

といえる。

死亡率のコホート間差の検討で、コホートの時代効果、追跡期間などの影響を考慮するためには、追跡期間を一定期間(例:10年)にしぼった一部データベースを用いた検討が有効かもしれない。ただデータベース全体を有効利用する方法として、対象者の暦年、年齢を同時に加えた統計モデルに検討が、より多くのデータを取り扱うことができ、検出力の高い方法として有効であると思われる。また統計モデルを導入することで危険因子と、暦年・年齢の交互作用の検討も可能となる。今後は、今回の解析を一步進め、暦年、年齢を考慮し人年を単位とした解析のデータセットを準備しポワソン回帰による、暦年、年齢を含めた危険因子とコホートとの関連分析を実施する予定である。

E. 結論

EPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充の整備が完了し、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースが 10 万人を超える対象者数となった。コホート間差の検討では、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。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

村上義孝. 特集 わが国における脳・心血管疾患予防のための研究 EPOCH-JAPAN. 呼吸と循環 2016. 64;1:57-63.

2. 学会発表

村上義孝、岡村智教、三浦克之、上島弘嗣、EPOCH-JAPAN Research Group. 大規模コホート統合研究 EPOCH-JAPA におけるコホート間差の基礎的検討. 第 26 回日本疫学会総会(米子). 2016;26(Suppl. 1):121.

H. 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

なし

表1 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける
各コホートのベースライン年(概数)、追跡年、対象者数

コホート ID	コホート名	ベースライン 年(概数)	追跡年(中央値)		対象者数	
			男性	女性	男性	女性
1	端野・壮警	1978	23.8	28.0	844	970
2	大崎国保	1995	12.7	12.7	6,907	9,299
3	大迫	1990	13.4	14.7	1,122	1,678
4	小矢部	1988	10.4	10.4	1,509	3,208
5	YKK	1990	20.7	20.7	2,010	1,048
7	吹田	1991	14.4	15.1	2,606	2,793
9	放影研	1987	19.7	19.9	1,509	3,124
10	久山町	1988	14.0	14.0	1,159	1,562
11	JACC	1989	18.4	18.6	11,044	19,221
12	NIPPON DATA 80	1980	24.0	24.0	3,113	3,957
13	NIPPON DATA 90	1990	15.0	15.0	2,731	3,644
15	大阪健康科学	1996	12.8	13.6	1,987	3,378
16	JMS	1994	11.1	11.2	4,207	6,661
17	愛知職域	2002	10.9	9.9	3,723	931
総計			15.6	16.1	44,471	61,474

表2 EPOCH-JAPAN 循環器死亡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

		対象者数	粗平均値			
			収縮期血圧	総コレステロール	BMI	喫煙率(%)
男性	端野・杜管	844	131.6	186.0	23.1	69.6
	大崎国保	6907	132.7	193.9	23.6	48.3
	大迫	1122	134.6	186.9	23.1	47.9
	小矢部	1509	131.3	181.4	22.6	54.3
	YKK	2010	120.9	201.5	22.7	57.8
	吹田	2606	131.8	201.9	22.7	48.5
	放影研	1509	135.1	198.7	22.1	54.3
	久山町	1159	135.2	196.5	22.8	49.7
	JACC	11044	135.4	187.8	22.8	52.6
	NIPPON DATA 80	3113	142.2	186.0	22.5	61.0
	NIPPON DATA 90	2731	140.3	199.0	22.9	52.5
	大阪健康科学	1987	137.7	202.6	23.3	51.9
	JMS	4207	132.4	185.6	23.0	48.1
	愛知職域	3723	128.8	210.6	23.3	36.5
	全体***	44471	133.9	193.5	23.0	50.9
女性	端野・杜管	970	133.8	194.5	24.2	7.5
	大崎国保	9299	130.4	212.3	24.2	5.0
	大迫	1678	130.1	204.8	24.0	2.3
	小矢部	3208	126.1	202.4	23.2	2.6
	YKK	1048	116.9	205.4	22.3	1.1
	吹田	2793	129.6	218.5	22.5	11.6
	放影研	3124	134.6	216.1	22.9	9.9
	久山町	1562	133.3	214.0	22.9	6.9
	JACC	19221	131.7	204.1	23.3	3.7
	NIPPON DATA 80	3957	138.7	196.3	23.1	8.7
	NIPPON DATA 90	3644	137.8	212.5	23.1	8.9
	大阪健康科学	3378	135.2	219.3	23.3	6.7
	JMS	6661	129.8	199.6	23.3	4.8
	愛知職域	931	121.5	216.0	22.2	7.8
	全体***	61474	131.7	207.2	23.3	5.6
			年齢調整値(平均、率)*			
			収縮期血圧	総コレステロール	BMI	喫煙率(%)**
男性	端野・杜管		134.9	184.2	22.8	64.5
	大崎国保		130.3	195.2	23.8	50.4
	大迫		133.0	187.5	23.2	49.2
	小矢部		130.0	182.2	22.7	55.6
	YKK		126.0	198.7	22.3	51.9
	吹田		130.7	202.6	22.8	49.3
	放影研		134.1	199.2	22.2	54.3
	久山町		134.8	196.7	22.8	49.8
	JACC		135.1	188.0	22.8	52.6
	NIPPON DATA 80		143.0	185.5	22.4	59.6
	NIPPON DATA 90		140.4	198.9	22.9	52.0
	大阪健康科学		136.9	203.0	23.4	52.5
	JMS		132.5	185.6	23.0	47.9
	愛知職域		132.4	208.6	23.0	33.8
	全体***		134.0	193.9	22.9	51.3
女性	端野・杜管		138.7	199.2	24.2	6.7
	大崎国保		127.6	209.6	24.2	5.2
	大迫		128.7	204.3	24.0	2.4
	小矢部		126.1	202.3	23.2	2.5
	YKK		124.0	212.3	22.3	0.9
	吹田		129.2	218.1	22.5	11.5
	放影研		131.2	212.9	22.9	10.5
	久山町		132.1	212.9	22.9	7.0
	JACC		132.4	204.8	23.3	3.6
	NIPPON DATA 80		139.8	197.2	23.1	8.4
	NIPPON DATA 90		138.1	213.0	23.1	8.7
	大阪健康科学		135.5	219.6	23.3	6.6
	JMS		130.1	199.9	23.3	4.7
	愛知職域		127.2	221.5	22.2	6.8
	全体***		131.6	209.0	23.2	5.2

*:EPOCH-JAPAN の全体対象者(n=105,945)の平均年齢(男性 57.8 歳、女性 58.0 歳)としたときの平均値を、コホートと年齢を共変量とした共分散分析により推定した。

