

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るため、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

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、今回の解析を一歩進め、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-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・壮瞥	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・壮瞥	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・壮瞥	970	133.8	194.5	24.2
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・壮瞥		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・壮瞥		138.7	199.2	24.2
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。

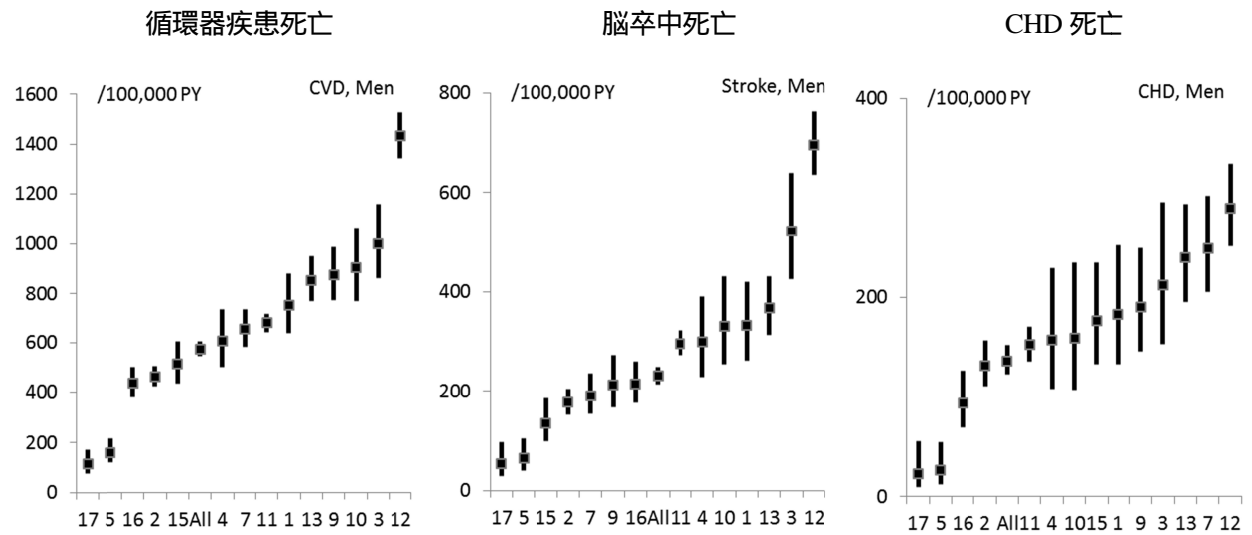
*** :全コホートの平均値は、全体に占める各コホートの割合を重みとして統計モデルに代入・推定した。

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

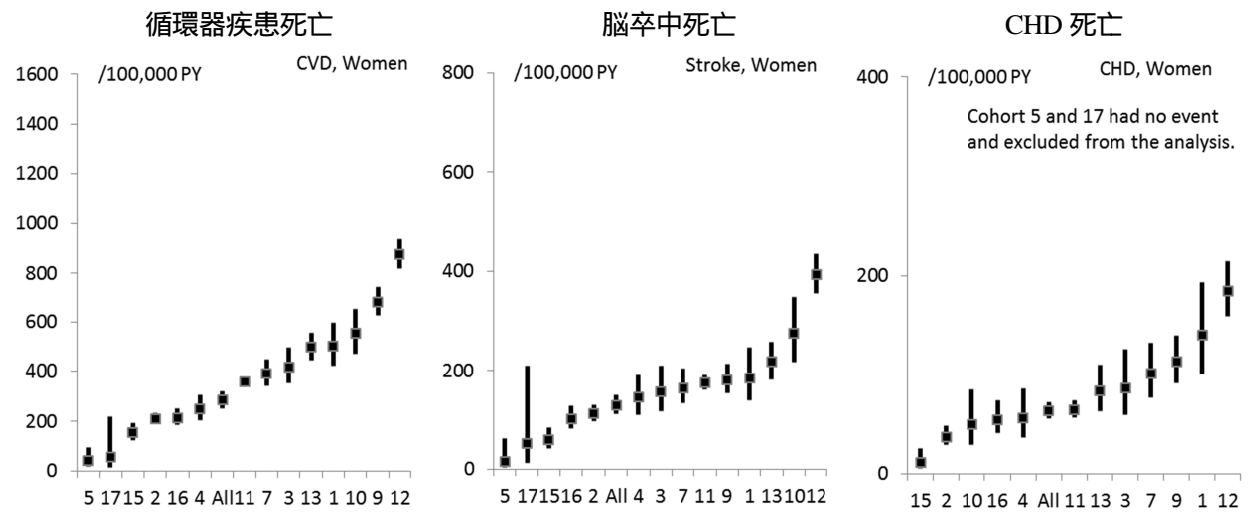
		対象者数	イベント数		
			CVD	Stroke	CHD
男性	端野・壮瞥	844	59	27	14
	大崎国保	6,907	317	124	88
	大迫	1,122	101	53	24
	小矢部	1,509	71	35	17
	YKK	2,010	24	9	4
	吹田	2,606	173	53	62
	放影研	1,509	120	34	28
	久山町	1,159	90	35	15
	JACC	11,044	831	381	181
	NIPPON DATA 80	3,113	480	241	90
	NIPPON DATA 90	2,731	206	87	55
	大阪健康科学	1,987	89	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・壮瞥	970	49	20
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

