

平成 26～28 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合研究報告書

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) : 2014～2016年度総合報告

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 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 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

要旨

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、貧困など社会的要因の改善を通じて現時点の格差の是正を行うのは容易ではない。わが国の循環器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値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地域格差を解決する上で危険因子 (高血圧、喫煙等) の違いは重要であり、その是正は即効性をもった対策となり得る。本研究は 3 年間をかけて循環器疾患死亡率等の地域格差に危険因子の差が与える影響について検討してきた。最初に 17 コホートの計 203,980 人の平均 14.4 年追跡データ (256 万人年) を構築し、このうち循環器疾患イベントについて解析可能だったのは 14 コホート (105,945 人) の 16 年追跡データとなった。集団の違いによる男性の年齢調整死亡率 (10 万人年あたり) の範囲は、全循環器疾患で 170～1521、脳卒中で 70～743、冠動脈疾患で 27～307 であった。そして危険因子にも相応のばらつきがあり、危険因子のプロフィールが悪いほど循環器疾患死亡率が高い傾向を示した。男女別の年齢調整循環器疾患死亡率の差が、主要な危険因子の調整でどの程度小さくなるかを検討したが、予想以上にコホートのベースライン調査時期 (時代効果) の影響が大きいことが判明した。そのため年齢と調査時の暦年を別の変数として取り扱う新たな統計解析を実施した。その結果、健康日本 21 で用いられている主要な危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) をすべて調整することによって、コホート間差は、循環器疾患死亡で約 20%の減少、脳卒中死亡でも男性約 30%、女性約 10%の減少、冠動脈疾患死亡で男性は約 15%減少することが確認された。個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。

一方、死亡率 (絶対リスク) で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比では顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。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を試みて多くの知見を得た。本研究は自己申告等でない実測データを曝露要因として持つ循環器コホート研究として、アジア人単独では最大規模であり、母体となったコホートもそれぞれで質の高い疫学研究を実施してきた。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た。

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衛環境医学 教授

二宮 利治 ** 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学 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

* 平成26年～平成27年度

** 平成28年度

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タベースを継承してデータベースを拡充

し、危険因子とアウトカムの関連の解析を継続していくと同時に集団間の格差の規定要因や是正目標設定に妥当性について検証した。

1950年から1960年代に秋田県等の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、各地域、続いて国や地方自治体をあげての高血圧対策が結実して、

脳卒中死亡率が大きく減少すると同時にその地域差もかなり縮小したが、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、中小企業と大企業の間で循環器疾患の発症リスクや死亡リスクは大きく異なる。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て、危険因子などの曝露要因を正確に把握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質の高い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と考えられた。

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、新規参加コホートからのデータの追加、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した。これにより規模と多様性を拡充した 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とが可能になった。そして集団間の脳・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、曝露要因の把握に自己申告の問診ではなく血圧値など実測データを有するものとしては、世界最大規模のア

ジア人の循環器疾患のコホート統合データに基づいて実施された。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た。

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循環器疾患の予防に関するエビデンスを本研究から公表することも目的としている。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する (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)。これはサンプルサイズ (規模) だけでなく、多様性 (いろいろな出自のコホート) を増すことも念頭に置いた。
- 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) 現在の健康日本21の目標値が危険因子の改善という見地から妥当なものであるかどうかを検証し、計画自体の評価や制度の見直しに役立てる。

以上を3年計画で実施した。

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た。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った。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、二宮、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った。村上と岡村は追加データ統合、予測ツールの開発を行った。そして岡山と上島は主に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した。

平成26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

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

今まで格差の指標として考慮してこなかった「時代効果」を補正する方法を考えて真の集団間の絶対リスクの差を明らかにする。そして最終的に危険因子の管理によってどれだけ地域格差が解消するかという数値目標の設定に繋げていく。さらに拡大データベースに基づいて、リアルワールドにおいて危険因子のレベルや集積が循環器疾患リスクに与える影響を、細かい年齢別や非服薬・服薬を分けた解析を通じて明らかにする。これは危険因子の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する際の基礎資料となる。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。

最終的には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。これは現状の健康21などの目標値が実現可能なものかどうかを検証する。

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、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、集団特性をモデルに取り込んだポワソン回帰で行う。

C. 研究結果

まず先行研究から引き継いだ EPOCH-JAPAN コホート統合データベースの拡充を行った。その結果、非都市部である農山漁村地域を対象とした JMS コホート、都市の公務員のコホートである愛知公務員コホートが加わり、総死亡をアウトカムとした場合は 17 コホート計 203,980 人の 14.4 年追跡データ、循環器疾患をアウトカムとした場合は 14 コホート (105,945 人) の 16 年追跡データである。各コホートの位置等を図 1 に示した。なお岩手県北コホートは循環器疾患のアウトカムはあるものの東日本大震災の影響で情報収集が遅れており今回は総死亡のみのコホートとして扱っている。

各集団の危険因子のレベルには差が見られた。例えば収縮期血圧、総コレステロール、Body mass index (BMI) 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。主要な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。

