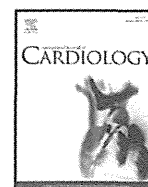


結論：

日本人一般住民における長期の大規模前向き検討の結果、心電図上の PR 間隔延長は全死亡および各循環器疾患死亡リスク上昇と関連がなかった。これらの関連には性別および年齢が交絡していた。これらの結果は、フラミンガム研究を除く欧米一般住民を対象とした研究（NHANES、フィンランド一般住民）と同様の結果である。他の集団における更なる検討および結果の不一致に関連する機序の解明が必要である。

**Hisamatsu T, et al. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:291-3**



## Letter to the Editor

## Long-term outcomes associated with prolonged PR interval in the general Japanese population



Takashi Hisamatsu <sup>a,b,\*</sup>, Katsuyuki Miura <sup>a</sup>, Akira Fujiyoshi <sup>a</sup>, Tomonori Okamura <sup>c</sup>, Takayoshi Ohkubo <sup>d</sup>, Shin-ya Nagasawa <sup>e</sup>, Minoru Horie <sup>b</sup>, Akira Okayama <sup>f</sup>, Hirotsugu Ueshima <sup>a</sup>,  
for the NIPPON DATA80 Research Group

<sup>a</sup> Department of Public Health, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

<sup>b</sup> Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

<sup>c</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University, Tokyo, Japan

<sup>d</sup> Department of Hygiene and Public Health, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>e</sup> Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan

<sup>f</sup> Research Institute of Strategy for Prevention, Tokyo, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 26 November 2014

Received in revised form 10 February 2015

Accepted 21 February 2015

Available online 24 February 2015

## Keywords:

Prolonged PR interval

Mortality

Electrocardiography

Epidemiology

Prolonged PR interval on electrocardiography (ECG) involves a conduction delay in the atrioventricular node. Prolonged PR interval can also be accompanied by abnormalities in other parts of the conduction system, including the His–Purkinje system, which is often associated with underlying structural heart disease [1,2]. The association between prolonged PR interval and the risk of mortality has been recently studied in Western general populations yielding inconsistent results [1,3,4]. Little is known regarding the prognostic significance of this ECG pattern in Asian populations. We aimed to investigate the long-term outcomes associated with prolonged PR interval in a large representative sample of the general Japanese population.

The cohort studies of the National Survey on Circulatory Disorders, Japan, are referred to as NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged). The details of these cohorts have been reported previously [5,6]. NIPPON DATA80 was established in 1980, and is a 29-year,

prospective, population-based study of participants aged 30–95 years from 300 randomly selected areas throughout Japan. Because of the voluntary participation of community dwellers to the national survey and anonymous nature of the data for the analysis, informed consent was waived. Institutional review board approval was obtained from the Shiga University of Medical Science (No. 12-18, 2000). We excluded participants with a history of myocardial infarction, coronary heart disease (CHD), and stroke. A detailed description of the covariates and outcomes is provided elsewhere [5,6]. All findings on the baseline ECG were independently evaluated by two researchers in accordance with the Minnesota Code. In cases of discordant ECG results, the final adjudication was made by a panel of epidemiologists and cardiologists [5]. We defined prolonged PR interval as PR interval  $\geq 220$  ms, according to widely accepted practice [7,8]. Study participants were observed from their baseline ECG recording until death, censor, or end of follow-up (November 15, 2009). Cox proportional hazards models were used to assess the association of prolonged PR interval with all-cause and cause-specific cardiovascular mortalities. Our study would have been able to detect relative risks for all-cause and cardiovascular mortalities as small as 1.29 and 1.64, respectively, with 80% power. Data analyses were performed with SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Two-tailed *P* values  $<0.05$  were considered significant.

Baseline characteristics of the 9051 eligible, community-dwelling participants (180, 1.9% with prolonged PR interval) are shown in Table 1. During a mean follow-up of 24.3 years (standard deviation, 7.6 years), 3269 participants died, including 1101 from cardiovascular diseases, 559 from cardiac diseases (227 from CHD), and 491 from stroke. Univariate analyses showed a significant association of prolonged PR interval with all-cause, cardiovascular, cardiac, and CHD mortalities (Table 2). However, these associations became non-significant after adjustment for age and sex. The results were unchanged when stratified by study areas, and separated by sex and age ( $<60$ ,  $\geq 60$  years, data not shown).

In this large, prospective, population-based study with a long follow-up, prolonged PR interval was not associated with an increased risk of all-cause and any cause-specific cardiovascular mortalities. Those

\* Corresponding author at: Department of Public Health, Shiga University of Medical Science, Setatsukinowa-cho, Otsu, Shiga 520-2192, Japan.

E-mail address: [hisataka@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:hisataka@belle.shiga-med.ac.jp) (T. Hisamatsu).

## 2. エネルギー摂取量と死亡リスクの関連：NIPPON DATA80

研究協力者	永井 雅人	(福島県立医科大学医学部疫学講座 助教)
研究分担者	大久保孝義	(帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授)
研究代表者	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)
研究協力者	藤吉 朗	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 准教授)
研究分担者	奥田奈賀子	(人間総合科学大学人間科学部健康栄養学科 准教授)
研究分担者	早川 岳人	(福島県立医科大学医学部衛生学・予防医学講座 准教授)
研究分担者	由田 克士	(大阪市立大学大学院生活科学研究科食・健康科学講座公衆栄養学 教授)
研究協力者	荒井 裕介	(千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科 講師)
研究分担者	中川 秀昭	(金沢医科大学総合医学研究所 嘱託教授)
研究協力者	中村 幸志	(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 准教授)
研究協力者	宮川 尚子	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 特任助教)
研究分担者	高嶋 直敬	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 助教)
研究分担者	門田 文	(滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任准教授)
研究分担者	村上 義孝	(東邦大学医学部社会医学校材料統計学分野 教授)
研究分担者	中村 保幸	(龍谷大学農学部食品栄養学科 教授)
研究協力者	Robert D. Abbott	(滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授)
研究分担者	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	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)