図1 各コホートの年齢調整死亡率の比較

男性



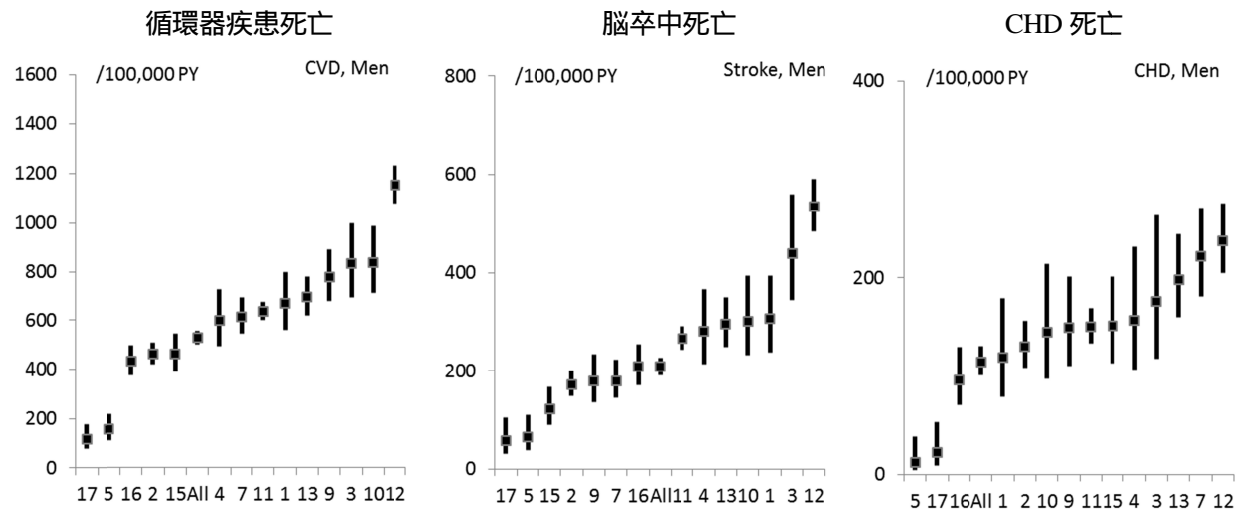
女性



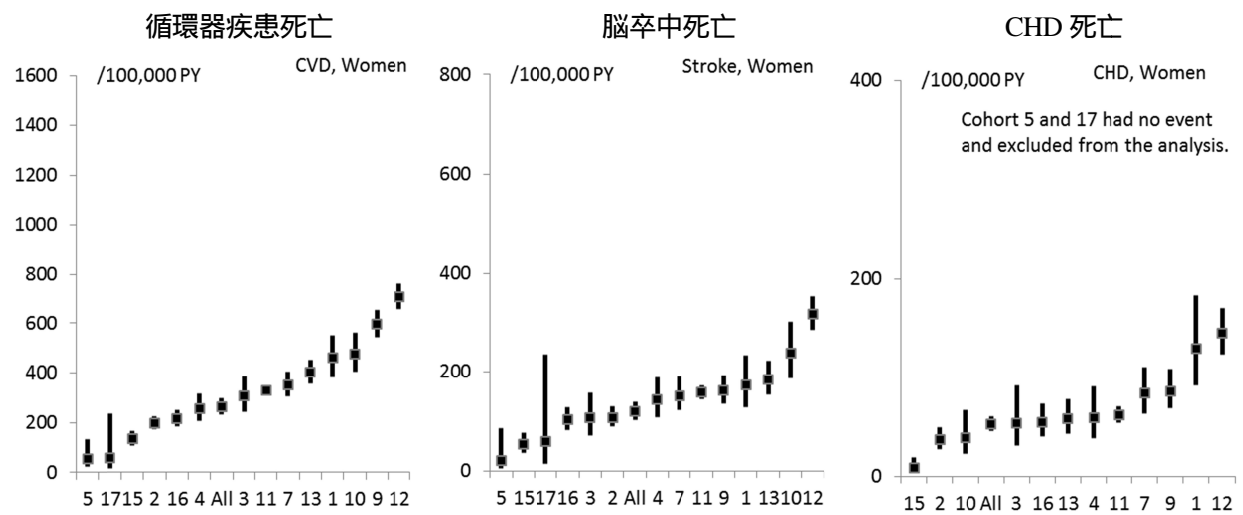
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10万人年あたり)を示す。各コホートの年齢調整死亡率と95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

