

201508010A

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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書  
(平成 28 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 27 年度 総括・分担研究報告書  
(平成 28 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：2015年度総括報告	
岡村 智教、岡山 明、村上 義孝	3
2. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いた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	15
3. 統合研究論文の要約	
(1) NIPPON DATA80 のリスクスコアの妥当性の検討	
中井 陸運、宮本 恵宏ほか	25
(2) 血中 $\gamma$ -GTP 濃度と循環器疾患死亡との関連：EPOCH-JAPAN	
李 媛英、磯 博康ほか	29
(3) Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study.	
章 ぶん、磯 博康ほか	33
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：新規コホートの立ち上げ支援	
岡村 智教ほか	35
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	49
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	55
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 裕ほか	63
5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート	
山田 美智子	71

6. 北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）	齋藤 重幸ほか	79
7. JACC Study	磯 博康、玉腰 暁子	91
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	95
9. 大迫コホート	大久保 孝義ほか	101
10. 富山職域コホート研究	中川 秀昭ほか	107
11. 岩手県北地域コホート研究	坂田 清美、丹野 高三	113
12. 地域住民健診受診者における高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常等の有所見率と食習慣の地域差および推移（大阪・秋田コホート、1990 年代～最近まで）	木山 昌彦	121
13. 塩分嗜好と心血管疾患の発症－JMS コホート研究－	石川 鎮清ほか	129
14. 愛知職域コホート研究	八谷 寛ほか	139
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		147
V. 研究成果の刊行物・別刷		153

# 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（17コホート）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り、健康日本21（第二次）の最終目標の達成や健診制度の見直し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、わが国の複数のコホート研究の個別研究の継続支援やその統合データを用いた研究も行っている。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視点で見るとの違いであり、絶対リスクと相対リスクを使い分けるなどそれぞれの解析は慎重に吟味して実施している。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支援も行っており、今後さらに多くの研究成果が期待される。

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として最大であり、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28年（2016年）3月

## Ⅱ. 総括研究報告書

平成 27 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) : 2015年度総括報告

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  
研究分担者 岡山 明 生活習慣病予防研究センター 代表  
研究分担者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授

要旨

厚生労働省の健康日本21 (第二次) は「健康格差」の縮小を目標にしているが、貧困など社会的要因の改善を通じて格差の是正を行うのは容易ではない。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原因究明から始まり、この格差の上流に塩分摂取量や血圧レベルの差があることを明らかにしてきた。現在でも循環器疾患の健康格差を解決する上で危険因子 (高血圧、喫煙等) の違いは無視できない課題であり、その是正は即効性をもった対策となり得る。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) の差は重要であり、その適切な管理は速攻性のある格差是正への糸口となる。

本研究は健康日本21 (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) で構築したデータベースを拡充し、危険因子の格差に焦点をあてた解析を行った。昨年度拡充した 17 コホート計 203,980 人の平均 14.4 年追跡データ (EPOCH-JAPAN 拡大データベース ; 256 万人年、17 コホート) から、循環器疾患イベントの情報がある 14 コホート (105,945 人) を用いて、ポワソン回帰で男女別の年齢調整循環器疾患死亡率、多変量調整死亡率 (収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、BMI を調整) を算出した。集団全体の男女別の年齢調整循環器疾患死亡率は、最も高いコホートで 1432 と 874、最も低いコホートで 114 と 40 であった。そして多変量調整 (年齢、収縮期血圧、総コレステロール、喫煙、BMI) により、最も死亡率が高いコホートと低いコホートの循環器疾患死亡率の差は男女とも約 20% 縮小した。なお死亡率の高い 5 コホートおよび死亡率の低い 2 コホートは男女で共通であった。死亡率が最も高いコホートは一般住民から無作為抽出された集団でありかつコホートのベースライン年が古かった。一方、循環器疾患死亡率が極端に低い 2 コホートはいずれも勤務者集団であった。また勤務者集団の次に死亡率の低い 3 つのコホートのベースライン調査年は他の地域コホートと比べて 10~15 年ほど新しかった。これらの結果は脳卒中と虚血性心疾患を分けて分析してもほぼ同様であった。以上の結果から循環器疾患死亡率のコホート間差には、事前に予測された危険因子の差や勤務者コホートにおける Healthy Worker's Effect 以外に、ベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響が大きいことが示唆された。