NIPPON DATA80 研究グループ

### 1 背景

動物実験ではエネルギー摂取量を制限することによって寿命が延長することが報告されているが、ヒトを対象としたコホート研究ではベースラインのエネルギー摂取量と死亡リスクは関連しないことが示されている。しかしながら、先行研究は全て欧米からの報告である。本研究はエネルギー摂取量と全死亡リスクおよび死因別死亡リスクとの関連を欧米とは食習慣が異なる日本人の代表集団を用いて検討した。

### 2 方法

対象者は無作為抽出された全国300ヶ所の住人を29年間追跡しているNIPPON DATA80の参加者のうち、循環器疾患・腎疾患・糖尿病の既往歴を有する者、BMIの情報が欠損の者、エネルギー摂取量が欠損または男女別で99.5%以上もしくは0.5%以下の者を除外した30歳-69歳の日本人、男

女7,704名である。3日間の秤量法にて実施された1980年の国民栄養調査から得られた1日のエネルギー摂取量 (kcal)に基づき、男女別に対象者を5分位にて区分した（第1五分位：男性<2,099.7 kcal/day、女性<1,669.9 kcal/day、第5五分位：男性≥2,816.6 kcal/day、女性≥2,253.0 kcal/day）。

解析はCox比例ハザードモデルを用い、エネルギー摂取量の違いによる全死亡リスクおよび死因別死亡リスク（がん、循環器疾患、冠動脈性心疾患、心不全、脳卒中、脳出血、脳梗塞）をハザード比（95%信頼区間）にて比較した。補正項目は性・年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・仕事の種類・仕事の内容・body mass index・収縮期血圧・血糖・総コレステロール・高血圧薬の使用・魚の摂取量・肉の摂取量・野菜の摂取量・果物の摂取量・ナトリウムの摂取量である。

### 3 結果

エネルギー摂取量の増加に伴い全死亡リスクが有意に高くなる傾向が男性のみに観察された ( $P$  for linear trend=0.008)。死因別死亡リスクでは、男女ともに冠動脈性心疾患死亡リスクの有意な上昇が観察された。第1五分位を基準とした時、第5五分位におけるハザード比（95%信頼区間）は男性で2.63 (0.95–7.28,  $P$  for trend=0.016)、女性で2.91 (1.02–8.29,  $P$  for trend=0.032)であった。がん死亡リスクの有意な上昇は男性でのみ観察され、そのハザード比は1.50 (0.999–2.24,  $P$  for trend=0.038)であった。

### 4 結論

日本人では男女ともに冠動脈性心疾患死亡、男性において全死亡およびがん死亡が高いエネルギー摂取量と有意に関連していた。食料摂取のコントロールは死亡リスク、特に冠動脈性心疾患死亡リスクを下げることに有益な可能性があり、さらなる研究が必要である。

Nagai M, et al. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Mar 1;23(3):339-54.

## Original Article

## Association of Total Energy Intake with 29-Year Mortality in the Japanese: NIPPON DATA80

Masato Nagai<sup>1,2,3</sup>, Takayoshi Ohkubo<sup>1,4</sup>, Katsuyuki Miura<sup>1,5</sup>, Akira Fujiyoshi<sup>1</sup>, Nagako Okuda<sup>6</sup>, Takehito Hayakawa<sup>7</sup>, Katsushi Yoshita<sup>8</sup>, Yusuke Arai<sup>9</sup>, Hideaki Nakagawa<sup>10</sup>, Koshi Nakamura<sup>11</sup>, Naoko Miyagawa<sup>1</sup>, Naoyuki Takashima<sup>1</sup>, Aya Kadota<sup>1,5</sup>, Yoshitaka Murakami<sup>12</sup>, Yasuyuki Nakamura<sup>1,13</sup>, Robert D. Abbott<sup>5</sup>, Tomonori Okamura<sup>14</sup>, Akira Okayama<sup>15</sup>, Hirotsugu Ueshima<sup>1,5</sup>, for the NIPPON DATA80 Research Group.

<sup>1</sup>Department of Public Health, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

<sup>2</sup>Radiation Medical Science Center for Fukushima Health Management Survey, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

<sup>3</sup>Department of Epidemiology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

<sup>4</sup>Department of Hygiene and Public Health, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>Center for Epidemiologic Research in Asia, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

<sup>6</sup>Department of Health and Nutrition, University of Human Arts and Sciences, Saitama, Japan

<sup>7</sup>Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

<sup>8</sup>Department of Food Science and Nutrition, Graduate School of Human Life Science, Osaka City University, Osaka, Japan

<sup>9</sup>Chiba Prefectural University of Health Sciences, Chiba, Japan

<sup>10</sup>Department of Epidemiology and Public Health, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

<sup>11</sup>Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

<sup>12</sup>Department of Medical Statistics, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>13</sup>Cardiovascular Epidemiology, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan

<sup>14</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

<sup>15</sup>Research Institute of Strategy for Prevention, Tokyo, Japan

**Aim:** In animals, dietary energy restriction is reported to increase longevity, whereas in humans, all cohort studies from Western countries have not shown an association between the low energy intake and longevity. We examined the association between total energy intake and longevity in Japan where dietary pattern is different from that in the West.

**Methods:** A total of 7,704 Japanese aged 30–69 years were followed from 1980 to 2009. Participants were divided into the quintiles of total energy (kcal/day) based on data collected from the National Nutrition Survey. Hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) were derived through the use of Cox proportional hazards models to compare the risk of death across and between the quintiles.