図2 各コホートの多変量調整死亡率の比較

男性



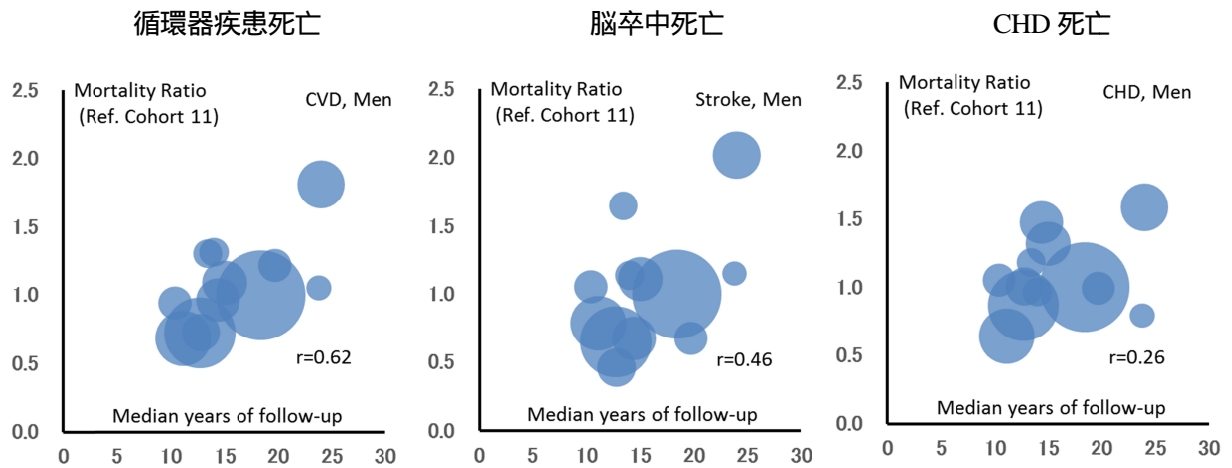
女性



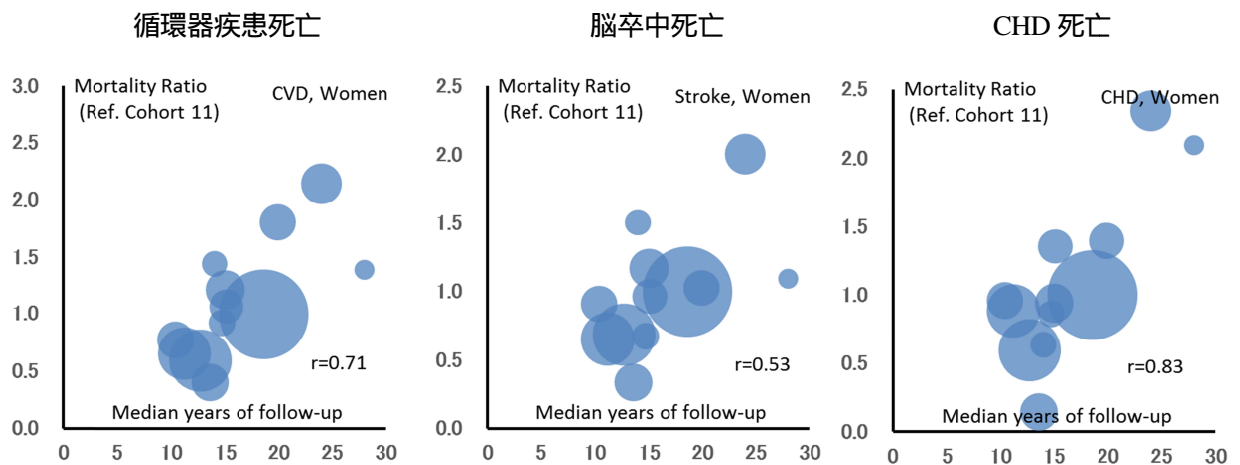
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10 万人年あたり)を示す。各コホートの多変量調整死亡率と 95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。検討に用いた調整因子は収縮期血圧、BMI、総コレステロール、現在喫煙の 4 つである。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