**：年齢調整した喫煙率の推定には、上記の平均年齢を統計モデルに投入し、コホートと年齢を共変量としたポワソン回帰(Zou の方法)により推定した。

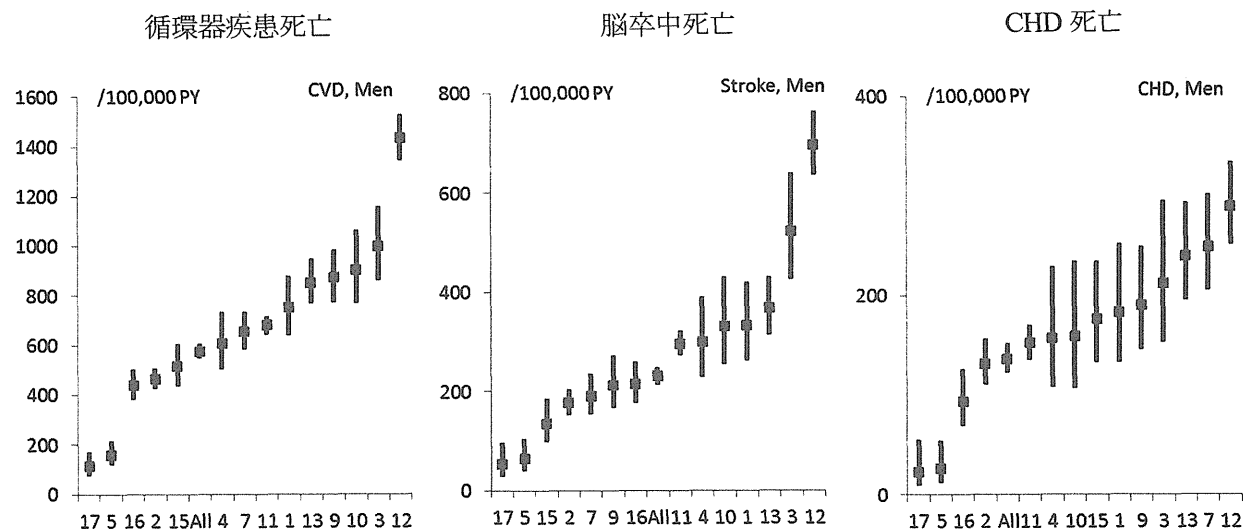
***：全コホートの平均値は、全体に占める各コホートの割合を重みとして統計モデルに代入・推定した。

表3 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける各コホートのイベント数

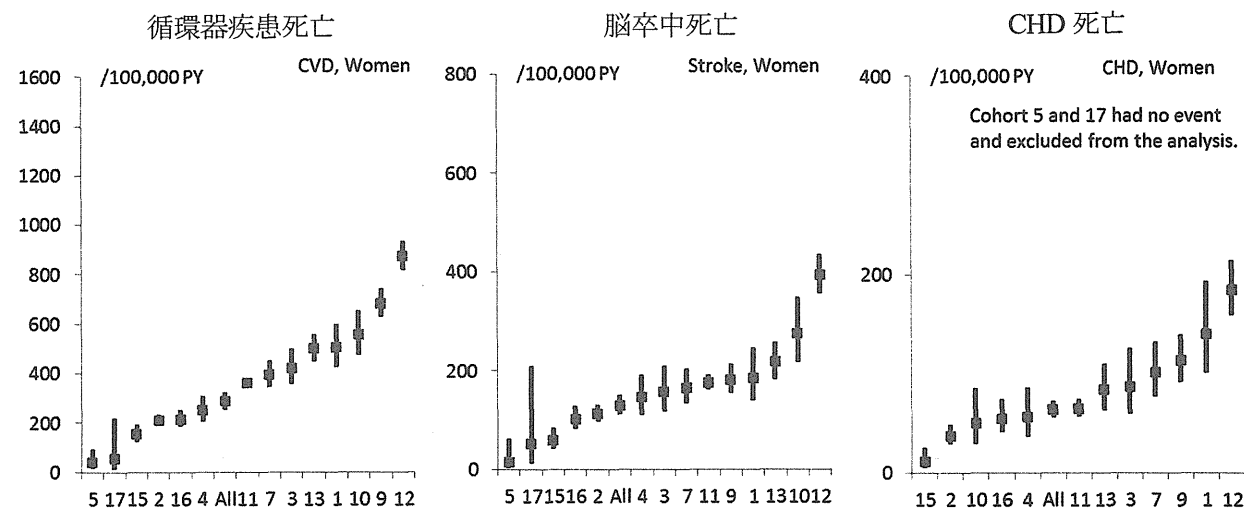
		イベント数				
		対象者数	CVD	Stroke	CHD	
男性	端野・壮警	844	59	27	14	
	大崎国保	6,907	317	124	88	
	大迫	1,122	101	53	24	
	小矢部	1,509	71	35	17	
	YKK	2,010	24	9	4	
	吹田	2,606	173	53	62	
	放影研	1,509	120	34	28	
	久山町	1,159	90	35	15	
	JACC	11,044	831	381	181	
	NIPPON DATA 80	3,113	480	241	90	
	NIPPON DATA 90	2,731	206	87	55	
	大阪健康科学	1,987	89	27	29	
	JMS	4,207	133	67	28	
	愛知職域	3,723	16	7	3	
	全体	44,471	2,710	1,180	638	
	女性	端野・壮警	970	49	20	13
		大崎国保	9,299	219	108	39
		大迫	1,678	79	31	15
		小矢部	3,208	61	34	12
YKK		1,048	3	1	0	
吹田		2,793	121	48	32	
放影研		3,124	320	85	58	
久山町		1,562	103	46	13	
JACC		19,221	815	394	145	
NIPPON DATA 80		3,957	478	210	96	
NIPPON DATA 90		3,644	195	81	33	
大阪健康科学		3,378	52	20	4	
JMS		6,661	108	55	25	
愛知職域		931	1	1	0	
全体	61,474	2,604	1,134	485		
総計		105,945	5,314	2,314	1,123	