**Results:** There was a significant association between increased energy intake and all-cause mortality risk in only men ( $P$  for linear trend=0.008). In cause-specific analysis, compared with the lowest quintile, there was rise in coronary heart disease (CHD) mortality among men (HR; 2.63, 95%CI; 0.95–7.28,  $P$  for linear trend 0.016) and women (HR; 2.91, 95%CI; 1.02–8.29,  $P$  for linear trend 0.032) and cancer mortality among men (HR; 1.50, 95%CI; 0.999–2.24,  $P$  for linear trend 0.038) in the top quintile.

**Conclusion:** We observed significant associations of high energy intake with all-cause and cancer mortality among men and with CHD mortality among men and women. Further studies are needed to confirm the benefits of caloric restriction.

*J Atheroscler Thromb*, 2016; 23: 339-354.

**Key words:** Energy intake, Mortality, Cardiovascular diseases, Cohort study, Japanese

### Introduction

In animal studies (including primates), dietary

energy restrictions have been shown to reduce mortality and incidence of chronic diseases, including cancer, hypertension, and diabetes<sup>1-6</sup>. Furthermore, caloric

### 3. 大豆および大豆製品の摂取と 24 年間の脳卒中死亡リスク：NIPPON DATA80

研究協力者	Ho N. Nguyen	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 大学院生)
研究協力者	宮川 尚子	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 特任助教)
研究代表者	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)
研究協力者	Robert D. Abbott	(滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授)
研究分担者	奥田奈賀子	(人間総合科学大学人間科学部健康栄養学科 准教授)
研究分担者	由田 克士	(大阪市立大学大学院生活科学研究科食・健康科学講座 教授)
研究協力者	荒井 裕介	(千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科 講師)
研究分担者	門田 文	(滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任准教授)
研究分担者	高嶋 直敬	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 助教)
研究協力者	藤吉 朗	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 准教授)
研究分担者	中川 秀昭	(金沢医科大学総合医学研究所 嘱託教授)
研究分担者	坂田 清美	(岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座 教授)
研究分担者	尾島 俊之	(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授)
研究分担者	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	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)

#### 【序論】

大豆および大豆製品を摂取することは健康に良いという報告は多いが、脳卒中との関連についての報告はほとんどない。そこで、本研究では、一般日本人集団を対象として、大豆・大豆製品の摂取と 24 年間の脳卒中死亡リスクとの関連について検討した。

#### 【方法】

1980 年に実施された循環器疾患基礎調査と国民栄養調査の両方を受検した者のうち、脳卒中や心筋梗塞等の既往を有する者、ベースライン時のデータに欠損があった者などを除外した 9,244 人（男性 4,046 人，女性 5,198 人）を 1980 年から 2004 年まで 24 年間追跡した。大豆・大豆製品摂取量は、国民栄養調査の 3 日間の食事摂取データを用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて、性、年齢、生活習慣、栄養素などの交絡因子を調整し、大豆・大豆製品摂取量の 1 標準偏差増加ごとの脳卒中死亡の多変量調整ハザード比を性別に算出した。大豆・大豆製品は、味噌、豆腐、豆腐加工品、大豆およびその他の大豆製品に分けて種類別にも検討した。

### 【結果】

24年追跡期間中、417人の脳卒中死亡、88人の脳出血死亡、245人の脳梗塞死亡を認めた。本研究対象者における大豆・大豆製品の摂取量は、男性33.5g/1,000kcal、女性36.4g/1,000kcalで、このうち約半分は豆腐から摂取していた。大豆・大豆製品の摂取は、女性のみで脳出血死亡と負の関連を示した。女性の豆腐摂取1標準偏差(18.5g/1,000kcal)増加ごとの脳出血死亡の多変量調整ハザード比は、0.60(95%信頼区間0.40-0.91)であった。ベースラインの年齢層別に65歳未満、65歳以上に分けて分析した結果、65歳未満の女性では、豆腐摂取量と脳出血死亡との関連をより強く認めた〔0.52(95%信頼区間0.29-0.93)〕。なお、男女ともに大豆・大豆製品の摂取は脳梗塞との関連を認めなかった。

### 【結論】

大豆・大豆製品全体の摂取量と脳卒中全体との関連は明らかでなかったが、女性においての脳出血死亡リスク低下と関連しており、その関連は65歳未満の女性で強かった。

**Dietary Soy Intake and Risk of Death from Stroke in 24 Years of Follow-up:  
NIPPON DATA80**

Ho N. Nguyen, Naoko Miyagawa, Katsuyuki Miura, Robert D. Abbott, Nagako Okuda, Katsushi Yoshita, Yusuke Arai, Aya Kadota, Naoyuki Takashima, Akira Fujiyoshi, Hideaki Nakagawa, Kiyomi Sakata, Toshiyuki Ojima, Tomonori Okamura, Akira Okayama, Hirotsugu Ueshima, For the NIPPON DATA80 Research Group

**Introduction**

Although dietary soy intake is linked with health benefits, a relation with stroke has not been established. Our objective is to evaluate the effects of soy intake on long-term stroke mortality in a population-based sample.

**Methods**

Data comprise 9,244 Japanese enrolled in the National Cardiovascular Survey in 1980. All were free of cardiovascular disease. Dietary intake was estimated from 3-day weighed food records. Multivariable Cox regression models were used to estimate hazard ratios.

