

・ 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ようとい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 2 1 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 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、目標観察年人の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)。そして脳卒中対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21(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。

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21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21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．日本公衆衛生誌 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

紙様式1

審 査 申 請 書

平成23年 11月 7日

滋賀医科大学

倫理委員会委員長 殿

申 請 者

所 属 公衆衛生学部門

職 名 教授

氏 名 三浦 克之

印

受付番号

所属講座又は 診療科の長印	
------------------	--

1. 審査対象 (該当しないものは消去)	実施計画
2. 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	
3. 主任研究者 (本学の研究者) 公衆衛生学部門 教授 / アジア疫学研究センター センター長 三浦克之	
4. 分担研究者 (本学の研究者) アジア疫学研究センター 特任教授 上島弘嗣 社会医学講座 客員教授 岡村智教 (研究代表者) 社会医学講座 客員教授 村上義孝	
5. 申請書等説明予定者 (主任研究者又は分担研究者) 公衆衛生学部門 教授 / アジア疫学研究センター センター長 三浦克之	

6. 研究等の概要（研究の意義、目的、成果、医学上の貢献度の予測等）

研究目的：

本研究は国内の主要なコホート研究を統合したデータベースを構築・利用するための厚生労働科学研究上島班（2005-2010年度、研究代表者滋賀医科大学上島弘嗣教授、参考文献参照）、厚生労働科学研究岡村班(2011-2013年度、研究代表者慶應義塾大学岡村智教教授)の後継班として、2014年度からの厚生労働科学研究「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)の一環として行う。本研究では、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、更なる大規模データベースの構築を目指す。本データベース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)を行い、細かい年代や危険因子の組み合わせを検討する。

方法：

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。滋賀医科大学(社会医学講座およびアジア疫学研究センター)において統合されたデータは保管され、解析等もすべてここで行う。

成果および医学上の貢献度：

本研究は厚生労働科学研究の一環として行われる。本研究結果は先行研究と同様、研究概要等について毎年、厚生労働省のホームページで広く国民に公開される。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。

7. 申請の理由（個人情報を利用、被験者に不利益、危険性が生じる等具体的に記載すること）

本申請はコホート研究実施の可否でなく、既に学外の大学・研究機関で実施されたコホート研究の既存データ統合とその研究利用についての審査を希望している。なお滋賀医科大学倫理審査委員会の承認は既に上島班の際に受けており(17-20、17-20-1)、本班はその後継班という位置付けである。研究の継続性を重視し、データ統合・保管は滋賀医科大学で行うとともに、研究代表者を含めた全研究者が解析を行う場合は滋賀医大に赴いて実施するものである。最後に岡村智教は本学客員教授であり、滋賀医科大学との連携に支障はない。

なおデータ統合の過程で個人情報は使用しないので**個人のプライバシーが侵害される危険性はない。**

8 . 研究等の実施計画（該当しない箇所は、該当なしと明記すること）

(1) 対象

日本全国17コホート、約243,069人を含むデータベースを予定している。

(2) 使用する医薬品、医用材料 該当なし

(3) 術式の保険適用の有無 該当なし

(4) 実施方法 (別添参照は不可、実施方法をわかりやすく記載すること。)

実施方法 (具体的に記入)

平成 23 年度：先行研究 EPOCH-JAPAN のデータベースに加え、その後 の3-5 年間の追跡情報を収集し、拡充データベースの構築を開始する。

平成 24 年度：EPOCH-JAPAN 拡充データベースを完成させるとともに、危険因子別の人口寄与危険割合等を算出する。

平成 25 年度：拡充データベースに基づき個人リスクの評価ツールを開発する。特に大規模データであることを生かして年代別の評価に重点を置き「修正可能なリスク」に焦点を当てる。また一部の地域でその検証を行う。

平成 26 年度：これまでのデータベースを用いて種々の解析を行う。また新しく参加した2コホートのデータ統合を開始する。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。

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等を検証する。

平成 28 年度：拡大データベースに基づき危険因子管理の効果を評価できるツールを開発し、有用性を検証する。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等について明らかにする。

実施場所 (具体的に記入)

データ統合

滋賀医科大学アジア疫学研究センターおよび社会医学講座公衆衛生学部門

〒 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(表を参照)

共同研究の場合の実施予定数

実施予定期間 承認日 ~ 2017年3月31日

評価項目 (該当しない場合は、該当なしと明記すること)