図1 各コホートの年齢調整死亡率の比較

男性



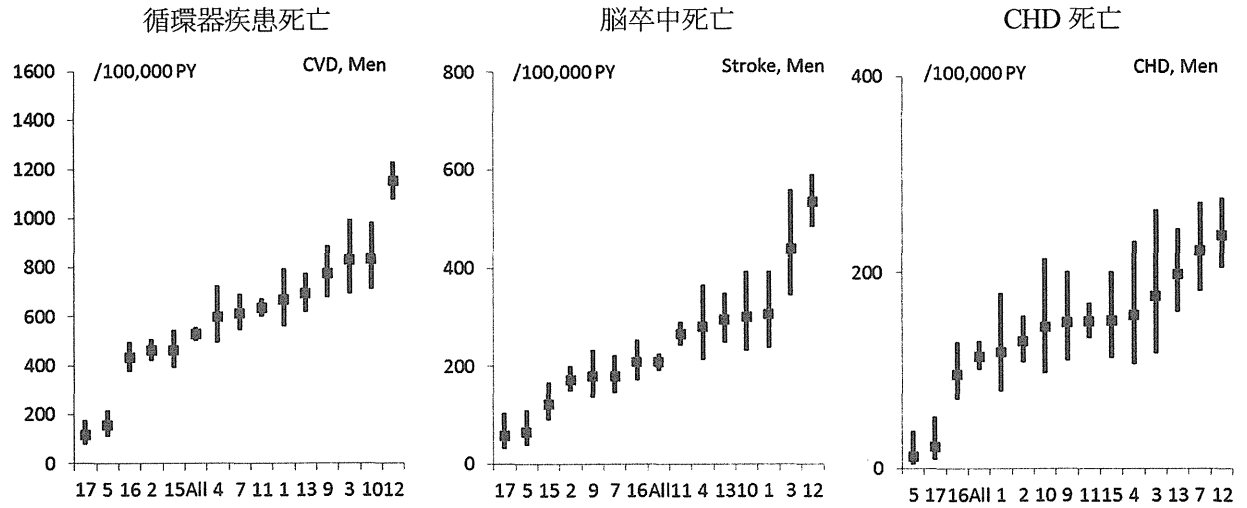
女性



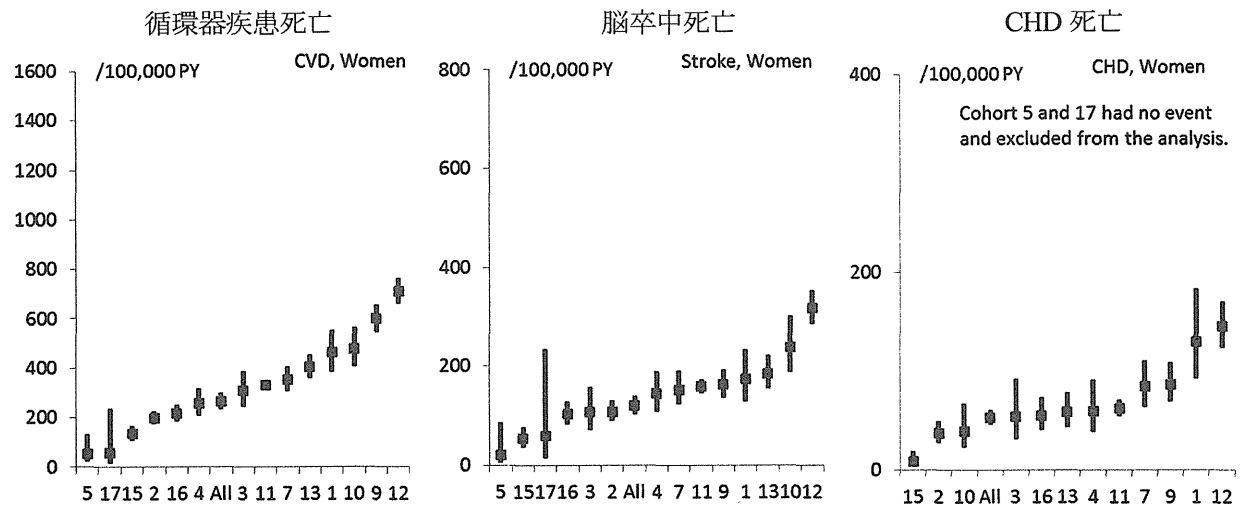
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10 万人年あたり)を示す。各コホートの年齢調整死亡率と 95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

図2 各コホートの多変量調整死亡率の比較

男性



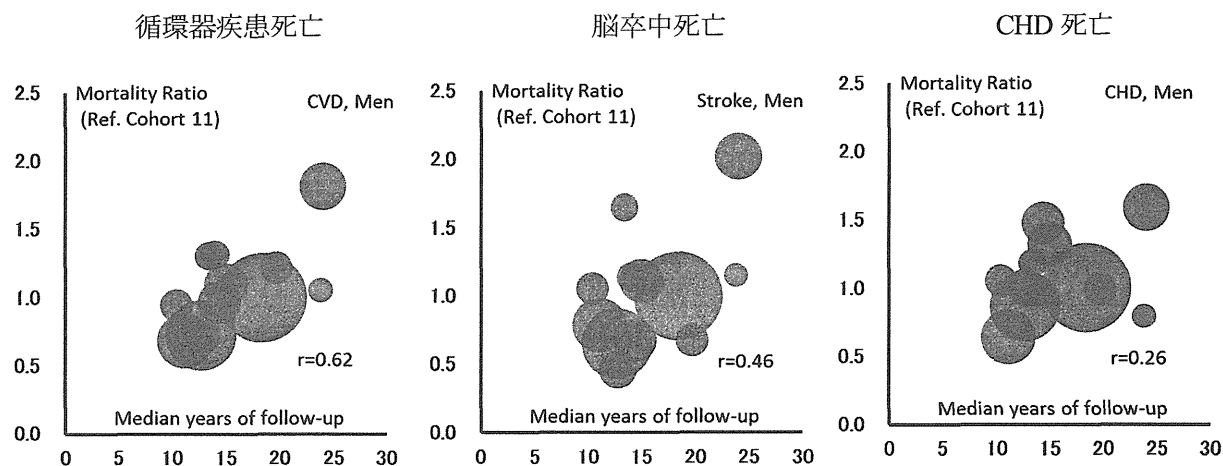
女性



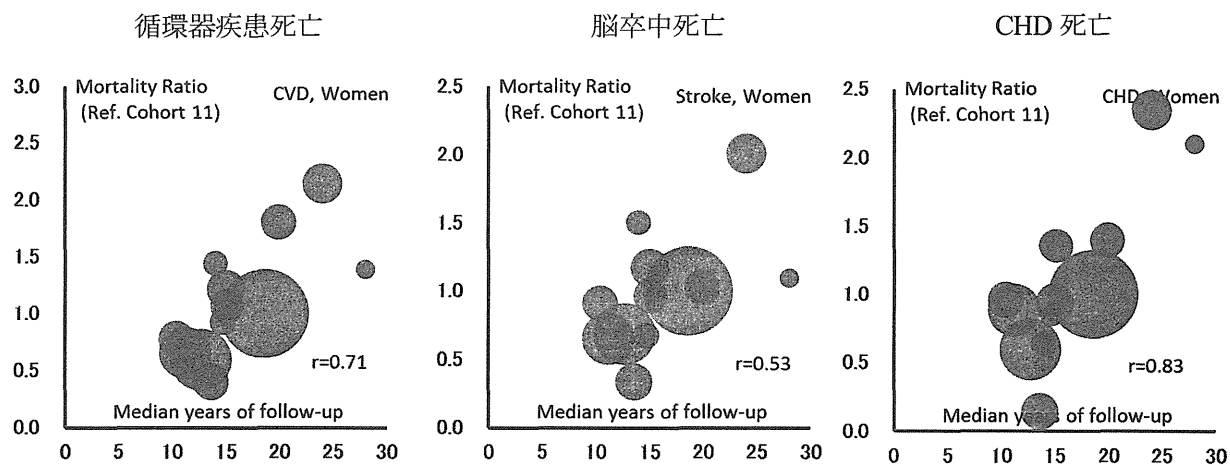
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10 万人年あたり)を示す。各コホートの多変量調整死亡率と 95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。検討に用いた調整因子は収縮期血圧、BMI、総コレステロール、現在喫煙の 4 つである。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