**Results**

Total soy intake at baseline averaged 35g/1000kcal per day, 50% of which was tofu. In 24 years of follow-up, there were 417 deaths due to stroke (88 cerebral hemorrhage (CH), 245 cerebral infarction (CI), 84 of unknown subtype). Soy intake was associated with CH, but only in women. After covariate adjustment, effects were most noticeable for tofu where a 1 standard deviation increase in its intake was associated with a 40% reduction in CH deaths (95%CI: 0.40-0.91). For women aged under 65, risk of death from CH was nearly halved (95%CI: 0.29-0.93). There were no associations with CI for either sex.

**Conclusion**

Soy intake was associated with a lower risk of CH in women, especially in those < 65 years of age. Whether an accumulation of important risk factors in men and older women alters the association between soy intake and stroke in these higher risk groups warrants consideration.

第 80 回 日本循環器学会学術集会 (2016 年 3 月 18 日~20 日, 仙台) 発表抄録



**Table.** HRs of mortality risk of stroke and its subtype per a 1-SD increase in soy food intake in men (n=4046) and women (n=5198)

	No of events	Miso		Tofu		Tofu products		Other soy products		Total soy products		
		HRs	(95% CI)	HRs	(95% CI)	HRs	(95% CI)	HRs	(95% CI)	HRs	(95% CI)	
Stroke death												
Men	217	1.06	(0.93, 1.22)	1.06	(0.94, 1.19)	0.99	(0.89, 1.09)	0.94	(0.83, 1.07)	1.04	(0.93, 1.18)	
Women	200	1.07	(0.94, 1.22)	0.90	(0.79, 1.02)	<b>1.10<sup>†</sup></b>	(1.00, 1.22)	1.00	(0.89, 1.13)	0.97	(0.85, 1.10)	
Cerebral hemorrhage death												
Men	49	1.08	(0.85, 1.37)	1.01	(0.79, 1.29)	0.83	(0.61, 1.14)	0.9	(0.67, 1.21)	0.96	(0.74, 1.24)	
Women	39	1.00	(0.73, 1.36)	<b>0.60<sup>†</sup></b>	(0.40, 0.91)	1.15	(0.93, 1.43)	0.75	(0.50, 1.13)	<b>0.68<sup>†</sup></b>	(0.48, 0.99)	
Cerebral infarction death												
Men	133	1.06	(0.89, 1.27)	1.08	(0.93, 1.25)	1.00	(0.90, 1.11)	0.95	(0.81, 1.12)	1.07	(0.92, 1.24)	
Women	112	1.04	(0.87, 1.25)	0.95	(0.81, 1.12)	1.05	(0.92, 1.21)	1.04	(0.90, 1.20)	1.00	(0.84, 1.18)	

1 SD of miso = 6.4 (in men) or 6.7 g/1000 kcal (in women). 1 SD of tofu = 16.2 (in men) or 18.5 g/1000 kcal (in women). 1 SD of tofu products = 6.0 (in men) or 6.6 g/1000 kcal (in women). 1 SD of other soy products = 4.5 (in men) or 5.1 g/1000 kcal (in women). 1 SD of total soy products = 19.98 (in men) or 22.37 g/1000 kcal (in women).

HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.

HRs are adjusted for age, sex, smoking status (current/ former/ never), drinking status (current/ former/ never), BMI (kg/m<sup>2</sup>), sodium intake (mg/1000 kcal), intakes of vegetables (g/1000 kcal), fruits (g/1000 kcal), fish (g/1000 kcal), and meat (g/1000 kcal). †P < 0.05.

#### 4. 心電図時計方向回転、反時計方向回転が総死亡、心血管疾患死亡リスクに及ぼす影響に関する再評価 (NIPPON DATA90, 20年追跡)

研究分担者 中村 保幸 (龍谷大学農学部食品栄養学科 教授)  
研究分担者 岡村 智教 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授)  
研究協力者 藤吉 朗 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 准教授)  
研究分担者 門田 文 (滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任准教授)  
研究協力者 久松 隆史 (滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任助教)  
研究代表者 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 岡山 明 (生活習慣病予防研究センター 代表)  
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)

NIPPON DATA80 の解析で心電図時計方向回転が総死亡、心血管疾患死亡リスクと正の関連を、反時計方向回転が負の関連を持つことを以前発表した。今回別のコホートである NIPPON DATA90 を解析し、以前の結果を再評価した。心筋梗塞や脳卒中既往のない男女 8261 人を 20 年間追跡した結果、1997 の総死亡と 605 の心血管疾患が発生した。年齢、性、生活習慣病、他の心電図所見で調整した Cox 解析の結果時計方向回転は総死亡と有意な正の関連があったが(ハザード比[HR]=1.18, 95% 信頼区間 [CI]: 1.01-1.38, P=0.040), 心血管疾患死とは有意な関連はなかった (HR=0.98 [0.73-1.32], P=0.90)。反時計方向回転は心血管疾患死、総死亡ともに有意な負の関連があった (心血管疾患死 HR=0.81 [0.68-0.96], P=0.016) ; 総死亡 HR=0.91 [0.83-0.998], P=0.045)。前回の結果を再確認することが出来た。

(アメリカ心臓病学会疫学・生活習慣部会)

2016年3月1日-3月4日アリゾナ州フェニックス市

## **Re-evaluation of Prognostic Values of Clockwise and Counterclockwise Rotation for Total and Cardiovascular Mortality in a Different Cohort (20 Year Follow-up of NIPPON DATA90)**

Yasuyuki Nakamura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Akira Okayama, Hirotsugu Ueshima.

**Background**--We previously reported that electrocardiographic (ECG) clockwise rotation (CWR) was positively and counter-clockwise rotation (CCWR) was inversely associated with cardiovascular disease (CVD) mortality in Japanese using 24 Year Follow-up of NIPPON DATA80. Re-evaluation of the prognostic values of CWR and CCWR in a different cohort is needed.