該当なし

費用の負担区分（該当しないものは消去）

平成26年度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)の一環として実施する。

(5) その他の参考事項

特になし

9. 他機関等との共同研究

他機関等との共同研究の有無（該当しないものは消去） 有

共同研究の責任者及び役割

本共同研究における参加コホートおよび研究代表者名は、下記の表に示す17コホートである。研究代表者の岡本智教（慶應義塾大学(滋賀医科大学客員教授)）は主に解析計画の管理および各研究分担者の役割調整にあたる。また各共同研究者はデータ提供および各自テーマの解析作業にあたる。**データベース構築など実務作業は村上義孝（東邦大学(滋賀医科大学客員教授)）が、データベース管理など運営には三浦克之（滋賀医科大学）が共同して担当する。**実際のデータベース構築に関わる作業は提供元の各研究分担者の所属組織での倫理審査完了後、開始される。**既に研究代表者の所属施設である慶應義塾大学医学部倫理委員会では2011年10月24日に本研究は承認され(2011-192号)、その後、2014年9月29日に追加修正も承認された(2011-192-3号)。**

表 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	1,811	23	
大崎コホート	辻一郎	16,230	11	
大迫コホート	大久保孝義	2,800	13	
小矢部コホート	中川秀昭	4,717	10	
YKKコホート	中川秀昭	4,901	21	
滋賀国保コホート	三浦克之	4,535	9	
吹田コホート	宮本恵宏	4,958	11	
放射影響研究所コホート	山田美智子	4,627	17	
久山町コホート	清原裕	2,631	12	
JACC 研究	玉腰暁子/磯博康	30,251	17	
NIPPON DATA80	上島弘嗣/岡山明	7,181	21	
NIPPON DATA90	上島弘嗣/岡村智教	6,456	14	
茨城県コホート	入江ふじこ	97,043	15	
岩手県北コホート	坂田清美	24,566	5	
CIRCS コホート	木山昌彦	11,224	15	
JMS コホート	石川鎮清	12,490	10	
愛知職域コホート	八谷寛 / 青山温子	6,648	10	

研究代表者が複数の場合は全員を記載した。

個人データの提供の有無（該当しないものは消去） 有（連結不可能匿名化）

個人データ提供の場合のデータ主要項目

既存データなので既にデータ項目に関する情報収集は完了している。統合予定のデー

10. プロトコール（研究計画書）

プロトコールの有無（該当しないものは消去） 有

研究計画を記載した研究補助金交付申請書を別添した。

11. 検体（血液、組織等）の取扱いについて

検体（血液、組織等）の取扱いの有無（該当しないものは消去） 無

12. 公表予定の手段等

研究公表については論文、学会発表などを予定している。

13. 研究等における医学倫理的配慮について

個人の人権において特に配慮するところ

(プライバシー保護、インフォームドコンセントの方法等について記載)

本研究では既に各個研究にてインフォームドコンセントが取得された人々を対象とする。また**各個研究からのデータ提供は連結不可能匿名化**されており、**全てのデータは本研究固有のID番号で管理**する。

個人データ保護管理者(本学管理者)

三浦克之(社会医学講座公衆衛生学部門 教授/アジア疫学研究センター センター長)

共同研究の場合の個人データ保護管理者

三浦克之(社会医学講座公衆衛生学部門 教授/アジア疫学研究センター センター長)

個人データ管理方法(具体的に記入)

施錠可能なアジア疫学研究センター個人情報管理区域内のデータ解析支援室内に限定して利用し、それ以外の持ち出しを禁止する。また個人情報管理区域は、入退室管理システム(個人ICカード及び監視カメラ)によって立ち入る職員をチェックしている。なお、アジア疫学研究センター内のサーバー室に設置されたサーバー、及び18台のクライアントは内部LAN環境となっており、外部ネットワークとは隔離されている。またシステムはアンチウィルスソフト(ESET)の導入、最新のセキュリティパッチの適応などのセキュリティホール対策の導入、ID、パスワード認証及び、スクリーンロックの導入が図られている。また使用する端末は常時、アクセスログを取り漏えい防止及び不正使用防止等の処置を講じている。