一方、絶対リスクと異なり、危険因子との関連において循環器疾患の相対リスクには大きな集団間の差はない。そこで異質性の有無に留意しつつ複数のコホートを統合した巨大なデータセットを用いて単独のコホートでは検証困難なエビデンスを構築することも本研究のもう一つの目的であり、今年度も多くの知見が得られた。今後、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策の検討を行い、集団対象の循環器疾患リスク評価ツールの開発を行っていく予定である。本研究はアジア人単独としては最大規模のコホート研究統合データベースを用いて実施される。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、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かと期待される。

## 研究組織

### (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講座	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	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	金沢医科大学総合医学研究所	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	教授
木山 昌彦	(公財)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を通じた健康格差の解消は、抜本的なものであり長期的には重要である。しかし医学的

にはより即効性のある格差是正施策も必要である。特に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 14 コホートの統合デー

データベースを継承・拡充し、危険因子とアウトカムに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年から1960年代に特に東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、地域比較を通じて塩分の過剰摂取とそれによる高血圧の影響が指摘された。そしてその後、地域、続いて国をあげての高血圧対策が結実して、脳卒中死亡の地域差はかなり縮小したが、脳卒中死亡率は未だに東高西低の傾向が残っている。またこれも以前から指摘されているが、地域と職域、中小企業と大企業で循環器疾患の発症リスクや死亡リスクは異なる。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信頼性の高いコホート間の比較は有用な知見を与えてくれる。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を実施しており（Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan, EPOCH-JAPAN）、この集団はコホート間の比較を行うには最適の集団である

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、その集団間の差で循環器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

強度を推計することができる。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できる。

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、先行研究では統合コホートを用いた研究成果が複数出されており、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。

## 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。また単独のコホートでは検証できないエビデンスを本研究から公表することも目指している。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を解析（EPOCH-JAPAN データベース、14 コホート）。
- 2) 現存コホートでの継続研究を実施し（特に追跡期間の延長）、統合コホートの拡大につなげる。
- 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（17コホート）。
- 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を開発し、今後の健康日本21の評価や特定健診制度の見直しに生かしていく。

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の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、倫理性を担保す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、八谷はそれぞれが担当している地域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や保健施策への導入について検討する。

#### 平成26年度(昨年度)

コホートデータの集積を行い計17コホートのデータセット(EPOCH-JAPAN 拡大データベース)の作成を開始する。そのデータを用いて集団間の危険因子レベル、循環器疾患死亡率等を明らかにする。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。また既存の統合データを用いて単独のコホートでは検討が難しい課題についてエビデンスの創出を行う。また個々のコホートでの追跡調査を継続する。

#### 平成27年度(今年度)

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疾患の関連を検討し、循環器疾患死亡率の地域差がどこまで危険因子レベルの差で説明できるのかを明らかにする。また危険因子以外にコホート間の循環器疾患死亡率の違いをもたらしている要因がないかも検証する。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。また引き続き各コホートで追跡を継続すると同時に、本研究の統合データを用いた診療ガイドライン等に貢献できるエビデンスを創出する。

#### 平成28年度

拡大データベースに基づき危険因子レベルと管理状況から個人の循環器疾患リスクや集団で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の開発につなげる。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。

格差の解明に関する解析は、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ための環境・人的資源が長い年月をかけて蓄積されている。本研究では個人データをプールしたコホート研究のメタアナリシスを行い(pooled analysis)、危険因子と循環器疾患の発症・死亡の関連はポワソン回帰で分析するが、その際、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。

### C. 研究結果

本年度は、昨年度構築した17コホートの計203,980人の平均14.4年追跡データ

(EPOCH-JAPAN 拡大データベース；256 万人年) を用いて検討を行った。17 コホートのうち循環器疾患イベントについての情報がある 14 コホート (105,945 人) のデータを用いて、ポワソン回帰で年齢調整循環器疾患死亡率 (男女別のコホート全体の年齢分布を基準集団として使用)、多変量調整死亡率 (収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、BMI を調整) を算出した。