**Methods** -We studied prognostic values of CWR and CCWR on total and CVD mortality using the NIPPON DATA90 database with a 20-year follow-up. At the baseline in 1990, data were collected on study participants, ages 30 years and over, from randomly selected areas in Japan. We followed 8,261 participants without major ECG abnormalities, or history of stroke or myocardial infarction (41.8% men, mean age 53.0 y) for 20 years. Analysis was made in men and women combined.

**Results** - Among participants, 49.9% were in the normal rotation group, 7.2% in CWR group, and 42.9% in CCWR group. During the 20 year follow-up, there were 1,997 total, and 605 CVD mortality. The multivariate-adjusted hazard ratio (HR) using the Cox model including age, sex, BMI, alcohol and smoking status, hypertension, diabetes and other ECG variables revealed that CWR was significantly positively associated with total mortality (HR=1.18, 95% confidence intervals [CI]: 1.01-1.38, P=0.040), but not with CVD mortality (HR=0.98 [0.73-1.32], P=0.899). CCWR was significantly inversely associated with CVD (HR=0.81 [0.68-0.96], P=0.016), and total mortality (HR=0.91 [0.83-0.998], P=0.045).

**Conclusions**- We have reconfirmed a significant positive association of CWR in total mortality, and a significant inverse association of CCWR with CVD and total mortality in men and women combined, independent of confounding factors including other ECG changes.

**AHE EPI/LIFESTYLE** (アメリカ心臓病学会疫学・生活習慣部会)

2016年3月1日-3月4日アリゾナ州フェニックス市

**Table Clockwise and Counter-clockwise Rotation and Mortality ---- NIPPON DATA90, 1990-2010**

	Counter-clockwise			Clockwise		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
<b>CVD</b>						
Model 1	0.78	0.66-0.93	0.005	1.03	0.77-1.38	0.858
Model 2	0.82	0.69-0.98	0.026	1.01	0.75-1.36	0.936
Model 3	0.81	0.68-0.96	0.016	0.98	0.73-1.32	0.899
<b>Total</b>						
Model 1	0.88	0.80-0.96	0.006	1.21	1.04-1.42	0.016
Model 2	0.92	0.94-1.01	0.079	1.19	1.02-1.39	0.027
Model 3	0.91	0.83-0.998	0.045	1.18	1.01-1.38	0.040

Multivariate-adjusted hazard ratios (HR) of mortality associated with clockwise and counter-clockwise rotation in comparison with normal rotation are shown. We calculated HR using a Cox proportional hazards model.

Model 1: age, sex, and ECG horizontal plane rotation (normal was taken as a reference).

Model 2: model 1 + BMI, BMIxBMI, hypertension, cigarette, and alcohol drinking.

Model 3: model 2 + ECG findings (mild Q wave abnormality, combination of high R [MC 3-1 to 3-4] plus either ST depression, or T abnormality (LVH\_ST), 1o or 2o AV block, BBB other than LBBB, VPC, AF).

## 5. 20年追跡一般住民コホートにおける超高値 HDL コレステロールと死因別死亡の関連

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 大学院生)
研究分担者	岡村 智教	(慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授)
研究協力者	杉山 大典	(慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 講師)
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 助教)
研究分担者	門田 文	(滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任准教授)
研究協力者	藤吉 朗	(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 准教授)
研究代表者	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	奥田奈賀子	(人間総合科学大学人間科学部健康栄養学科 准教授)
研究分担者	大久保孝義	(帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 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	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)

### 【背景・目的】

HDL コレステロールは心血管疾患死亡と負の関連を示し、その予防因子として知られている。しかし、超高値 HDL コレステロールがそれらの疾患の発症および死亡にどのような効果をもたらすかは未だ明らかになっていない。また、以前に我々が行った研究では、超高値 HDL コレステロールを有する集団における死亡例が少なく、超高値 HDL コレステロールの効果を明らかにすることができなかった。そこで今回我々は、同コホートの追跡期間を前回の研究より 10 年延長し、改めて HDL コレステロールと全死亡ならびに死因別死亡との関連を検討した。

### 【方法】

対象者は 30 歳以上の地域一般住民のうち、心筋梗塞と脳卒中の既往や脂質降下薬服用者を除外した 7,019 名（男性 2,946 名、女性 4,073 名）であり、追跡期間は 20 年とした。HDL コレステロール値により、全対象者を低値 (<1.04mmol/L)、基準値 (1.04-1.55mmol/L)、高値 (1.56-2.06mmol/L)、超高値 (2.07+mmol/L) の 4 群に分け、年齢、性別およびその他の既知の交絡因子で調整したコックス比例ハザードモデルを用いて、基準値群を対照とした各 HDL コレステロール群による死因別死亡リスクを算出した。

### 【結果】

追跡期間における全死亡者数は 1,598 名であった。HDL コレステロール値は全死亡および脳卒中死亡と有意な関連を認めなかった。一方で、HDL コレステロール高値群における冠動脈疾患死

亡リスクは、男性で ハザード比 0.51 [95%CI: 0.21-1.23]、女性でハザード比 0.33 [95%CI: 0.11-0.95]、男女計でハザード比 0.41 [95%CI: 0.21-0.81] と低下していた。しかし、HDL コレステロール超高値群においては、冠動脈疾患を含むほかの死因別死亡と有意な関連を認めなかった。

#### 【結論】

HDL コレステロール値が 2.06 mmol/L 以下の場合は冠動脈疾患の死亡リスクを有意に低下させることが示唆された。しかし、2.06 mmol/L を上回る HDL コレステロール超高値群では冠動脈疾患死亡と有意な関連を認めなかった。HDL コレステロールは量だけでなく機能が心血管疾患に影響することが報告されており、超高値群ではそういった背景が示唆されているのかもしれない。しかし、今回の研究においても超高値群におけるイベント数が十分ではないため結論付けることは難しく、今後より大規模なコホート研究での検討が望まれる。