図3 各コホートにおける多変量調整死亡率と追跡期間中央値との相関

男性



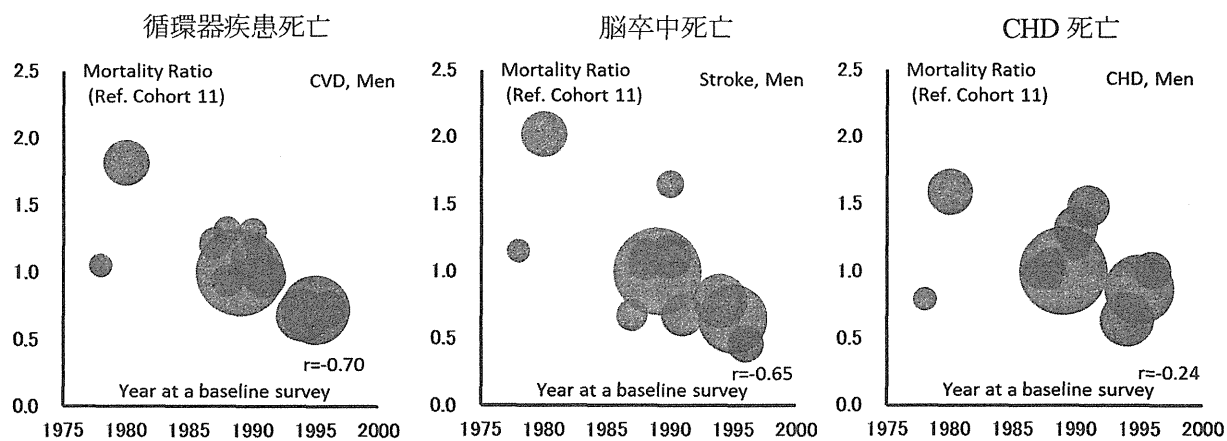
女性



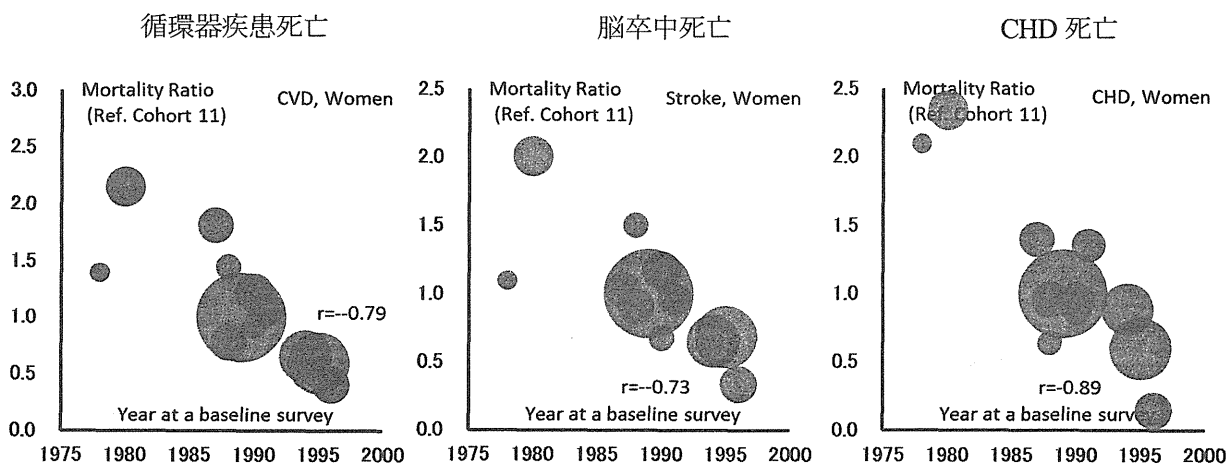
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を示し、コホート 11 を参照水準とした多変量調整死亡率比を算出した。各コホートの対象者数をバブルの大きさとし、死亡率比と追跡期間の中央値との相関をプロットした。

図4 各コホートにおける多変量調整死亡率とベースライン調査年との相関

男性



女性



左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を示し、コホート 11 を参照水準とした多変量調整死亡率比を算出した。各コホートの対象者数をバブルの大きさとし、死亡率比とベースライン年との相関をプロットした。

3. (1)

論文要約：NIPPON DATA80 のリスクスコアの妥当性の検討

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).

Michikazu Nakai, Yoshihiro Miyamoto, Aya Higashiyama, Yoshitaka Murakami, Kunihiro Nishimura, Hiroshi Yatsuya, Shigeyuki Saitoh, Kiyomi Sakata, Hiroyasu Iso, Katsuyuki Miura, Hirotsugu Ueshima, Tomonori Okamura (EPOCH-JAPAN Research Group), Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2016; 23(2):176-95.

【目的】

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版 (JAS2012) では、NIPPON DATA80 (ND80) のリスクチャートに基づく絶対リスクによる患者の層別化とそれによる脂質管理目標値が設定されている¹。しかし、ND80 リスクチャートは外部集団での妥当性が行われていない。そこで、大規模コホート集団である EPOCH-JAPAN を用いて、ND80 リスクチャートで算出される心筋梗塞と脳卒中の絶対リスクの妥当性を検証した。

【研究方法】

対象者とアウトカム

EPOCH-JAPAN のコホート集団から、死亡情報がない 2 コホートを除く 12 コホート (対象者: 101,977 名) のうち、ND80 (9,442 名) を除く 11 コホート (92,535 名) を対象とした。このうち、ベースライン調査で、心筋梗塞の既往歴がある者 (7,029 名)、40 歳未満または 75 歳以上の者 (13,747 名)、血圧・総コレステロール・血糖・喫煙の有無に欠損 (または外れ値) がある者 (38,079 名) を除外した 33,680 名 (男 15,091 名、女 18,589 名) を解析対象者とした。