14 コホートのデータを用いて、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。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いいためこれを調整しないと正確なコホート間比較が困難なことが示された。

そこでポワソン回帰を用いて、男女別の多変量調整死亡率を算出する際、時代効果の影響を反映させるため年齢と暦年を別の変数として取り扱うこととした。これは例

例えば1990年の60歳と2000年の60歳では異なるベースラインハザードを持つという考え方に基づいている。本研究では各コホートの追跡期間を考慮し、1995年と2000年の2つを基準とする暦年を設定し、時代効果を両年にそろえたもとの比較を実施した。また追跡開始直近の早発イベントの影響を除外するため、1995年、2000年が追跡開始から5年以上にあたるコホートだけをそれぞれの解析対象とした。

その結果、年齢調整と比べて、主要な危険因子を調整した多変量調整によりコホート間の死亡率の差は、循環器疾患死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、虚血性心疾患死亡で男性は約15%減少することが確認された。これは循環器疾患死亡率における集団間の差は、主要な危険因子を調整することで年齢調整の場合に比べて約8割になることを示しており、危険因子の改善が死亡率の低下をもたらすという仮定を置くのであれば、これは危険因子を改善させた場合の死亡率に対する減少効果と類推することが可能と考える。

また個々の危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。以上の結果から循環器疾患の主要危険因子への介入による格差是正効果は約20%程度であることが示された。逆に言うと循環器疾患死亡の格差の80%はそれ以外の主要危険因子以外の要因が寄与している可能性が示唆された。

一方、今回の検討から絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間の差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著で

ないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性は担保された。これは複数のコホートを統合した大規模データを用いて、単独のコホートでは検証困難な予防医学上のエビデンスを発信するという本研究のもう一つの研究目的の妥当性を裏打ちしている。

本研究では、統合データの解析を通じて複数の知見を公表した。主要なものを以下に列挙する。

①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（発表論文1）。

②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（発表論文2）。

③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（発表論文3）、

④尿酸値を性別に五分位に分けて、各群の多変量調整をした循環器疾患死亡ハザード比を求めると、男性で血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間にJ型の関連が、女性では正の関連が認められること（発表論文4）。

⑤男女とも血中 γ -GTP濃度が高くなると、飲酒と独立して循環器疾患死亡のリスクが上昇すること（発表論文5）。

⑥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（発表論文6）。

⑦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（発表論文7）。

⑧HDL コレステロールの低値は冠動脈疾患の危険因子と考えられているが、総コレステロールやトリグリセライドが正常な低HDL コレステロール血症は冠動脈疾患のリスクと関連せず、これらの異常を伴う場合のみ初めてリスクが高くなること（発表論文8）。

またアウトカムとして悪性新生物を対象とした解析も開始し、⑨肝臓がん死亡に対して血清コレステロールと肥満度の相互作用が認められること、⑩随時血糖、空腹時血糖のいずれの上昇も将来のすい臓がん死亡と関連すること、などが明らかになった（⑨⑩は論文投稿中）。

なお当初予定していた統合研究課題の解析と論文公表が順調に進んだため（表1）、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、更なる研究成果の公表を準備中である。

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、3年間で、統合研究と個別分担研究を含めると本研究班から合計147本の論文が公表されている。

D. 考察

今年度は3年の研究計画の最終年度であり、サイズと多様性を拡充した新しいデータセットを用いて、主要危険因子への介入による格差是正の最終的な効果を推定できた。

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)。そして脳卒中対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、世界ワーストの死亡率から脱却して現在ではほぼ欧米なみとなっている。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てきた。

しかしながら今なお脳卒中死亡率は東高西低の傾向が強く残っており、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集団特性が異なる複数のコホートでの循環器疾患死亡率や発症率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) の継承データベースと組織 (4) を活用して、この格差の問題に着手することが可能となった。

初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があり、これらが死亡率の差に大きく影響していることが示唆された。そして昨年の多変量解析の結果、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が、コホート間の比較する際にはベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響を調整する必要があることが明らかとなった。これは治療や危険因子の管理の進歩、生活習慣の変化などを漠然と示しているが、基本的に過去から現在に近づくほど他の条件が同じであれば循環器疾患死亡率は低くなる。そして今年度、時代効果を取り込んだ解析を行った。また昨年度までの解析で、コホートごとの診断基準や検査のばらつきが大きく唯一検討できていなかった糖尿病についても主要危険因子としてモデルに取り入れた。その結果、健康日本 21 で取り上げられてる主要な 4 つの危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) を調整した場合の評価が可能となった。

本研究によりコホート集団間の循環器疾患リスクの差が高血圧などの危険因子の差でどの程度説明できるかを明らかにすることにより、集団間の格差の要因と解決法を危険因子管理という実行面から検証できた。一口に健康格差といっても検査レベルの差から社会経済的なものまで存在し、後者は根源的ではあるが即効性のある対策を行う

