014.
4. Murakami Y, Okamura T, et al. Hypertension 2008; 51:1483-91.

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公表されたもののみ抜粋した。全体の業績は巻末にリストとしてまとめた。また学会発表は関連するシンポジウム講演のみ記載した。

（研究論文）

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sakurai M, Nakagawa H, Iso H, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group*. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes

of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension*; 65(3): 517-24, 2015.

2. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension*; 63(6): 1189-97, 2014.

（学会発表）

1. 岡村智教. 健康日本21（第二次）の目標達成手段としての特定健診・特定保健指導. シンポジウム. 第46回日本動脈硬化学会総会、東京、2014
2. 岡村智教. 循環器疾患対策における疫学研究の役割. シンポジウム. 第25回日本疫学会学術集会、名古屋、2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 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と論文公表状況(2015年1月末現在)

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)	状況
	○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	
(継続課題)			
1. 血圧:服薬中と非服薬中のリスク比較	○今井、岡山、中山、辻、三浦	浅山(帝京大)/大久保(帝京大)	論文公表済 執筆中(学会発表済) 論文投稿中 原稿回覧中 執筆中 執筆中
2. 脂質:HDLコレステロールと死亡	○岡村、磯、三浦、玉腰、山田、木山、石川	森本(滋賀医(看護))/渡邊(国循)/小谷(自治医)	
3. 肝機能:γ-GTP	○磯	李(藤田保健大)	
4. 尿酸	○磯	章(福島医)	
5. BMI	○辻、村上、八谷	寶澤(東北大)	
6. 危険因子集積	三浦、上島、村上、全員	滋賀医大(先行研究事務局)	
(継続課題を含んだ新規課題)			
7. 血糖・糖尿病(年代別)	○清原、斎藤、中川、坂田、玉腰、岡山	平川(九大)/三俣(札幌医)/大西(札幌医)	論文投稿中
(新規課題)			
8. 脂質:isolated low HDLのリスク	○岡村、上島、斎藤、岡山、磯、入江、西連地、宮本、山田、石川	平田(慶應)/杉山(慶應)/長澤(金沢医)	執筆中 論文公表済 論文投稿中 執筆中(学会発表済) 執筆中 原稿回覧中
9. 脂質異常と高血圧の複合効果	○今井、三浦、岡山、磯、中川	佐藤 倫広(東北大)/大久保(帝京大)/櫻井(金沢医)	
10. 喫煙とCKDの複合効果	○中川、辻、北村、木山、坂田、村上	中村(金沢医)	
11. CKDと血圧、脂質	○清原、今井、三浦、宮本、磯、石川	永田(九大)	
12. がん(肥満、WBC、白血球など) 肥満とがん	○玉腰、上島、清原、山田、三浦	鶴川(北大)/永井(福島医)	
13. 日本動脈硬化学会絶対リスクの検証	○宮本、斎藤、磯、坂田、八谷、岡村	中井(国循)/西村(国循)/東山(国循)	


倫理審査申請書

(西暦) 2014 年 8 月 19 日

慶應義塾大学医学部長 殿


部 門 長 所属 衛生学公衆衛生学 職名 教授

氏名 大前 和幸 個人番号 078804

署名 大前 和幸 


研究責任者 所属 衛生学公衆衛生学 職名 教授

氏名 岡村 智教 個人番号 610465

署名 岡村 智教 

実務責任者 所属 衛生学公衆衛生学 職名 教授

氏名 岡村 智教 個人番号 610465

署名 岡村 智教 

個人情報管理者 所属 _____ 職名 _____

氏名 _____ 個人番号 _____

承認番号 20110192

*受付番号 (課題番号) _____ 号<事務局で記入>

1 課題名 大規模コホート研究の既存データ統合とそれを用いた循環器疾患危険因子の評価分析

2 審査対象 基礎研究計画 臨床研究計画 (介入型) 臨床研究計画 (非介入型)

医療計画 その他 ()

同意文書 有 ・ 無 (慶應義塾大学病院の患者さんを対象としたもの)高度医療申請 有 ・ 無

3 研究組織

分担者

<u>氏名</u>	<u>所属</u>	<u>職名</u>
杉山大典	衛生学公衆衛生学教室	助教
桑原和代	衛生学公衆衛生学教室	助教

共同研究機関と担当者（多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者）

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
大久保 孝義	帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学	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	北海道大学大学院 予防医学講座公衆衛生学	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	嘱託教授
山田 美智子	(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	生活習慣病予防研究センター	代表
村上 義孝	東邦大学医学部社会医学講座 医療統計学	教授

木山 昌彦	(財)大阪府保健医療財団 大阪府立健康科学センター	副所長
石川 鎮清	自治医科大学 医学教育センター	教授
八谷 寛	藤田保健衛生大学医学部 公衆衛生学	教授
青山 温子	名古屋大学大学院医学系研究科 国際保健医療学・公衆衛生学	教授