**Hirata A, et al. *J Atheroscler Thromb.* 2016 (in press)**

## 6. カルシウム摂取量と日常生活動作 (ADL) との関連: Bootstrap 法による検討

研究協力者 小暮 真奈 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門 大学院生)  
研究協力者 土屋 菜歩 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門 助教)  
研究協力者 成田 暁 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門 助教)  
研究分担者 寶澤 篤 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門 教授)  
研究分担者 早川 岳人 (福島県立医科大学衛生学・予防医学講座 准教授)  
研究分担者 奥田奈賀子 (人間総合科学大学人間科学部健康栄養学科 准教授)  
研究協力者 宮川 尚子 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 特任助教)  
研究代表者 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 岡山 明 (生活習慣病予防研究センター 代表)  
研究分担者 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 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)  
NIPPON DATA90 研究グループ

### 【目的】

わが国は平均寿命、健康寿命ともに長い国として知られており、2013年の健康寿命は男性 71.11年、女性 75.56年と、1990年と比べそれぞれ 3.02年、3.32年延びている。一方平均寿命は男性 80.05年、女性 86.39年と 1990年と比べてそれぞれ 4.01年、4.43年延びており、その延びは健康寿命の延びを上回る。従って平均寿命と健康寿命の格差、すなわち日常生活動作 (ADL) に障害を抱える期間は 1990年の男性 7.95年、女性 9.72年に対し、2013年は男性 8.94年、女性 10.83年と拡大しているのが現状である。ADLの低下を遅らせることにより、健康寿命延伸が可能であると考えられる。

ADL低下の原因として脳血管疾患や認知症、高齢による衰弱、骨折・転倒、関節疾患が知られている。特にカルシウム摂取は脳卒中や骨折の予防効果が報告されている (Larsson SC, et al, Nakamura K, et al) がカルシウム摂取量と ADL との関連を検討した研究は限られている (Brunner RL et al, An R et al)。

ADLの分析にあたり、性・年齢の調整が非常に重要であり、マッチングが最適であるが、無作為抽出によるマッチングを行っても、マッチングに偶然が介在する可能性がある。そのため複数回のマッチングを行い、偶然の入る余地を最小限にする必要がある。その方法の一つに Bootstrap法が挙げられる。

そこで本研究では NIPPON DATA90 を用いて、カルシウム摂取量と ADL 低下との関連を性・年齢をマッチしたコホート内症例対照研究デザインで分析し、さらに Bootstrap 法を用いて 95% 信頼区間 (CI) を算出することを目的とした。

## 【方法】

### NIPPON DATA90

NIPPON DATA90 は 1990 年の循環器疾患基礎調査および国民栄養調査に協力した、全国の 30 歳以上の男女 8,383 人を対象とするコホート研究である。ADL 調査は 1995、2000、2006、2012 年の計 4 回、各時点の 65 歳以上を対象に訪問による本人への聞き取り調査により行われた。食事、入浴、着替え、排泄、屋内歩行の 5 項目について ADL 自立の有無を評価するものである。今回の解析では ADL 調査が行われた 1995 年、2000 年、2006 年、2012 年の各 4 時点においてコホート内症例対照研究を行った。

### 解析対象

NIPPON DATA90 に参加した 8,383 人のうち、カルシウム摂取量回答者、ADL 質問票を配布した地域にいた者、各時点における生存者、ADL 完全回答者、重要な調整項目（アルブミン）の回答者を inclusion criteria とした（それぞれの追跡期間における対象者は図 1 を参照）。本研究の解析対象者は 1995 年で 1,917 人であり、それぞれ 99 ペアの作成が可能となった。同様に 2000 年で 1,790 人（132 ペア）、2006 年で 1,678 人（170 ペア）、2012 年で 1,267 人（252 ペア）の作成が可能となった。

### カルシウム摂取量の算出方法

カルシウム摂取量に関しては残渣法を用いて評価した。それぞれの解析年における解析対象者全体の総エネルギー摂取量 (kcal) からカルシウム摂取量 (mg/day) を予測する回帰式を作成し、個々の対象者についてカルシウム摂取量の予測値と実測値の差（残渣）を算出した。その後、調査集団における総エネルギー摂取量の平均値に対するカルシウム摂取量の予測値と残渣を足し合わせてエネルギーを補正したカルシウム摂取量とした。

### ADL（アウトカム）の評価

ADL「低下」は食事、入浴、着替え、排泄、屋内移動の項目のうち、1 項目以上介助が必要と回答した場合とした。それら全ての項目で自立と回答した者を ADL「維持」とした。

### 症例群と対照群の定義

症例群：ADL 低下者

対照群：症例群 1 症例に対し、性・年齢（±5）がマッチした ADL 維持者 1 例を生存者の中から無作為に抽出した。

### 統計解析

カルシウム摂取量と ADL との関連について ADL 低下を目的変数、カルシウム摂取量（T1、T2、T3 の 3 分位）を説明変数とし、カルシウム摂取量が最も少ない群（T1）を基準とした場合の ADL 低下のオッズ比（OR）を条件付ロジスティック回帰分析で推定した。年齢、性別、BMI、血清アルブミン、エネルギー摂取、運動習慣、喫煙、飲酒、高血圧の有無（収縮期血圧 140mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満かつ降圧剤服用なし、収縮期血圧 140mmHg 以上 160mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 以上 100mmHg 未満かつ降圧剤服用なし、収縮期血圧 160mmHg