のは困難である。今回、時代効果 (暦年) や他の危険因子を含めた統計モデルにより、観察される循環器疾患死亡率の格差は、危険因子の徹底的な管理によって 20%程度は小さくすることができる可能性が示された。これは保健予防対策の一つのゴールとしてメルクマールにすべき値と考える。健康日本 21 の循環器疾患死亡などの目標値は将来の目標であるが、ある意味、時代効果を考慮した現在と未来の格差の解消として捉えることも可能である。現実の目標値は、男女別、脳卒中か虚血性心疾患で異なるが、おおむね年齢調整死亡率で 10~15%の間であり、一応、本研究で示唆された 20%未満にはおさまっており荒唐無稽な数字ではないが、予防による最大期待値の半分から 4分の3 というかなり高い目標値であることも事実である。実際にこの目標値は 4 つの主要危険因子の目標値がすべて達成されれば場合の期待値でありもともと達成困難な目標である。現実には健康日本 21 の循環器疾患死亡の年齢調整死亡率の目標値は危険因子の改善がなくても達成されているように見えるが(5)、これは高齢者における年齢調整の扱いが悪性新生物と比べて難しいためもともと目標値に時代効果が盛り込まれていないためである。

なお残りの格差の 80%分はここで投入した主要な危険因子以外のよりマイナーな危険因子の影響、および危険因子以外でもたらされる社会的な格差、さらに死亡率でみたために地域の医療水準 (危険因子の管理、急性期治療) の差の影響が考えられる。急性期医療水準の差の影響を除くためには死亡ではなく発症で地域差を見る必要があるが、循環器疾患についてコホート間で比

較可能なように診断基準をそろえるのは容易なことではなく、今後の課題であろう。

一方、相対危険度に関しては大規模データを解析することにより、単独のコホートでは検証し得ない多くのエビデンスを提供することができた。通常危険因子の評価は多変量で交絡要因を調整して行うが、ある危険因子が循環器疾患のリスクと同定された場合でも、その結果を個人に適用しようとすると、「高血圧を調整したコレステロール値」のようなものは使いようがないのが事実である。個人の危険度をオーダーメイドで示そうとすれば、現実により得る危険因子のレベルや組み合わせを、性別、年齢階層別に示して、それぞれでの危険度を提示するしかない。そのためには大きなサンプルサイズ、特に細かく分けた群ごとのイベント（アウトカム）数が重要であり、母集団の数だけでなく長期の追跡期間が伴っていることも重要となる。その意味で危険因子の実測データを持つ循環器の統合コホートとしては最大規模となる本研究からの成果は重要である。これらの研究成果は今後、多くの診療ガイドライン等で引用されると考えられ、科学的なエビデンスの構築という本研究のもう一つの使命を十分果たせたと考えている。

E. 結論

本研究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きた。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是正の到達レベルを明らかにできた。また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できた。

(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.
5. 第4回健康日本21（第二次）推進専門委員会（平成27年7月17日）資料.

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091801.html>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため以下、統合解析研究で公表された論文のうち主要なもののみ示した。学会発表は総括的なものだけ示した。個別研究は研究分担者の報告に記載している。

（発表論文）

1. Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension* 63: 1189-97,

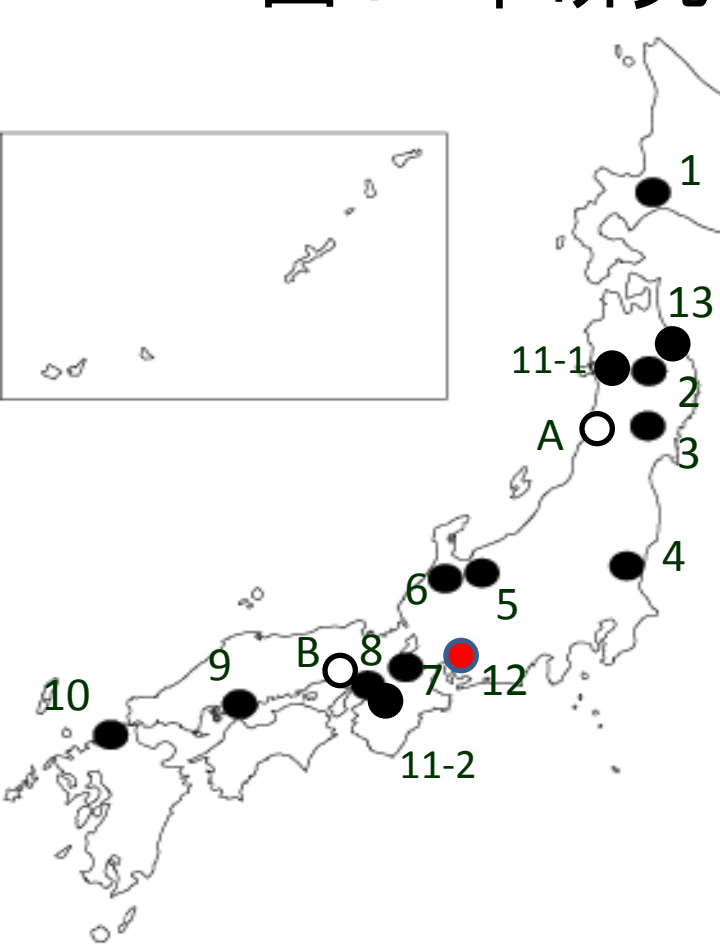
- 2014.
2. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sakurai M, Nakagawa H, Iso H, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension*; 65: 517-24, 2015.
 3. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 88: 1144-52, 2015.
 4. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb* 23: 692-703, 2016.
 5. Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa SY, Ueshima H, Okamura T. Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *J Atheroscler Thromb* 23: 792-9, 2016.
 6. Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T. 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.
 7. Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Age-specific Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of Cardiovascular Mortality: An Overview from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). *J Epidemiol* 27:123-29, 2017.
 8. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol*, in press
 9. Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN. *Cancer Causes Control*, in press
- (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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 岡村智教. わが国における動脈硬化性疾患の絶対リスク評価の行方. シンポジウム. 第48回日本動脈硬化学会総会、東京、2016.
7. 岡村智教. 健康日本 21 と特定健診における高血圧対策の検証. ミニシンポジウム. 第39回日本高血圧学会総会、仙台、2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 本研究に参加したコホートの分布