追跡期間は 10 年間とし、アウトカム (国際疾病分類第 9/10 版コード) を冠動脈疾患死 (410-414 / I20-I-25) と脳梗塞死 (430-438 / I60-69) と定義した。

統計解析

男女別に ND80 リスクチャートから算出された 10 年間の冠動脈疾患死と脳卒中死による推算死亡確率と EPOCH-JAPAN の実際の死亡率を 10 分位・JAS2012 の risk category 区分 (10 年間の死亡確率 0.5%未満 (Category I)、0.5 以上 2.0%未満 (Category II)、2.0%以上または糖尿病患者 (Category III)) で比較した。また、分類基準に糖尿病患者を除いた risk category 区分の解析も行った。解析ソフトは、SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

【結果】

平均 9.4 年の追跡で、冠動脈疾患死 120 例、脳卒中死 186 例 (そのうち、脳梗塞死亡

65 例、脳出血死亡 42 例、くも膜下出血死亡 39 例) が観察された。

冠動脈疾患死において、推算死亡率(予測値)の 10 分位区分毎の予測値の平均値と実際の死亡率(実測値)の平均値を比べた所、男女とも予測値が高くなるほど、実測値も上昇する傾向が見られたが、予測値の高リスク群(区分 9・10)が、予測値に比べて高くなっていた(図 1)。同解析を、コホート別で冠動脈疾患死の発症率が高いコホート(吹田)と低いコホート(大崎)並びに ND 80 とほぼ同じプロトコルで 10 年後に実施された ND90 でも行った所、いずれでも同じ傾向が示された。また、脳卒中死においても、冠動脈疾患死同様、男女とも予測値が高くなるほど、実測値も上昇する傾向が見られたが、予測値の高リスク群では、予測値は実測値より高い死亡率を示した(図 2)。

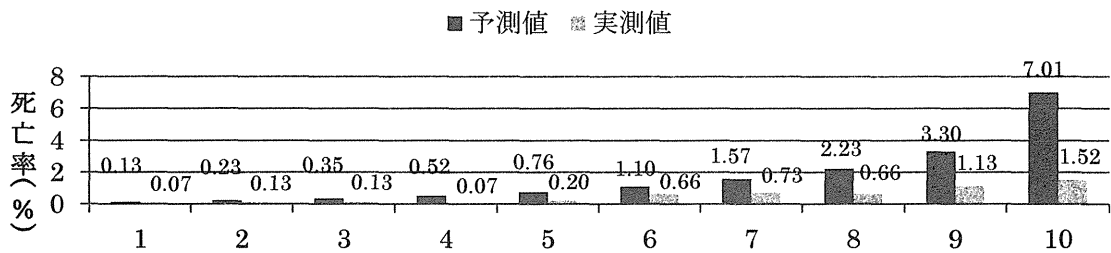


図 1 (a) 冠動脈疾患死の予測値の 10 分位毎の予測値と実測値の平均【男性】 (χ^2 statistics =134.18, $P<0.001$)

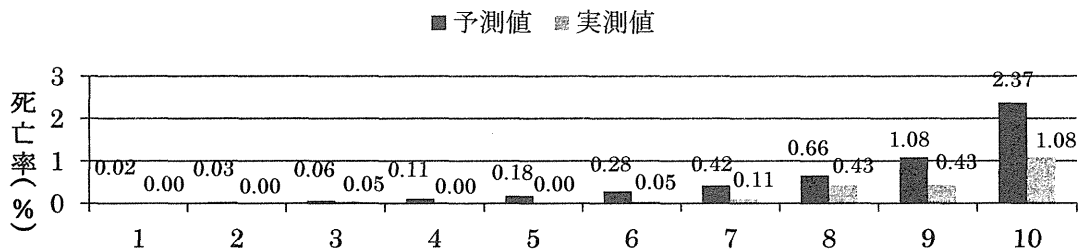


図 1 (b) 冠動脈疾患死の予測値の 10 分位毎の予測値と実測値の平均【女性】 (χ^2 statistics =36.38, $P<0.001$)

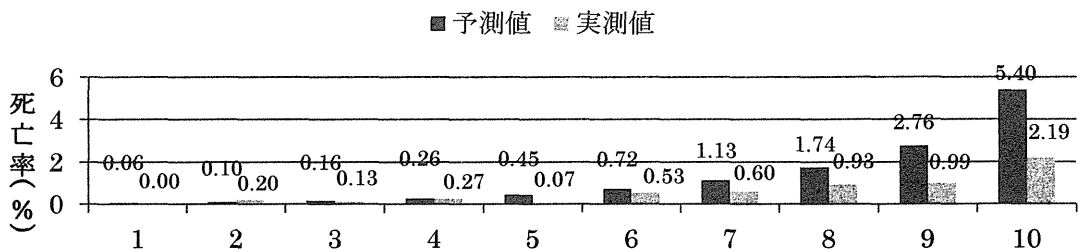


図 2 (a) 脳卒中死の予測値の 10 分位毎の予測値と実測値の平均【男性】 (χ^2 statistics =65.87, $P<0.001$)

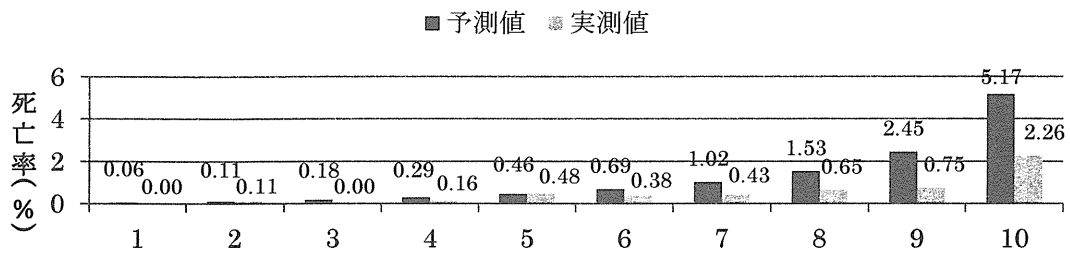


図 2 (b) 脳卒中死の予測値の 10 分位毎の予測値と実測値の平均【女性】(χ^2 statistics =78.84, $P < 0.001$)

また、JAS2012 における risk category 区分では、男性では、Category III と Category II の実測値に大きな違いがなかった。一方、女性では、Category III における予測値と実測値が、Category II より低くなっていた(図 3)。さらに、Category III の分類基準に糖尿病を含まずに同解析を行うと、Category III の予測値と実測値のいずれも、Category II に比べて高い傾向を示した(図表なし)。