集団全体の年齢調整循環器疾患死亡率は、男性で 577、女性で 286 (10 万人年あたり) であり、最も死亡率が高いコホートでそれぞれ 1432 と 874、最も低いコホートで 114 と 40 であった。そして多変量調整 (年齢に加えて収縮期血圧、総コレステロール、喫煙、BMI) により、最も死亡率が高いコホートと低いコホートの循環器疾患死亡率の差は男女とも約 20% 縮小した。また年齢調整モデルでも多変量調整モデルでも、順位変動はあるものの死亡率の高い上位 5 コホートは男女で共通であり、また死亡率の低い 2 コホートも共通であった。死亡率が最も高いコホートは健診受診集団ではなく、一般住民から無作為抽出された集団であり、かつコホートのベースライン年が古かった。一方、循環器疾患死亡率が極端に低い 2 コホートはいずれも勤務者集団であった。また勤務者集団の次に死亡率の低い 3 つのコホートの地域分布はばらばらであったが、ベースライン調査年が他の地域コホートと比べて 10~15 年ほど新しかった。これらの結果は脳卒中と冠動脈疾患を分けて分析してもほぼ同様であったが、冠動脈疾患のコホート間差のほうがより大きい傾向を認めた。

以上の結果から循環器疾患死亡率のコ

ホート間差には、事前に予測された危険因子レベルの差や勤務者コホートにおける Healthy Worker's Effect 以外に、ベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響が大きいことが示唆された。すなわち治療や危険因子の管理の進歩、生活習慣の変化により、新しいコホートほど循環器疾患死亡率が低くなるためその影響が大きかった。次年度はこの時代効果の補正および今回検討していない危険因子である糖尿病と肥満の影響についても検討を加えて、危険因子の差で説明可能な循環器疾患死亡率の格差がどのくらいあるかを明らかにしていく予定であり、現在、統計モデルの吟味と実装を検証中である。

一方、絶対リスクと異なり、危険因子との関連において循環器疾患の相対リスクには大きな集団間の差はない。そこで異質性の有無に留意しつつ複数のコホートを統合した巨大なデータセットを用いて単独のコホートでは検証困難なエビデンスを構築することも本研究のもう一つの目的である。今年度は、統合データの解析を通じて以下の知見を得た。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、脳内出血のリスクはコレステロールが低い群で高く、これは血圧が低い群でも認められること (*Hypertension* 2015、発表論文 1)、②喫煙を伴わない慢性腎臓病単独の冠動脈疾患の相対危険度は 1.5 程度であるのに対し、喫煙が伴うと 3 倍以上に増加すること (*Kidney International* 2015、発表論文 2)、③診療ガイドラインで用いられている循環器疾患死亡予測チャートの予測能を外部集団で検証し、ハイリスク群の循環器疾

患死亡率は予測される死亡率より低いこと (*J Atheroscler Thromb* 2016、発表論文 3)、④尿酸値と循環器疾患死亡の関連は J-Shape であり低い群でも高くなること (*J Atheroscler Thromb*, in press、発表論文 4)、⑤ $\gamma$ -GTP は飲酒と独立して循環器疾患のリスクを上げること (*J Atheroscler Thromb*, in press、発表論文 5)、⑥青・壮年期から老年期のいずれの年代でも糖尿病の循環器疾患に対する相対リスクは同程度に大きいこと、など多くの知見が得られた (論文投稿中)。この他にも論文投稿中のものが 1 件、論文準備中のものが 5 件 (2 件は国際学会で発表済み) ある (表 1)。なお当初予定していた研究課題の解析と論文公表が順調に進んだため、新たな統合研究の課題を設定して役割分担を決定した (表 2)。新たな視点として生涯リスクとリスク評価が加わり、更なる研究成果が期待できる。

さらに個々のコホートで追跡期間の延長を行い、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個々のコホートからも数多くの論文が公表されており、現在、統合研究と個別分担研究を含めると合計 52 本の論文が公表されている。