10の黒丸は研究開始時にデータ統合を行った地域コホート。左図の数字とコホートの対応は以下の通りである。

1:端野・牡警, 2: 大迫, 3:大崎, 4: 茨城県, 5: YKK, 6: 小矢部, 7: 滋賀国保, 8:吹田, 9: 放影研コホート, 10:久山町, 11-1/11-2: 秋田・大阪コホート, 12: 愛知公務員コホート、13: 岩手県北コホート

*その他に全国規模のコホート研究が4つ統合された。14:NIPPON DATA80, 15:NIPPON DATA90, 16: JACC研究, 17:JMSコホート

白丸は立ち上げ支援をした将来データ統合可能なコホート(A: 鶴岡コホート、B: 神戸コホート)。

表1. 当初の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(2017年1月20日現在)

グループ名	解析・執筆メンバー (順不同、敬称略)	実務担当者 (順不同、敬称略)	状況	備考
	○はグループリーダー	役割分担はグループリーダーが決定		
1. 血圧:服薬中と非服薬中のリスク比較	○今井(大久保)、岡山、中山、辻、三浦	浅山(帝京大)/大久保(帝京大)	<u>Published</u>	<u>Hypertension 2014</u>
2. 脂質:高HDLコレステロールと死亡	○岡村、磯、三浦、玉腰、山田、木山、石川	森本(滋賀医(看護))/渡邊(国循)/小谷(自治医)/平田あや(慶應)	In preparation	追加解析実施中(平田あや)
3. 肝機能:γ-GTP	○磯	李(藤田保健大)	<u>Published</u>	<u>J Atheroscler Thromb 2016</u>
4. 尿酸	○磯	章(福島医)	<u>Published</u>	<u>J Atheroscler Thromb 2016</u>
5. BMI	○辻、村上、八谷	寶澤(東北大)	In preparation	
6. 危険因子集積	三浦、上島、村上、全員	滋賀医大(先行研究事務局)		→新課題8番に統合
7. 血糖・糖尿病(年代別)	○清原(二宮)、斎藤、中川、坂田、玉腰、岡山	平川(九大)/三俣(札幌医)/大西(札幌医)	<u>Accepted</u>	<u>J Epidemiol, in press</u>
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	平田匠(慶應)/杉山(慶應)/長澤(金沢医)	<u>Accepted</u>	<u>Eur J Epidemiol, in press</u>
9. 脂質異常と高血圧の複合効果	○大久保、三浦、岡山、磯、中川	佐藤倫広(東北医薬)/大久保(帝京大)/櫻井(金沢医)	<u>Published</u>	<u>Hypertension 2015</u>
10. 喫煙とCKDの複合効果	○中川、辻、北村、木山、坂田、村上	中村(北大)	<u>Published</u>	<u>Kidney Int 2015</u>
11. CKDと血圧、脂質	○清原、二宮、今井、三浦、宮本、磯、石川	永田(九大)	In preparation	
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	鶴川(北大)/永井(東北大)	submitted	<i>1. obesity/cholesterol and liver cancer</i>
			submitted	<i>2. blood glucose and pancreas cancer</i>
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	中井(国循)/西村(国循)/東山(国循)	<u>Published</u>	<u>J Atheroscler Thromb 2015</u>

注)村上は主にデータ解析など方法部分の確認をします。また岡村(現研究代表者)、上島(前研究代表者)、三浦(データ管理者)は全論文に目を通すようにします。

表2. 新分担研究課題一覧 (2016年12月1日現在)