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



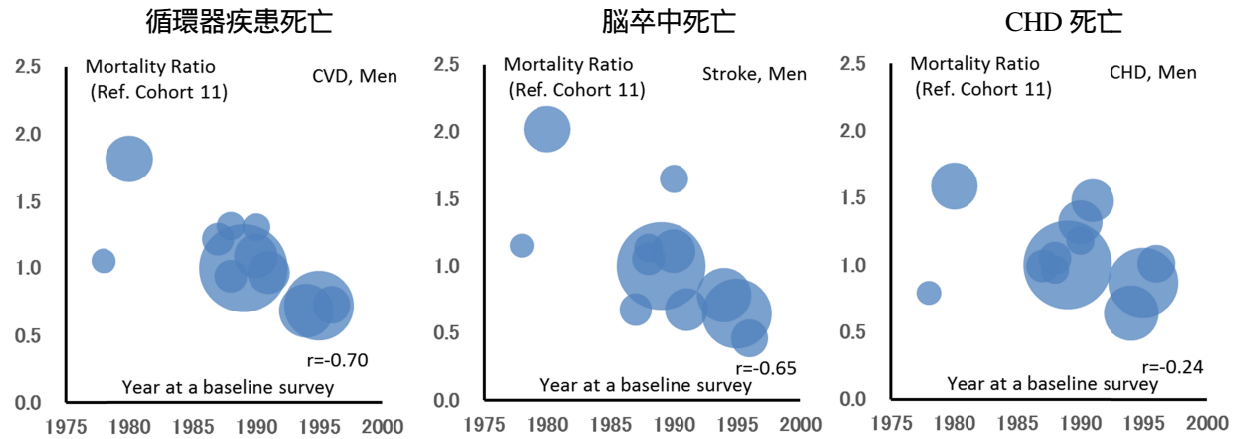
女性



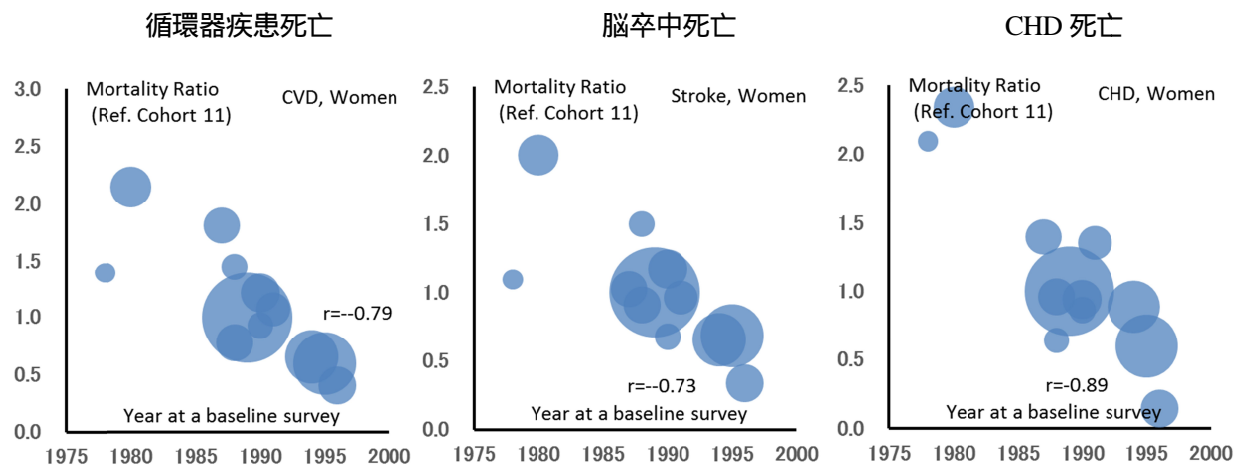
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を示し、コホート 11 を参照水準とした多変量調整死亡率比を算出した。各コホートの対象者数をバブルの大きさとし、死亡率比と追跡期間の中央値との相関をプロットした。

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。