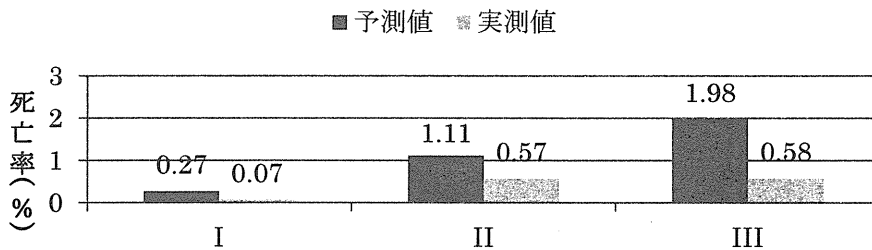


図 3 (a) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版の risk category 区分における予測値と実測値の平均【男性】(χ^2 statistics =127.69, $P < 0.001$)

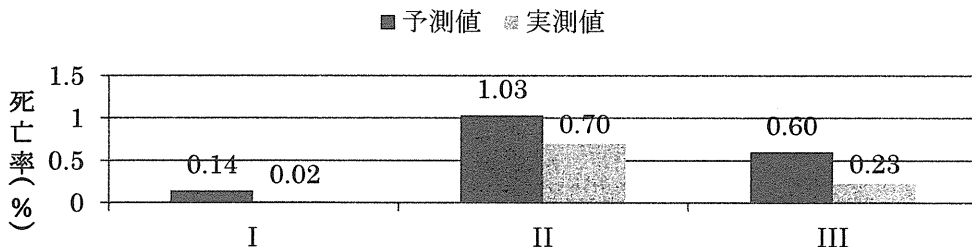


図 3

(b) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版の risk category 区分における予測値と実測値の平均【女性】(χ^2 statistics =34.89, $P < 0.001$)

【考察】

本研究は、ND80 での冠動脈疾患・脳卒中のリスクチャートの妥当性を大規模コホート集団で検証を行った研究である。冠動脈疾患死・脳卒中死ともに、リスクが低い群で

は、予測値と実測値がほぼ一致していたが、予測値が高い群になると、実測値が予測値より低い傾向を示した。また、JAS2012 の risk category 区分における解析では、分類基準に糖尿病患者を含むと Category III の実測値が、男性では Category II と同等になり、女性では低くなった。分類基準に糖尿病患者を含まない解析では、Category が高いほど、実際の死亡率が高くなっていた。

これらの違いについて、ND80 と他のコホートにおけるベースライン調査開始時期の違いが挙げられ、ND80 が開始された 1980 年代に比べ、EPOCH-JAPAN のほとんどのコホートは 1990 年代から開始され、その間における医学の進歩が乖離の原因の一つと考えられる²。また、この 10 年間で高齢者の死亡率も減少しており、高リスク群に属する高齢者の死亡率が減少したとも考えられる^{3,4}。さらに、EPOCH-JAPAN のコホート集団のほとんどの対象者が、健康診断に参加した地域住民や労働者であり、一般住民より比較的健康な人が多い傾向にある⁵。その点では、全国で無作為に抽出された ND80 の参加者とは、コホート集団の特性が異なる可能性も考えられる。

【結論】

ND80 リスクチャートにおいて冠動脈疾患・脳卒中死リスクの高い群の死亡率は、最近の統合コホートによるデータより高い傾向にあり、死亡率が過大評価している可能性が示された。また、本研究により、今後のより大規模なコホート研究によるリスク評価ツールの検証や、時代に即したツールの修正・開発の必要性が示唆された。

【参考文献】

1. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, et al. Comprehensive risk management for the prevention of cardiovascular disease: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -- 2012. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(7):603-15.
2. Mabuchi H, Hyperlipidemia and arteriosclerosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi,* 1998;87: 950-957
3. *Journal of Health and Welfare Statistics (In Japanese), Health, Labour and Welfare Statistics Association, 2013/2014 ,60, 101*
4. *Journal of Health and Welfare Statistics (In Japanese), Health, Labour and Welfare Statistics Association, 2013/2014 ,60, 57-58*
5. Okamura T, Sugiyama D, Tanaka T, Dohi S. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. *Prog Cardiovasc Dis,* 2014; 56:515-521

3. (2)

J Atheroscler Thromb (in press)

血中 γ -GTP 濃度と循環器疾患死亡との関連：EPOCH-JAPAN

李 媛英¹、磯 博康²、崔 仁哲²、村上 義孝³、八谷 寛¹、三浦 克之^{4,6}、
長澤 晋哉^{4,5}、上島 弘嗣^{4,6}、岡村 智教⁷、EPOCH-JAPAN 研究グループ

1 藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学、2 大阪大学大学院医学部研究科公衆衛生学、
3 東邦大学社会医学講座医療統計学分野、4 滋賀医科大学社会学講座公衆衛生学部門、5
金沢大学医学部基礎医学公衆衛生学、6 滋賀医科大学アジア疫学研究センター、
7 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

【背景】 γ -GTP 濃度が循環器疾患リスクに関連を示したメタアナリシスも存在するが、対象とされた研究のほとんどが欧米人におけるものであり、アジア人における関連性は他と比べ有意な異質性を示したことが報告されている。また、東アジア人を対象とし、 γ -GTP 濃度と循環器疾患リスクの関連を調べた研究は三つしかなく、日本人男性では、関連が認められていない。

日本人は欧米人と異なり、虚血性心疾患より脳卒中の発症率が高く、また男性における飲酒者の割合が高いという特徴がある。これらのことから日本人において γ -GTP と循環器疾患の関連をその病型別に詳しく検討することは γ -GTP の臨床疫学的ならびに公衆衛生学的意義を明らかにする上で重要と考えられる。

【目的】EPOCH-JAPAN の大規模コホート統合データベースを利用し、 γ -GTP 濃度と脳卒中、虚血性心疾患死亡との関連を男女別に解析する。飲酒の交絡を厳密に取り除くため、非飲酒者に限定した解析を行う。

【研究方法】EPOCH-JAPAN の対象者 90,528 人のうち、 γ -GTP の情報ない者 (N=36,061)、40 歳未満あるいは 80 歳以上の者 (N=7,322)、循環器疾患既往歴ある者 (N=5,160)、AST が 50IU/L 以上の者 (N=1,349)、ALT が 50IU/L 以上の者 (N=2,358) を除外し、最終的に 41,040 人を分析対象とした (除外には重複あり)。男女別に γ -GTP を四分位に分割し、

各分位の第1四分位に対する脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡、全循環器疾患死亡の多変量調整ハザード比 (HR) を Cox 比例ハザードモデルより算出した。また、 γ -GTP 濃度と各循環器疾患死亡に連続的な関連があるか調べるために、 \log - γ -GTP を 1 標準偏差 (SD) 上昇当たりの多変量調整ハザード比を計算した。非飲酒者集団の解析では共変量としては年齢、喫煙区分、BMI、中性脂肪、総コレステロール、収縮期血圧、ALT、AST を調整した。対象者全体の解析では更に飲酒区分を調整した。