	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	実務担当者候補(推薦のあった者全員、順不同、敬称略) * 役割分担は解析・執筆グループの討議を経てリーダーが決定	進捗
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	佐藤倫広、大西浩文、杉山大典	一次解析終了(佐藤)
	2. 生涯リスク(喫煙)	○玉腰、坂田、中川、三浦	中村幸志、田中佐智子、櫻井勝	
	3. 生涯リスク(CKD)	○中川、清原、二宮、石川、斎藤、入江、西連地、木山	櫻井勝、赤坂憲 久保佐智美、平田あや	
	4. リスクチャート(スコア)作成	○八谷、村上、三浦、辻、宮本、坂田、磯、岡山	田中佐智子、西村邦宏、大庭真梨、寶澤篤、李媛英、白川透	解析中(田中)
	5. 地域を考慮したリスクチャート(格差を考慮)→地域診断	○辻、村上、大久保	浅山敬、寶澤篤	
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	浅山敬、東山綾	投稿中(浅山)
	7. TGとNon-HDLの交互作用の検討	○岡村、宮本、石川、木山	竹上未紗、小谷和彦、今野弘規、山岸良匡、桑原和代	
	8. 各危険因子の人口寄与危険割合	○村上、八谷、三浦、磯	田中佐智子、山岸良匡	
	9. 尿酸と各危険因子の交互作用の検討	○二宮、清原、山田	高江啓太、平田匠	
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	小谷和彦、杉山大典	解析中(小谷)
研究者提案課題(追加)	11. 心血管病リスク因子とくも膜下出血死亡との関連	○三浦	佐藤敦、田中佐智子、有馬久富、藤吉朗	
事務局提案課題(追加)	12. 肝機能検査(GOT、GPT、 γ -GTP)の組み合わせとCVD	○磯	崔仁哲、杉山大典、小久保喜弘	

注) 村上は主にデータ解析など方法部分の校閲をします。また岡村(現研究代表者)、上島(前研究代表者)、三浦(データ管理者)は全課題に目を通すようにします。

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政策研究事業
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) 総合研究報告書

2. EPOCH-JAPAN データベースの整備状況とコホート間差に関する検討

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 滋賀医科大学生活習慣病予防センター 特任教授
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 教授

研究要旨

先行研究から継承したEPOCH-JAPANのコホート統合データベースの規模と集団の多様性を拡充した上で、循環器疾患（CVD）死亡のコホート間差の検討を実施した。EPOCH-JAPANのCVD死亡データベースは、14コホートからの10万5945人を約16年追跡に拡充された。ベースライン開始時期による時代効果を調整するために、各コホートの暦年を調整したコホート間差の大きさと、そのコホート間差の縮小要因を探索した。その結果、年齢と主要な危険因子の調整によってコホート間差はCVD死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、CHD死亡で男性は約15%減少することが確認された。各危険因子では男性は総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性は喫煙の影響が大きかった。しかし絶対リスクである死亡率で観察されたコホート間差も、相対リスクである死亡率比ではあまり顕著でないことが確認され、統合データを用いて相対危険度を算出することの妥当性も担保された。

A. 研究目的

わが国において循環器疾患の予防対策を進めるにあたって、地域コホート研究をはじめとする大規模疫学研究データを活用した、科学的根拠に基づいた施策立案と実施が求められている。EPOCH-JAPAN は主に循環器疾患を対象とした地域コホート研究を中心に構成された大規模コホートの統合研究プロジェクトである。本研究では先行研究から継承した EPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充を行い、各コホート開始時点の時代効果を暦年として調整したもとのコホート間差があるか、またコホート間差を縮小させる要因について探索した。

B. 研究方法

1. EPOCH-JAPAN データベースの整備

先行研究班のデータベースに本研究班では新

たに2つのコホート研究データの追加を実施した。対象となるコホートは日本全国の農山漁村地域等を対象とする住民コホート研究である JMS コホート研究(研究代表者：石川鎮清(自治医科大学))と、名古屋の公務員を対象とした名古屋職域コホート(研究代表者：八谷寛(藤田保健衛生大学))である。追加した結果、表1に示すように14コホート、対象者数105,945人のEPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースが完成した(図1参照)。

2. 背景因子のコホート間差の検討

背景因子のコホート間比較では、連続量（収縮期血圧、BMI、総コレステロール）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。なお、コホート間の背景因子の比較では本データベ

スの平均年齢に固定した年齢調整の結果を用いた。

3. 死亡率のコホート間差の検討とその縮小要因の探索

今回コホート間差を検討するにあたり、コホートの対象者特性（喫煙率、血圧平均値など）のほかに、コホート固有の要因を取り上げることとした。コホート固有の要因としてコホート開始年（時代効果）は大きいと思われる。図2はEPOCH-JAPANの各コホートの多変量調整死亡率を、各ベースライン調査年とともにプロットしたものである。これをみると調査年が新しくなるにつれて多変量調整死亡率が現象する傾向がみられた。日本において死亡率は年々減少しておりこの反映として、コホート開始年と死亡率の間の関連が示されたと考えられる。以上の経緯からコホート固有の要因として暦年を取り上げ、解析に加えた。

本データベースから暦年、年齢、危険因子等を調整した死亡率および死亡率比を推定し、それらのコホート間の違い（以下コホート間差）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つであり、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、糖尿病(以下DM)の5つとした。検討は男女別に行った。