以上あるいは拡張期血圧 100mmHg 以上あるいは降圧剤服用の 3 カテゴリー) を共変量とした。また Bootstrap 法により無作為抽出を 1000 回繰り返し、点推定値の 95%信頼区間 (CI) を推定した。

### 【結果】

表 1 に 2000 年時点における症例・対照を無作為抽出した基本特性の結果を示す。2000 年では全部で 132 ペア完成した。症例群と対照群の間に、年齢や男女の割合における統計学的な有意差は認められなかった。またカルシウム摂取量によってエネルギー摂取量に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2 に 2000 年時点における残渣法で評価したカルシウム摂取量と ADL 低下との関連について示す。2000 年における多変量調整 OR (95%CI) は T2 で 0.72 (0.37-1.40)、T3 で 0.44 (0.21-0.94) であり、統計学的に有意な負の関連が認められた (傾向性の P 値=0.035、100mg 上昇あたりの ADL 低下リスクは 0.85)。また Bootstrap 法による点推定値の 95%CI も 100mg 上昇あたりの ADL 低下リスクは 0.76-0.97 と統計学的に有意な負の関連が観察された。しかしながら 1995 年、2006 年、2012 年ではカルシウム摂取量と ADL 低下との間に関連は認められなかった (表 3~5)。

### 【考察】

カルシウム摂取量と ADL 低下との関連について検討した結果、カルシウム摂取量が多い群で ADL 低下リスクが小さく、ベースラインから 10 年後では統計学的に有意な負の関連が明らかとなった。しかし 1995 年、2006 年、2012 年時点では統計学的に有意な差は認められなかった。また Bootstrap 法による検討においても同様の結果が観察された。

本研究の大きな特徴として ADL 低下に特化した解析を行ったこと、性・年齢の影響を完全にコントロールするため、性・年齢のマッチングの分析を行っていること、無作為抽出とはいえ、マッチングに偶然が介在する可能性があるため、Bootstrap 法を用いて 1000 回の検討を行っていることが挙げられる。以上よりベースラインから 10 年後 (2000 年) にカルシウム摂取量と ADL 低下が関連しているという可能性についてはこれまでの報告よりも強く確認できたと考えられる。

今回の解析において 5 年目、15 年目以降で有意な差が認められなかった理由として、以下のことが考えられる。ベースラインから約 5 年後ではカルシウムの効果が出るには期間が短すぎる可能性がある。逆に観察期間が長期間になりすぎると、生活習慣が変容している可能性があるためベースライン時の生活習慣の影響が薄まりカルシウム摂取と ADL との関連が認められなかった可能性が考えられる。

本研究の長所として 1) 対象者は全国で無作為に抽出されているため日本人の一般住民を代表するサンプルである、2) コホート内症例対照研究の性質上、因果関係を推測できる、3) Bootstrap 法を用いて検討したため抽出方法による偶然の結果を防ぐことができた、ことが挙げられる。限

界としては、サプリメント摂取の有無に関する情報は含まれていないことがあり、今後検討が必要と考えられる。

**【結論】**

Bootstrap 法を用いたコホート内症例対照研究を行った結果、1990 年のベースラインから 10 年後の 2000 年においてカルシウム摂取量の多い群で ADL 低下リスクが有意に小さかった。