#### D. 考察

本研究は当初予定した 3 年の研究計画のうち 2 年が経過したが、ほぼ当初の計画通りに進行している。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、既にデータ統合が行われ、現在、この 2 集団も含めた拡大データとして解析が行われている。

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、例えば塩分摂取量やカリウム摂取量、についての考察がなされていた(1)。さらに脳卒中の発症調査法の確立や危険因子の標準的な測定法の整備に伴って、より大規模な地域比較が行われ、塩分摂取量とそれによる高血圧有病率へ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)。また全国で行われた減塩対策、冷蔵庫の普及や物流拠点の整備などにより塩分摂取量も減少した。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て現在ではほぼ欧米なみの死亡率となっている。この間、虚血性心疾患の死亡率は国際的に低いまま増加しなかったため、これが日本人の長寿の要因の一つになっている。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)、最近の雇用情勢の悪化を受けてむしろ健康格差が拡大しているような印象さえある。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日本を代表する複数のコホートをまとめた統合研究 (EPOCH-JAPAN) の場 (4) を活用して、この格差の問題に手を付けることが可能となった。

昨年度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等の危険因子レベルの差を認め、今年度の変量解析の結果、危険因子の差が集団間の循環器疾患死亡率の格差をある程度説明し得る要因であることが示された。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下げることが目標としており、これだけで脳卒中や虚血性心疾患死亡率を5～10%程度低下させ得ることが示されており、本研究の集団間の血圧差は途方もなく大きな数字であることが理解できる。しかし循環器疾患死亡率の差は危険因子の違いだけでは説明できないことも明らかとなり、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と考えられた。しかしこれらを考慮した上で、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明らかにすることができれば、危険因子への介入の優先順位の決定やその効果の推定に有用な知見を得ることも可能となる。また今後は、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21の評価に活用できる。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。そこで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あると、対策の効果をすぐ見ることができる。これは健康日本21の循環器疾患領域の効果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。

またこれを個人に応用すれば、医療や保健指導が必要なハイリスク者の選定に利用できる。現在の特定健診では個々の危険因子のレベルに基づいて医療や保健指導の対象者を選定しているが、これは他の危険因子との重複を考慮していないため非効率的であり、このツールはその欠点の克服にも有用と考えられる。

## E. 結論

本研究で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、本研究独自の取り組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策の検討を行っており、健康日本21（第二次）の最終目標にも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 Cardiovascular Diseases ; 56: 515-21, 2014.
4. Murakami Y, Miura K, Okamura T, Ueshima H. Prev Med; 52 :60-5, 2011.

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論文のみ掲示した。全体の業績は巻末にリストとしてまとめた。学会発表は総括的なものだけ示した。

(発表論文)

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: 517-24, 2015.

2. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN research group. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 88: 1144-52, 2015.
3. Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN). *J Atheroscler Thromb* 23: 176-95, 2016.
4. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb*, in press.
5. Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa SY, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women.

*J Atheroscler Thromb*, in press.

(学会発表)

1. 岡村 智教. エビデンスに基づく高血圧対策のためのポピュレーション戦略. シンポジウム. 第38回日本高血圧学会総会、松山、2015.
2. 村上義孝、岡村 智教、三浦克之、上島弘嗣. 大規模コホート統合研究 EPOCH-JAPAN におけるコホート間差の基礎的検討. 第26回日本疫学会学術総会、米子、2016.
3. 岡村 智教. 日本人の脳・心血管疾患の絶対リスクをどのように評価するのか. 第16回動脈硬化教育フォーラム、東京、2016.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 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(2016年2月29日現在)