死亡率のコホート間比較のために、各対象者の観察人年を単位としたデータベースを構成し、人年を単位としたポワソン回帰モデルにより死亡率および死亡率比を推定した。なおコホート間比較の際には、本データベースの全体平均値を男女別に算定・代入して死亡率を推定した。コホート間差の比較では暦年をそろえた比較が必要と考えられたが、今回各コホートの追跡期間を考慮し、1995年と2000年の2つを設定、両年にそろえたもとの比較を実施した(総合報告書では2000年のみ)。なお追跡開始直近のイベントの影響を除外するため2000年が追跡

開始から5年以上にあたるコホートを、各々の解析対象とした。

(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、個人情報保護に関係する問題は生じない。「人を対象とする医学系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。また全体の研究計画については慶應義塾大学、データ管理についてはデータ管理機関である滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 背景因子のコホート間差の検討

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。

2. 死亡率のコホート間差の検討とその縮小要因の探索

今回の解析対象者数は、暦年を2000年に固定した検討では10コホート(端野・壮瞥、大崎、大迫、YKK、吹田、放影研、久山、ND80、ND90、JMS)であった。

1. 調整死亡率でみたコホート間差

図3に暦年を2000年としたもとの各コホートのCVD死亡率について年齢調整・多変量調整の2つを比較したものを示す。2000年男性ではコホート間差は年齢調整では10万人年あたり800であったが、多変量調整を行うと620と、その差は23%縮小した。女性でも同様に年齢調

整では 10 万人年あたり 810 であったが、多変量調整を行うと 640 と、その差は 21%縮小した。

図4に暦年を2000年としたもとの各コホートの脳卒中死亡率について年齢調整・多変量調整の2つを比較したものを示す。2000年男性ではコホート間差は年齢調整では10万人年あたり490であったが、多変量調整を行うと330と、その差は33%縮小した。女性でも同様に年齢調整では10万人年あたり330であったが、多変量調整を行うと300と、その差は9%縮小した。

図5に暦年を2000年としたもとの各コホートのCHD死亡率について年齢調整・多変量調整の2つを比較したものを示す。2000年男性ではコホート間差は年齢調整では10万人年あたり330であったが、多変量調整を行うと280と、その差は15%縮小した。女性では年齢調整では10万人年あたり150であったが、多変量調整を行うと170と、その差は13%拡大した。

2. 各危険因子の調整とコホート間差に与える影響（死亡率）

図6に各危険因子を調整したもとの各コホートの2000年CVD死亡率(男性、10万人年あたり)と間差についてまとめた。年齢調整死亡率では標準偏差は258、範囲は800であった。この間差を100%とすると、年齢+SBP調整では標準偏差で93.3%(241)、範囲で98.8%(790)と縮小、年齢+喫煙調整では標準偏差で109.8%(283)、範囲で107.5%(860)と拡大、年齢+DM調整では標準偏差で98.8%(255)、範囲で93.7%(750)と縮小、年齢+総コレステロール調整では標準偏差で92.9%(240)、範囲で93.8%(750)と縮小、多変量調整では標準偏差で81.5%(210)、範囲で77.5%(620)と縮小した。

図7に各危険因子を調整したもとの各コホートの2000年CVD死亡率(女性、10万人年あたり)と間差についてまとめた。年齢調整死亡率では標準偏差は216、範囲は810であった。この間差を100%とすると、年齢+SBP調整では標準偏差で97.1%(209)、範囲で98.8%(800)と縮

小、年齢+喫煙調整では標準偏差で92.4%(199)、範囲で92.6%(750)と拡大、年齢+DM調整では標準偏差で101.2%(218)と拡大、範囲で91.4%(740)と縮小、年齢+総コレステロール調整では標準偏差で99.6%(215)、範囲で97.5%(790)と縮小、多変量調整では標準偏差で89.1%(192)、範囲で79.0%(640)と縮小した。

3. 年齢・暦年・危険因子調整がコホート間差に与える影響（死亡率比）

図8に各危険因子を調整したもとの各コホートの2000年CVD死亡率比(男性、SBP10mmHg上昇あたり)と間差についてまとめた。年齢調整の死亡率比(男性)では標準偏差は0.008、範囲は0.03であった。この間差を100%とすると、年齢+暦年調整では標準偏差で108.5%(0.008)、範囲で104.6%(0.03)と拡大、多変量調整では標準偏差で91.1%(0.007)、範囲で87.7%(0.02)に縮小した。年齢調整の死亡率比(女性)では標準偏差は0.013、範囲は0.04であった。この間差を100%とすると、年齢+暦年調整では標準偏差で89.8%(0.012)、範囲で83.1%(0.03)と縮小、多変量調整では標準偏差で120.8%(0.016)、範囲で117.4%(0.05)と拡大した。