【結果】非飲酒者男性の連続量の解析において、脳卒中死亡、全循環器疾患死亡それぞれの多変量調整 HRs は 1.89 (1.00-3.58)、1.43 (1.04-1.96)であった。しかし、第1四分位(1-16 IU/L)を基準とした解析においては、どの四分位も HR の有意な上昇は認められなかった。非飲酒者女性の連続量の解析において、脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡、全循環器疾患死亡それぞれの多変量調整 HRs は 1.28 (1.06-1.54)、1.81 (1.34-2.44)、1.30 (1.14-1.49)であった。第1四分位(1-9 IU/L)を基準とした解析において、虚血性心疾患死亡における第4四分位(19-435 IU/L)の多変量調整 HR は、4.49 (1.41-14.32)、全循環器疾患死亡における第4四分位の多変量調整 HR は 1.77 (1.15-2.71)であった。これらの関連は対象者全体の解析でもほとんど変わらなかった。

【考察】日本人の大規模コホート統合研究において、男女とも血中 γ -GTP 濃度は、飲酒と独立して循環器疾患死亡のリスクと関連することが示された。本研究は、日本人男性において、初めて γ -GTP 濃度と循環器疾患リスクの有意な正な関連を示したものであるが、男性で γ -GTP 濃度と虚血性心疾患リスクに関連がなかったことについては、さらなる研究が必要である。

Table 1. Sex-specific means and proportions of cardiovascular risk factors according to quartiles of γ -GTP at baseline.

Risk factors	Quartiles of γ -GTP (IU/L)			
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)
Men				
Quartile range (IU/L)	1-16	17-24	25-40	41-837
No. of participants	4123	4074	3841	3949
Age (year)	59.6 (10.8)	58.6 (10.6)	57.7 (10.3)	55.7 (9.7)
Never drinker, n (%)	1512 (36.7)	992 (24.4)	641 (16.7)	285 (7.2)
Quit drinker, n (%)	323 (7.8)	256 (6.3)	179 (4.7)	114 (2.9)
Regular drinker, n (%)	2196(53.3)	2729(67.0)	2955(76.9)	3483(88.2)
Never smoker, n (%)	1035 (25.1)	918 (22.5)	772 (20.1)	644 (16.3)
Former smoker, n (%)	1038 (25.2)	1029 (25.3)	985 (25.6)	892 (22.6)
1-20 cigarettes a day, n (%)	1378 (33.4)	1324 (32.5)	1183 (30.8)	1333 (33.8)
≥ 21 cigarettes a day, n (%)	438 (10.6)	488 (12.0)	552 (14.4)	736 (18.6)
Body mass index (kg/m ²)	22.0 (2.6)	22.8 (2.8)	23.4 (2.9)	23.9 (2.8)
Systolic blood pressure (mmHg)	129.0 (18.8)	130.2 (18.5)	133.2 (18.7)	136.1 (18.5)
Serum triglycerides (mg/dL)	102.2 (55.0)	120.2 (73.1)	137.8 (87.3)	172.6 (122.0)
Serum total cholesterol (mg/dL)	187.5 (32.6)	194.8 (32.7)	199.0 (34.3)	201.5 (37.7)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	21.5 (5.9)	22.6 (6.0)	24.0 (6.3)	26.9 (7.2)
Alanine aminotransferase (IU/L)	17.2 (7.2)	19.6 (7.8)	22.5 (9.0)	26.3 (9.5)
Women				
Quartile range (IU/L)	1-9	10-13	14-18	19-435
No. of participants	5466	7785	5447	6355
Age (year)	55.4 (10.4)	57.3 (10.0)	58.8 (9.6)	58.9 (9.1)
Never drinker, n (%)	4462 (81.6)	5799 (74.5)	3904 (71.7)	4262 (67.1)
Quit drinker, n (%)	42 (0.8)	107 (0.4)	74 (0.3)	107 (0.4)
Regular drinker, n (%)	1004(18.4)	1986(25.5)	1543(23.3)	2093(32.9)
Never smoker, n (%)	4861 (88.9)	6196 (79.6)	4198 (77.1)	4714 (74.2)
Former smoker, n (%)	53 (1.0)	104 (1.3)	76 (1.4)	94 (1.5)
1-20 cigarettes a day, n (%)	139 (2.5)	236 (3.0)	187 (3.4)	327 (5.2)
≥ 21 cigarettes a day, n (%)	9 (0.2)	15 (0.2)	17 (0.3)	42 (0.7)
Body mass index (kg/m ²)	22.4 (2.8)	23.0 (3.0)	23.7 (3.3)	24.4 (3.4)
Systolic blood pressure (mmHg)	127.6 (19.1)	128.1 (18.8)	131.2 (19.7)	133.0 (19.4)
Serum triglycerides (mg/dL)	95.6 (51.8)	106.7 (60.5)	123.9 (72.6)	141.2 (87.2)
Serum total cholesterol (mg/dL)	199.1 (34.9)	207.2 (35.2)	214.4 (35.4)	218.5 (37.3)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	18.9 (5.1)	20.2 (5.2)	21.4 (5.5)	23.7 (6.8)
Alanine aminotransferase (IU/L)	13.9 (5.7)	15.1 (6.0)	17.3 (6.9)	21.8 (8.9)

Table 2. Sex-specific, age- and multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals for mortality from cardiovascular disease according to quartiles of γ -GTP and one SD increment of log γ -GTP in never-drinkers.