第 26 回日本疫学会学術総会 米子 2016 年 1 月 21～23 日 発表抄録

図 1.対象者の選定

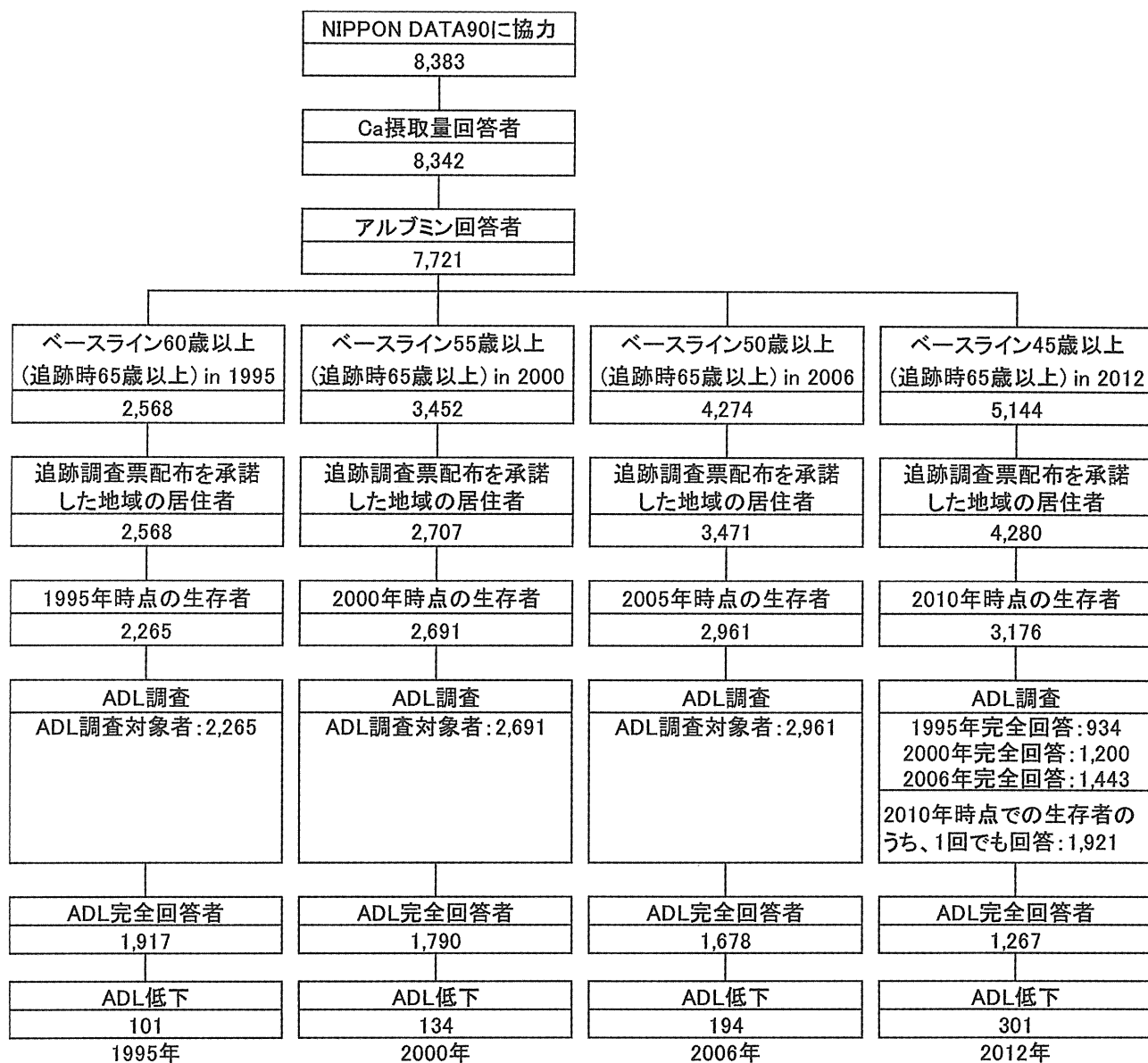


表 1.対象者の基本特性 (2000 年)

	case		control		P 値	カルシウム摂取量						傾向性の P 値
						<476mg/日		476-606mg/日		≥607mg/日		
人数	132		132			89		88		87		
年齢 (平均 ± SD)	69.7 ± 6.9		69.4 ± 7.2		0.72	68.9 ± 6.5		70.3 ± 6.8		69.3 ± 7.8		0.69
アルブミン (g/日) (平均 ± SD)	4.3 ± 0.3		4.3 ± 0.2		0.74	4.3 ± 0.3		4.3 ± 0.3		4.3 ± 0.3		0.33
収縮期血圧 (mmHg) (平均 ± SD)	146.8 ± 22.2		146.0 ± 20.2		0.74	147.1 ± 23.6		145.8 ± 20.1		146.3 ± 19.9		0.81
拡張期血圧 (mmHg) (平均 ± SD)	83.0 ± 13.7		81.7 ± 12.2		0.42	82.9 ± 12.1		80.9 ± 13.2		83.3 ± 13.7		0.87
総エネルギー摂取 (kcal/日) (平均 ± SD)	1888 ± 435		1935 ± 525		0.43	1883 ± 467		1834 ± 490		2020 ± 473		0.06
性別 (人数, %)												
男性	59	44.7	59	44.7	—	55	61.8	29	33.0	34	39.1	0.003
女性	73	55.3	73	55.3		34	38.2	59	67.1	53	60.9	0.003
body mass index (人数, %)												
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	15	11.4	12	9.1	0.51	12	13.5	11	12.5	4	4.6	0.06
18.5 ≤ kg/m <sup>2</sup> <25.0	82	62.1	91	68.9		55	61.8	56	63.6	62	71.3	0.19
≥25.0 kg/m <sup>2</sup>	35	26.5	29	22.0		22	24.7	21	23.9	21	24.1	0.93
運動習慣 (人数, %)												
あり	35	26.5	33	25.0	0.78	23	25.8	21	23.9	24	27.6	0.79
なし	97	73.5	99	75.0		66	74.2	67	76.1	63	72.4	0.79
喫煙状況 (人数, %)												
現在喫煙	33	25.0	31	23.5	0.93	30	33.7	19	21.6	15	17.2	0.01
過去喫煙	24	18.2	23	17.4		19	21.4	9	10.2	19	21.8	0.94
ほとんど吸わない	75	56.8	78	59.1		40	44.9	60	68.2	53	60.9	0.03
飲酒状況 (人数, %)												
現在飲酒	31	23.5	34	25.8	0.04	31	34.8	18	20.5	16	18.4	0.01
過去飲酒	11	8.3	2	1.5		4	4.5	3	3.4	6	6.9	0.47
ほとんど飲まない	90	68.2	96	72.7		54	60.7	67	76.1	65	74.7	0.04

表 2.カルシウム摂取量と ADL 低下との関連 (2000 年)

	条件付ロジスティック オッズ比 (95%信頼区間)			傾向性の P 値	bootstrapによる点推定値の95%CI
	カルシウム摂取量 (mg/day)				
	<476mg/日	476-606mg/日	≥607mg/日		
<b>132ペア</b>					
ADL低下者数/人数	48/89	47/88	37/87		
粗オッズ比 (95% 信頼区間)	1.00 (Reference)	0.99 (0.56-1.73)	0.60 (0.32-1.12)		0.76-0.97
多変量調整オッズ比 (95% 信頼区間)	1.00 (Reference)	0.72 (0.37-1.40)	0.44 (0.21-0.94)*	0.035*	

年齢、総エネルギー摂取 (kcal)、アルブミン、body mass index (18.49kg/m<sup>2</sup>以下、18.50-24.99kg/m<sup>2</sup>、25.0kg/m<sup>2</sup>以上)、運動習慣 (あり、なし)

喫煙 (現在喫煙、過去喫煙、ほとんどなし)、飲酒 (現在飲酒、過去飲酒、ほとんどなし)、高血圧の有無 (<140/90mmHgかつ降圧剤服用なし、

140-160/90-100mmHgかつ降圧剤服用なし、≥160/100mmHgあるいは降圧剤服用) を共変量として使用

\*P < 0.05