D. 考察

「格差」という観点からEPOCH-JAPANのコホート統合データベースに、新たに農山漁村地域と公務員という特性の異なる2コホートのデータを追加した結果、EPOCH-JAPANの循環器疾患データベースは10万を超える対象者数を有する統合データベースとなり、追跡期間も16年であり、約160万人年のデータベースとなった。今回のデータ拡充は単にサンプルサイズを増やただけではなく、コホート集団の多様性も増したため、本データベースの汎用度をさらに高めたと言える。

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、これは現在喫煙と過去喫煙の区別がなく、「喫煙(経験)あり、なし」と他コホートとカテゴリ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考えられた。

年齢調整のみの調整から主要な危険因子の多変量調整によって、コホート間差がCVD死亡で約20%の減少、脳卒中死亡でも男性約30%、女性約10%の減少、CHD死亡で男性は約15%の減少を示していた。女性のCHD死亡では減少傾向を示さなかったが、これはイベント数が少なく死亡率自体の推定精度が低いためおこった現象と思われる。また各危険因子の調整とCVD死亡率におけるコホート間差であるが、多変量調整することでコホート間差が、年齢調整の場合の約8割になることがわかった。この中で男性では総コレステロール、収縮期血圧の調整の影響が大きく、女性では喫煙の影響が大きかった。この要因としては各危険因子のもつコホート間の分布の違いによるものと推察される。

一方、相対リスクである死亡率比に関してもコホート間差を検討したが、男女ともに調整による大きなコホート間差の変化はなかった。ただ図6、図7をみるとコホート間の点推定値のバラツキはコホート内の推定精度(95%信頼区間)に比べて小さく、各コホートともほぼ同じ死亡率比を示していることがわかった。これより比の指標である相対リスク(死亡率比)は、絶対リスク(死亡率)に比べてコホート間差の影響を受けにくいということが示された。コホート間での死亡率は危険因子の分布など環境要因、地域性など地域由来の要因などの影響でバラツキが生じる一方で、危険因子の影響度を示す死亡率比はコホートによらず一定であることが今回の検討で示された。このことから、各コホートから発信されるハザード比をはじめとした危険

因子の影響指標は、単に個々のコホート内での結果を示すのみでなく、ある程度一般性を有すると考えられる。

今回の検討で特徴的な暦年を固定した比較は、ポワソン回帰を適用することで実施した。いうまでもなく日本では医療・公衆衛生環境の進歩により、死亡率は年を追うごとに減少している。開始年が異なるコホート間を比較する際、開始年の古いコホートと比較的新しいコホートではベースとなる死亡率に違いがあるのは明白である。この点に配慮するために個人単位のデータベースを個人の観察人年単位のデータベースに変換し暦年を付与することで、暦年を考慮した統計モデルを作成した。今回はじめての試みであったが、暦年調整という一定の成果を得た。今後とも方法論的な議論を進める必要があると思われる。

E. 結論

EPOCH-JAPANのコホート統合データベースを質・量ともに拡充してコホート間のCVD死亡の差を検討した。各コホートの暦年を調整したもとでコホート間差とその縮小要因を検討した結果、危険因子調整によってコホート間差は減少すること、絶対リスク(死亡率)で観察されたコホート間差も、相対リスク(死亡率比)ではさほど顕著でないことが示された。

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	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・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	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。

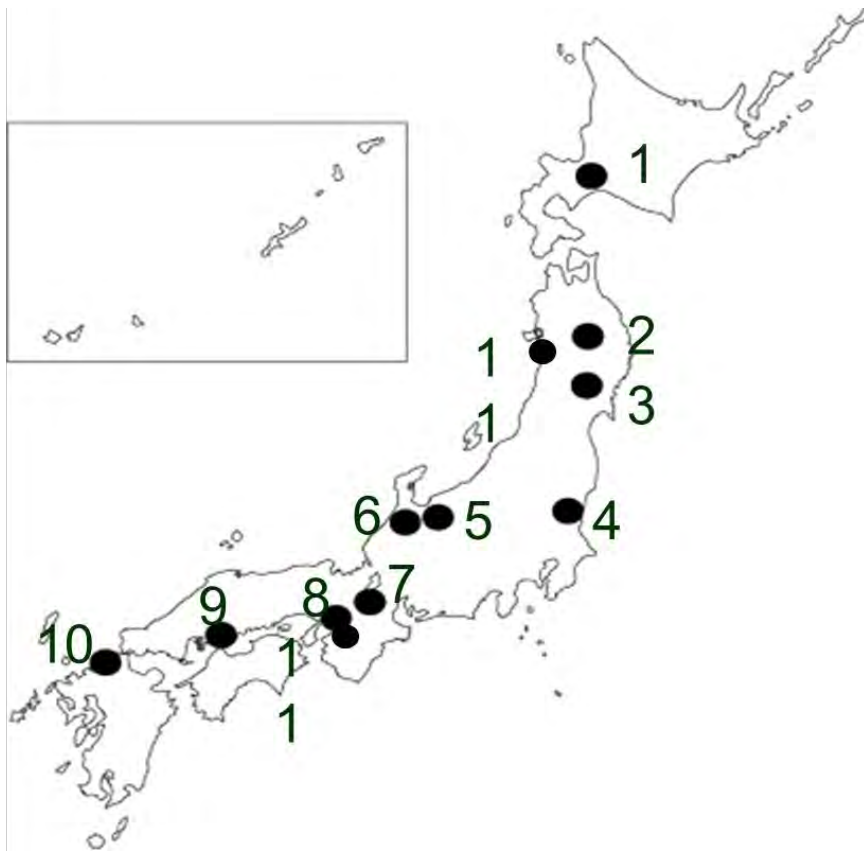
**：年齢調整した喫煙率の推定には、上記の平均年齢を統計モデルに投入し、コホートと年齢を共変量としたポワソン回帰(Zou の方法)により推定した。