	Quartiles of γ -GTP				HR1 [†]
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4 (high)	
Men					
Quartile range (IU/L)	1-16	17-24	25-40	41-837	
No. at risk	1,512	992	641	285	
Person-years	13,371	8,599	5,575	2,543	
Stroke					
No. of mortality	11	8	4	2	
Mortality rate	0.82	0.93	0.72	0.79	
Age adjusted HR	1.00	1.50 (0.59-3.83)	1.35 (0.41-4.52)	2.14 (0.44-10.28)	1.46 (0.86-2.46)
Multivariable HR [§]	1.00	1.59 (0.56-4.50)	1.56 (0.41-5.98)	4.14 (0.72-23.91)	1.89 (1.00-3.58)
Coronary heart disease					
No. of mortality	9	12	8	2	
Mortality rate	0.67	1.40	1.44	0.79	
Age adjusted HR	1.00	2.19 (0.91-5.29)	2.49 (0.92-6.72)	1.67 (0.35-8.00)	1.69 (1.31-2.19)
Multivariable HR [§]	1.00	2.02 (0.79-5.13)	2.10 (0.70-6.27)	1.69 (0.32-9.02)	1.04 (0.57-1.90)
Total cardiovascular diseases					
No. of mortality	30	30	21	5	
Mortality rate	2.24	3.49	3.77	1.97	
Age adjusted HR	1.00	1.74 (1.04-2.93)	2.20 (1.22-3.95)	1.44 (0.55-3.80)	1.33 (1.00-1.77)
Multivariable HR [§]	1.00	1.90 (1.09-3.30)	2.41 (1.27-4.57)	1.78 (0.64-4.96)	1.43 (1.04-1.96)
Women					
Quartile range (IU/L)	1-9	10-13	14-18	19-435	
No. at risk	4,462	5,799	3,904	4,262	
Person-years	40,944	52,008	34,286	37,580	
Stroke					
No. of mortality	23	35	25	43	
Mortality rate	0.56	0.67	0.73	1.14	
Age adjusted HR	1.00	1.06 (0.61-1.81)	0.99 (0.55-1.78)	1.64 (0.96-2.79)	1.32 (1.11-1.55)
Multivariable HR [§]	1.00	1.17 (0.67-2.06)	1.09 (0.58-2.02)	1.60 (0.87-2.92)	1.28 (1.06-1.54)
Coronary heart disease					
No. of mortality	5	8	9	16	
Mortality rate	0.12	0.15	0.26	0.43	
Age adjusted HR	1.00	1.52 (0.49-4.71)	2.46 (0.80-7.56)	4.26 (1.50-12.07)	1.43 (0.89-2.29)
Multivariable HR [§]	1.00	1.53 (0.47-4.98)	2.51 (0.76-8.25)	4.49 (1.41-14.32)	1.81 (1.34-2.44)
Total cardiovascular diseases					
No. of mortality	47	68	53	84	
Mortality rate	1.15	1.31	1.55	2.24	
Age adjusted HR	1.00	1.04 (0.71-1.52)	1.07 (0.71-1.62)	1.66 (1.13-2.42)	1.28 (1.14-1.45)
Multivariable HR [§]	1.00	1.11 (0.75-1.66)	1.16 (0.75-1.79)	1.77 (1.15-2.71)	1.30 (1.14-1.49)

Mortality rate is expressed as /1000 person-years.

[†]HR1: HR for 1 SD of log γ -GTP.

[§]Multivariable HR: adjusted for age (continuous), smoking status (never, former, 1-20/day and \geq 21/day), body mass index (sex-specific quartile), systolic blood pressure (sex-specific quartiles), serum triglycerides levels (sex-specific quartiles), serum total cholesterol levels (sex-specific quartiles), aspartate aminotransferase (sex-specific quartiles) and alanine aminotransferase (sex-specific quartiles).

3. (3)

J Atheroscler Thromb. 2016 Feb 18.

Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study.

Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP.

A.目的 (Backgroud)

Though previous studies showed the independent association between serum uric acid levels and risk of cardiovascular outcomes, a large scale prospective study on the association between serum uric acid levels and risk of mortality from cardiovascular disease was still required in Asian adults. Therefore, the present study was conducted.

B. 研究方法 (Methods)

The above relationship was investigated using the data of EPOCH-JAPAN Study (Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan). The data of 36,313 subjects (15,628 men and 20,685 women aged 35-89 years and without histories of stroke, coronary heart disease or cancer at baseline) were used for the analyses.

Sex-specific hazard ratios (HRs) of mortality from cardiovascular disease were estimated according to quintiles of serum uric acid using Cox hazard models stratified by cohorts. The adjustment variables included age, smoking status, drinking status, body mass index, triglycerides, total cholesterol and systolic blood pressure.

All statistical analyses for two-tailed tests were conducted using SAS version 9.13 (SAS Institute Inc., Cary).

C. 研究結果 (Results)

During 441,771 person-years of follow-up, 1,288 cardiovascular deaths was documented. A J- or U-shaped relationship between serum uric acid level and cardiovascular disease mortality was observed. The highest quintile of serum uric acid levels, compared with the lowest were associated with an increased cardiovascular disease mortality in men (HR: 1.28, 95% Confidence Internal, CI: 1.01-1.63) and in women (HR: 1.51, 95% CI: 1.14-1.99). However, there was no significant association for other cause-specific death.

D. 考察 (Discussion)

In the present study, the hazard ratio for the highest versus lowest quintiles of serum uric acid was higher in women than more statistically significant than that in men. This may be due to the lower overall mortality rate from cardiovascular disease of women, the hallmark role for hyperuricemia to escape from estrogen protection in women, higher mean age level, and higher glucose level in the higher uric acid level in women.

E. 結論 (Conclusions)

In conclusion, the results of our large pooled analysis indicated a J- or U-shaped relationship between serum uric acid level and cardiovascular mortality, and also showed that the highest quintile of serum uric acid levels, compared with the lowest ones, were associated with an increased cardiovascular disease mortality in both Japanese men and women.

Ⅲ. 個別・分担研究報告書

平成27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）

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

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室
研究協力者	武林 亨	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	桑原 和代	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	原田 成	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	栗原 綾子	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	飯田 美穂	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	深井 航太	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	加藤 寿寿華	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 あや	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	平田 匠	慶應義塾大学医学部	百寿総合研究センター
研究協力者	東山 綾	国立循環器病研究センター	予防医学・疫学情報部
研究協力者	西田 陽子	先端医療センター	研究所コホート研究チーム
研究協力者	久保田 芳美	兵庫医科大学	環境予防医学
研究協力者	辰巳 友佳子	国立循環器病研究センター	予防医学・疫学情報部
研究協力者	宮松 直美	滋賀医科大学	臨床看護学講座
研究協力者	西川 智史	京都光華女子大学	健康栄養学科

研究要旨

コホート研究で最も重要なのは、対象者をなるべく脱落が少ない状態で追跡することと、エンドポイントである生活習慣病（悪性新生物や脳・心血管疾患、糖尿病など）の有無をきちんと把握することである。後者について悪性新生物ではがん登録との照合という方法が使えるが、脳・心血管疾患や糖尿病については登録システムをゼロから立ち上げる必要があり、生活習慣病の疫学の専門的な見地からシステムの構築が必要とされる。またその前段階である高血圧や糖尿病の発症については地域において新規発症の情報を収集することは困難である。そこで本研究の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として、2010年に開始された糖尿病の発症や身体機能の低下などを追跡している神戸研究に対して追跡調査の支援と実施を行った。また2012年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）において脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。その結果、神戸では2年後の調査の追跡率は90%を超え（1134名中1030名）、4年度の追跡率は2015年末の時点で87%（1134人中989名）となり、地域集団でかつ検査のために来所する必要があることを考え合わせると非常に高い追跡率となった。さらに住民基本台帳閲覧等を通じた未受診者の把握も順調に機能している。また鶴