グループ名	解析・執筆メンバー	状況	備考
	○はグループリーダー		
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	<b>Published</b>	<b>Hypertension 2014</b>
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	In preparation	<i>European Atherosclerosis Congress 2013(学会)</i>
3. 肝機能:γ-GTP	○磯	<b>Accepted</b>	<b>J Atheroscler Thromb, in press</b>
4. 尿酸	○磯	<b>Accepted</b>	<b>J Atheroscler Thromb, in press</b>
5. BMI	○辻、村上、八谷	In preparation	
6. 危険因子集積	○三浦、上島、村上、全員	In preparation	
7. 血糖・糖尿病(年代別)	○清原、斎藤、中川、坂田、玉腰、岡山	<b>Submitted</b>	<i>J Epidemiol</i>
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	<b>Submitted</b>	<i>Eur J Epidemiol</i>
9. 脂質異常と高血圧の複合効果	○大久保、三浦、岡山、磯、中川	<b>Published</b>	<b>Hypertension 2015</b>
10. 喫煙とCKDの複合効果	○中川、辻、北村、木山、坂田、村上	<b>Published</b>	<b>Kidney Int 2015</b>
11. CKDと血圧、脂質	○清原、今井、三浦、宮本、磯、石川	In preparation	<i>American Society of Nephrology 2014(学会)</i>
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	In preparation	
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	<b>Published</b>	<b>J Atheroscler Thromb 2016</b>

表2. 新規統合解析課題と役割分担(2016年1月28日研究会議承認版)

	課題名	解析・執筆グループ(順不同、敬称略) ○はグループリーダー
事務局提案課題	1. 生涯リスク(高血圧)	○大久保、山田、斎藤、坂田、入江、西連地、石川、木山
	2. 生涯リスク(喫煙)	○玉腰、坂田、中川、三浦
	3. 生涯リスク(CKD)	○中川、清原、石川、斎藤、入江、西連地、木山
	4. リスクチャート(スコア)作成(集団評価)	○八谷、村上、三浦、辻、宮本、坂田、磯、岡山
	5. 地域を考慮したリスクチャート(格差を考慮)	○辻、村上、大久保
研究者提案課題	6. 高齢服薬者における血圧レベルとリスク	○宮本、大久保、山田、斎藤、岡山
	7. TGとNon-HDLの交互作用の検討	○岡村、宮本、石川、木山
	8. 各危険因子の人口寄与危険割合	○村上、八谷、三浦、磯
	9. 尿酸と各危険因子の交互作用の検討	○清原、山田
研究者提案課題	10. Non-diabetic MetSとDiabetic MetSのCVDへの影響の比較	○石川

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  
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)  
分担研究報告書

2. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いたコホート間差に関する基礎的検討

研究分担者 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  
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

研究要旨

EPOCH-JAPANの循環器死亡データベース拡充が完了し、同データベース対象者は10万5945人となった。コホート間差の検討を目的に、各コホートの年齢調整および多変量調整死亡率を比較した。またコホート間差の要因検討として各コホートの追跡期間の中央値、ベースライン年との相関を検討した。その結果、多変量調整によって年齢調整よりコホート間差が若干縮小すること、各コホートの多変量調整死亡率はベースライン年、追跡年の中央値と相関があることが示された。

A. 研究目的

EPOCH-JAPAN は主に循環器コホートを中心に構成された大規模コホート統合研究プロジェクトであり、これまで多数のコホート統合解析を進めてきた。本年はコホート間差に関する検討として、各コホートの年齢調整および多変量調整死亡率の比較を実施した。またコホート間差の要因検討の一環として、各コホートの追跡期間の中央値、ベースライン年との相関を検討したので報告する。

B. 研究方法

今までの研究班データベースに新規参入の 2 コホート研究データ (JMS コホート研究、名古屋職域コホート) を追加したデータベースを構築した。更新された EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースは 14 コホート、対象者数は 105,945 人である。このデータベースを利用し、危険因子および死亡率 (比) におけるコホート間差を検討した。今回対象としたイベントは CVD 死亡、全脳卒中死亡、CHD 死亡の 3 つ、検討に用いた危険因子は収縮期血圧(以下 SBP)、

BMI、総コレステロール(以下 TC)、現在喫煙の 4 つとした。男女別に検討をおこない、統計モデルを用いて、年齢調整および多変量調整を行った。

背景因子のコホート間比較では、連続量(SBP, BMI, TC)では共分散分析、二値変数(喫煙)については Zou の提案した混合効果モデルによる方法を用いた。死亡率のコホート間比較ではポワソン回帰モデルを用いた。なお、コホート間の背景因子の比較では本データベースの平均年齢 (58.4 歳) とした年齢調整の結果を、死亡率の比較では、本データベースの全体平均を代入し多変量調整した結果を用いた。