匿名化の有無(該当しないものは消去) 無

(2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

研究に対する同意は既に各個研究にて取得済みである。

(3) 研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性とその対応

不利益の有無(該当しないものは消去) 無

危険性の有無(該当しないものは消去) 無

(4) その他 特になし

審査申請書計画変更願

平成 26年 11月 12日

倫理委員会委員長 殿

申請者

所属・職名 公衆衛生学部門 教授
氏 名 三浦 克之 印

申請課題につき下記のとおり内容を一部変更したいので、ご承認いただきますようお願いいたします。

記

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. 承認番号及び承認日

承認番号：23 - 125

承認日：平成 23年 11月 21日

3. 変更箇所・変更事項（新旧で記載）および変更理由

項目	新	旧
異動・所属変更・新規施設（アジア疫学研究センター）開設などのため		
主任研究者	公衆衛生学部門 教授 アジア疫学研究センター センター長 三浦克之	公衆衛生学部門 教授 三浦克之
分担研究者	アジア疫学研究センター 特任教授 上島弘嗣	生活習慣病予防センター 特任教授 上島弘嗣
分担研究者	社会医学講座 客員教授 岡村智教（研究代表者） 社会医学講座 客員教授 村上義孝	医療統計学部門 准教授 村上義孝

項目	新	旧
申請書等説明 予定者	公衆衛生学部門 教授 アジア疫学研究センター センター長 三浦克之	医療統計学部門 准教授 村上義孝
8.研究等の実 施計画 実施場所	データ統合 滋賀医科大学アジア疫学研究セ ンターおよび社会医学講座公衆 衛生学部門	データ統合 滋賀医科大学社会医学講座担当 者村上義孝
9.他機関との 共同研究 コホート研究 代表者	大迫コホート 研究代表者 大久保孝義	大迫コホート 研究代表者 今井潤
同上．コホー ト研究代表者	CIRCS コホート 研究代表者 木山昌彦	CIRCS コホート 研究代表者 北村明彦
13.研究等にお ける医学倫理 的配慮 個人データ保 護管理者	三浦克之（社会医学講座公衆衛 生学部門 教授 / アジア疫学研 究センター センター長）	村上義孝（医療統計学部門 准 教授）
13.研究等にお ける医学倫理 的配慮 共同研究の場 合の個人デー タ保護管理者	三浦克之（社会医学講座公衆衛 生学部門 教授 / アジア疫学研 究センター センター長）	村上義孝（医療統計学部門 准 教授）
新規 2 コホートが参加したため		
6.研究概要 方法	削除．	今回は 15 コホート（13 コホー トは先行研究と重複）で各コ ホート平均 15 年程度の追跡 データの統合を予定しており、 最終的な人年は 300 万人年程 度になる．
8.研究等の実 施計画 (1)対 象	日本全国 17 コホート、約 243,069 人を含むデータベース を予定している．	日本全国 15 コホート、約 223,931 人を含むデータベース を予定している．

9.他機関との共同研究 コホート研究 代表者	JMS コホート 研究代表者 石川鎮清	新規追加
同上．コホート研究代表者	愛知職域コホート 研究代表者 八谷寛 / 青山温子	新規追加

従来の研究を継続発展する一環として、今回新規コホートを加えデータベース拡充を行い、追加解析を実施する。これらの時間的経過がより明確になるように説明を加えた。

項目	新	旧
6.研究等の概要 研究目的	本研究は国内の主要なコホート研究を統合したデータベースを構築・利用するための厚生労働科学研究上島班（2005-2010年度、研究代表者滋賀医科大学上島弘嗣教授、参考文献参照）、厚生労働科学研究岡村班（2011-2013年度、研究代表者慶應義塾大学岡村智教教授）の後継班として、2014年度からの厚生労働科学研究「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）の一環として行う。	本研究は18万人のデータベース（13コホートの統合）を構築・利用した厚生労働科学研究上島班（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、参考文献参照）の後継班として、今年度から開始された厚生労働科学研究（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る。
8.研究等の実施計画 (4)実施方法 実施方法	平成 26 年度：これまでのデータベースを用いて種々の解析を行う。また新しく参加した 2 コホートのデータ統合を開始する。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。 平成 27 年度：EPOCH-JAPAN 拡大データベースを完成させる	新規追加