4 計画の概要

4.1. 目的と方法

本研究は、200万人年のデータベースを構築・利用した厚生労働科学研究（3年間の研究を2期で計6年間、研究代表者 滋賀医科大学 上島 弘嗣 教授(当時)）の後継班として2011年度から2013年度に実施された厚生労働科学研究費補助金による「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」の一環として行われてきた。先行研究のデータ統合に参加した複数のコホートの追跡期間延長後のデータおよび新たに参加するコホート研究のデータを統合して、さらに大きなデータベースを構築する。そしてこのデータを用いて循環器疾患や悪性新生物の発症・死亡をエンドポイントにした統合コホートの解析を行い、高血圧や喫煙などの危険因子との関連、および集団全体の中での各危険因子の重みづけ（人口寄与危険度割合）を細かい年代や危険因子の組み合わせごとに検討する。本研究では各コホート研究の代表者からは、コホート参加者（研究協力者）台帳等との再突合ができない連結不可能匿名化情報としてデータが提供される。また提供先は過去2回の厚生労働科学研究でデータ統合を実施した実績のある滋賀医科大学社会医学講座であり、統合されたデータはここで保管され解析等もすべてここでやっている。したがって本塾では個人データを取り扱わない。今回は既に統合された15コホート300万人年のデータベースに新たな2つのコホート研究のデータ（JMSコホート、愛知職域コホート）を統合して330万人年にデータベースを拡充する。本塾担当者（岡村智教）の役割は研究代表者としての解析計画の管理、各研究分担者の役割の調整である。また本研究は2014年度から開始された厚生労働科学研究費補助金による「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究：研究代表者 岡村 智教」の一環として実施される。

4.2 研究協力者の人数

既存データであり非該当である。念のためここでは構築予定のデータベースのサイズを記載した。本研究でデータ統合する予定の各コホートのベースライン対象者数と平均追跡年数は下記の表に示した通りである。実際の提供データは追跡不能者の人数の最終確定等の過程で若干の変動はあり得るが合計すると243069人の13.6年追跡データとなり、このデータセットの見込みの追跡人年は約330万人年である（2014年12月末で300万人年までデータ統合済み）。

表 1. 参考：各コホートの研究代表者と提供予定のサンプルサイズ

コホート名	研究代表者	対象者数	平均追跡年数
端野・壮瞥コホート	斎藤 重幸	1811	23
大崎コホート	辻 一郎	16230	11
大迫コホート	大久保 孝義	2800	13
小矢部コホート	中川 秀昭	4717	10
YKKコホート	中川 秀昭	4901	21
滋賀国保コホート	三浦 克之	4535	9
吹田コホート	宮本 恵宏	4958	11
放射影響研究所コホート	山田 美智子	4627	17
久山町コホート	清原 裕	2631	12
JACC 研究	玉腰暁子／磯 博康	30251	17
NIPPON DATA80	上島 弘嗣／岡山 明	7181	21
NIPPON DATA90	上島弘嗣／岡村 智教	6456	14
茨城県コホート	入江ふじこ	97043	15
岩手県北コホート	坂田清美	24566	5
CIRCS コホート	木山 昌彦	11224	15
JMS コホート	石川 鎮清	12490	10
愛知職域コホート	八谷 寛／青山 温子	6648	10

研究代表者が複数の場合は全員を記載。

4.3 実施期間

許可日～平成 29 年 3 月 31 日まで

4.4 実施場所

データ統合と解析

滋賀医科大学社会医学講座 担当者 三浦 克之

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL : 077-548-2191 FAX : 077-543-9732

データ提供は各コホート研究の代表者（表 1 参照）

研究計画の立案と解析方針の策定

慶應義塾大学医学部衛生学教室

5 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 選定基準（13.4 に詳述する場合は概要を記載）

非該当。本申請は、コホート研究実施の可否ではなく、既に学外の研究機関で行われているコホート研究の既存データの統合とその研究利用についての審査を希望している。

5.2 依頼方法

非該当。

5.3 協力の詳細

非該当。

6 計画が準拠する倫理ガイドライン

「ヘルシンキ宣言」、および、

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

臨床研究に関する倫理指針

疫学研究に関する倫理指針

その他（ ）

7 研究協力者への危険性とそれへの対処方法、協力者の利益、および社会的な危険性と利益の予測

既存データの利用であり本研究による研究協力者に何らの危険が伴う可能性はない。データ統合の過程で個人情報を使用しないので個人のプライバシーが侵害される危険性もない。本研究は厚生労働科学研究の一環として行われる。そのため200万人年のデータベースを構築・利用した先行研究と同様、研究の概要等については、毎年、厚生労働省のホームページで広く国民に公開される。

(先行研究の情報公開例)

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/kenkyuhiseika/dl/seika_11.pdf

本研究は生活習慣病予防の政策決定等に役立てることが可能であり、特に性別、細かい年代別などのライフステージに応じた循環器病予防のための科学的根拠を提供でき、間接的に研究協力者の利益となり得る。

8 個人情報を保護する方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）

本研究では個人情報を取り扱わない。

9 研究協力者に理解を求め同意を得る方法（説明書および同意書を添付）

9.1 インフォームド・コンセントを受けられない協力者（未成年等）が必要な場合の理由

該当せず。

9.2 研究実施前に提供された試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、関連指針への適合性