死亡率比については、コホート間差の要因となるものを探るべく、コホートのベースライン年、追跡期間の中央値との相関を、バブルプロットによる相関図により検討した。

(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. 対象者

表1に更新されたEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースの対象者数を示す。コホート数は14、対象者数は男性44,471人、女性61,474人であった。追跡年数の中央値は男性15.6年、女性16.1年であった。

### 2. 危険因子、死亡率のコホート間差

表2に上記データベースにおける各コホートの危険因子の平均値、割合を男女別に示した。粗平均値・割合および年齢調整値の両方を算定したが、ともに値の傾向は同じく、コホート間のバラツキも大きくなかった。表3に上記データベースにおける各コホートのイベント数をまとめた。イベント数はCVDで5314(男性:2710、女性:5314)、脳卒中:2314(男性:2710、女性:2604)、CHD:1123(男性:638、女性485)であった。図1に各コホートの年齢調整死亡率を、図2に多変量調整死亡率を男女別に各々示した。図1と図2を比較すると、コホート間差が複数危険因子(収縮期血圧、BMI、総コレステロール、現在喫煙)の調整を行うことで、縮小することが示された。

### 3. コホート間差に関連する要因検討

図3に各コホートにおける多変量調整した死亡率と追跡期間中央値との相関を、バブルプロットで示した。バブルの大きさは対象者数を示しており、JACC研究の多変量調整死亡率比を基準とした、各コホートの死亡率比と追跡期間の中央値との相関を検討した。相関係数の値は循環器死亡では男性0.62、女性0.71、脳卒中死亡では男性0.46、女性0.53、CHD死亡では男性0.26、女性0.83であり、追跡期間の中央値が大きくなるにつれ、死亡率比が大きくなる傾向が、各イベントで観察された。

図4に各コホートにおける多変量調整した死亡率とベースライン調査年との相関を、バブル

プロットで示した。バブルの大きさは図3と同様に対象者数を示しており、JACC研究の多変量調整死亡率比を基準とした、各コホートの死亡率比とベースライン調査年との相関を検討した。相関係数の値は循環器死亡では男性-0.70、女性-0.79、脳卒中死亡では男性-0.65、女性-0.73、CHD死亡では男性-0.24、女性-0.89であり、ベースライン調査年が新しくなるにつれ、死亡率比が小さくなる傾向が各イベントで観察された。

## D. 考察

今回、コホート間差に関して検討するために、各コホートの年齢調整および多変量調整死亡率の比較を実施し、コホート間差の要因検討の一環として、各コホートの追跡期間の中央値、ベースライン年との相関を検討した。

危険因子については、粗/年齢調整した結果ではばらつきは大きくなかった(例:収縮期血圧(130-40mmHg))。なお男性喫煙では一部高値を示したが、これは「喫煙(経験)あり、なし」と他コホートと集計が異なるためである。一方、死亡率ではコホート間での違いがみられ、多変量調整によって若干格差は縮まるものの、各コホートで大きなばらつきが見られた。この理由として、ベースライン調査年の違い、職域と地域の違いなどコホートに関する要因に関係すると思われたため、今回、各コホートの追跡期間およびベースライン年との相関を検討した。

相関分析の結果、追跡期間が長い、ベースライン調査が古いコホートでは死亡率が高い傾向が示された。近年の日本では死亡率は一貫して減少傾向を示しており、ベースライン調査年と死亡率の相関はそのことを一部反映していると思われる。またベースライン調査年が比較的古いコホートでは、追跡期間の中央値が長い傾向があるため、追跡期間の中央値と死亡率との間に逆相関が見られたと思われる。いずれの結果からも、コホート間の死亡率(比)の差を検討する際に、年齢調整の他、ベースライン年(暦年)も考慮した解析の必要性があることが示された