	<p>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等を検証する。</p> <p>平成 28 年度：拡大データベースに基づき危険因子管理の効果を評価できるツールを開発し、有用性を検証する。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等について明らかにする。</p>	
8.研究等の実施計画 (4)実施方法 実施予定期間	承認日～2017年3月31日	承認日～2014年3月31日
9.他機関等との共同研究	<p>本共同研究における参加コホートおよび研究代表者名は、下記の表に示す 17 コホートである。研究代表者の岡本智教 (慶應義塾大学(滋賀医科大学客員教授)) は主に解析計画の管理および各研究分担者の役割調整にあたる。また各共同研究者はデータ提供および各自テーマの解析作業にあたる。データベース構築など実務作業は村上義孝 (東邦大学(滋賀医科大学客員教授)) が、データベース管理など運営には三浦克之 (滋賀医科大学) が共同して担当する。実際のデータベース構築に関わる作業は提供元の各研究分担者の所属組織での倫理審査完了後、開始される。既に研究代表者の所属</p>	<p>本共同研究における参加コホートおよび研究代表者名は、下記の表に示す 15 コホートである。研究代表者の岡本智教(慶應義塾大学)は主に解析計画の管理および各研究分担者の役割調整にあたる。また各共同研究者はデータ提供および各自テーマの解析作業にあたる。データベース構築など実務作業は村上義孝(滋賀医科大学)が、データベース管理など運営には三浦克之(滋賀医科大学)が共同して担当する。実際のデータベース構築に関わる作業は提供元の各研究分担者の所属組織での倫理審査完了後、開始される。既に研究代表者の所属施設である慶應義塾大学医学部倫理委員会では</p>

	施設である慶應義塾大学医学部倫理委員会では2011年10月24日に本研究は承認され(2011-192号)、その後、2014年9月29日に追加修正も承認された(2011-192-3号)。	2011年10月24日に本研究は承認されている(2011-192号)。
研究延長による費用負担区分の変更		
8. 研究等の実施計画 (4) 実施計画費用の負担区分	平成26年度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)の一環として実施する。	平成23年度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(H23-循環器等(生習) - 一般-005):研究代表者 岡村智教)の一環として実施する。
サーバー設置場所変更に伴う変更		
13. 研究等における医学倫理的配慮 個人データ管理方法	施錠可能なアジア疫学研究センター個人情報管理区域内のデータ解析支援室内に限定して利用し、それ以外の持ち出しを禁止する。また個人情報管理区域は、入退室管理システム(個人ICカード及び監視カメラ)によって立ち入る職員をチェックしている。なお、アジア疫学研究センター内のサーバー室に設置されたサーバー、及び18台のクライアントは内部LAN環境となっており、外部ネットワークとは隔離されている。またシステムはアンチウィルスソフト(ESET)の導入、最新のセキュリティパッチの適応などのセキュリティホール対策の導入、ID、パスワード認証及び、スク	施錠可能な医学部公衆衛生学部門の情報処理室2室内に限定して利用し、それ以外の持ち出しを禁止する。また入退室管理システム(個人ICカード及び監視カメラ)によって情報処理室2に立ち入る職員をチェックする。なお情報処理室内のサーバー室に設置されたサーバー及び、11台のクライアントは内部LAN環境となっており、外部ネットワークとは物理的に接続していない。またシステムはアンチウィルスソフト(ESET)の導入、最新のセキュリティパッチの適応などのセキュリティホール対策の導入、ID、パスワード認証及び、スクリーンロックの導入が図ら

	<p>リーンロックの導入が図られている。また使用する端末は常時、アクセスログを取り漏えい防止及び不正使用防止等の処置を講じている。</p>	<p>れている。また使用する端末は常時、アクセスログを取り漏えい防止及び不正使用防止等の処置を講じている。調査票情報（転写CD-R）は利用時以外、施錠可能なボックスに施錠の上、保管し、保管管理責任者は社会医学講座教授である三浦克之とする。中間成果物はすべてハードウェア暗号化 USB メモリーに格納し、サーバー及びクライアントに内蔵される記憶装置には一切の情報の蓄積を行わない。これらの情報を利用しないときは当該 USB メモリーをクライアントから外し、施錠可能なボックスに施錠の上保管する。保管管理責任者は社会医学講座教授である三浦克之とする。</p>
--	---	---

4 . 実施状況

実施予定件数 該当せず

実施済件数 該当せず

5 . 担当者

滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授

アジア疫学研究センター センター長

三浦 克之