***：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

		対象者数	イベント数		
			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
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. EPOCH-JAPAN 地域コホートの分布



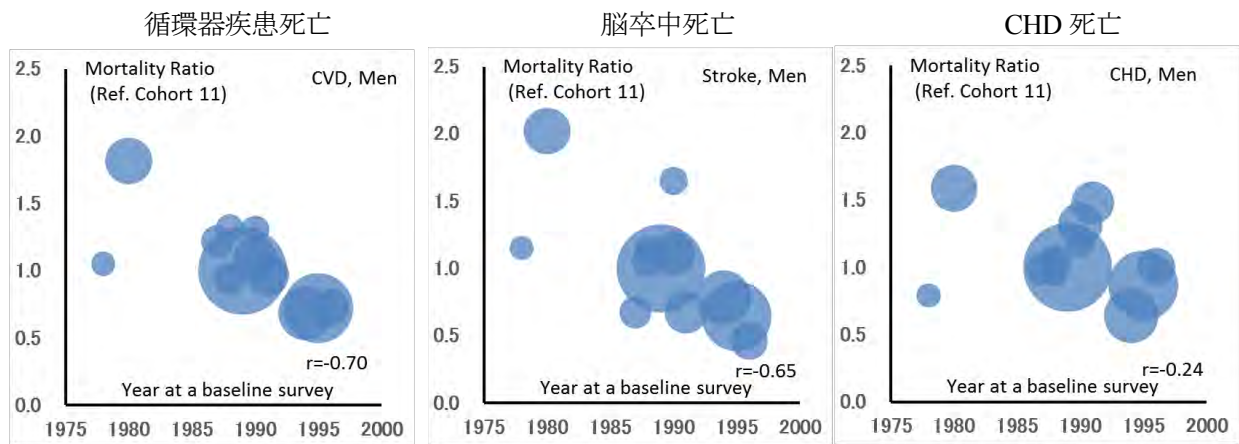
図に示した番号は以下の各コホートを示す。

端野・壮瞥、2. 大崎、3. 大迫、4. 茨城県、5. 小矢部、6. YKK、7. 滋賀国保、8. 吹田、9. 放射線影響研究所、10 久山町、11. CIRCS。

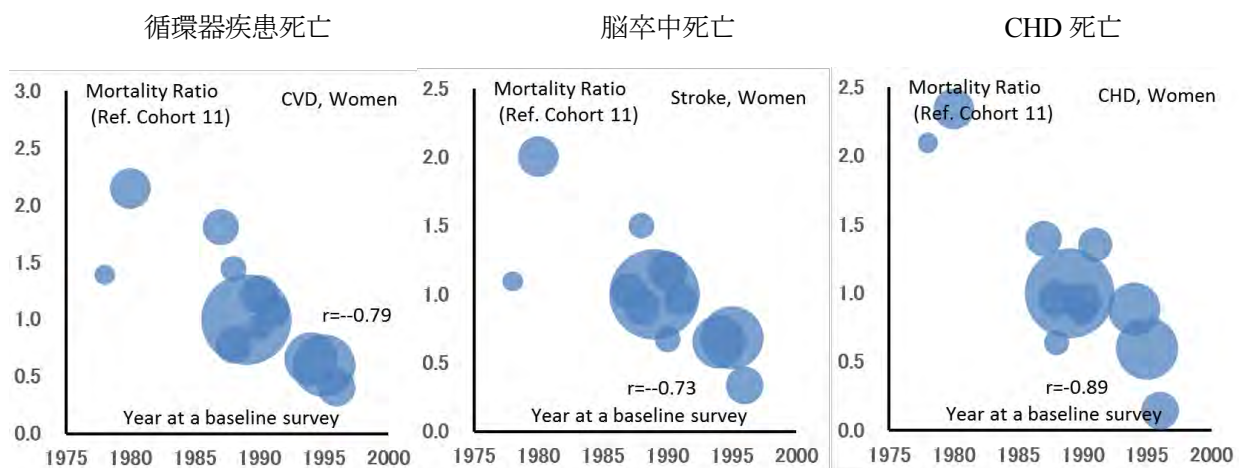
なお、図に示されていない全国規模のコホート研究として JACC、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90 の 3 コホートが存在する。

図2 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



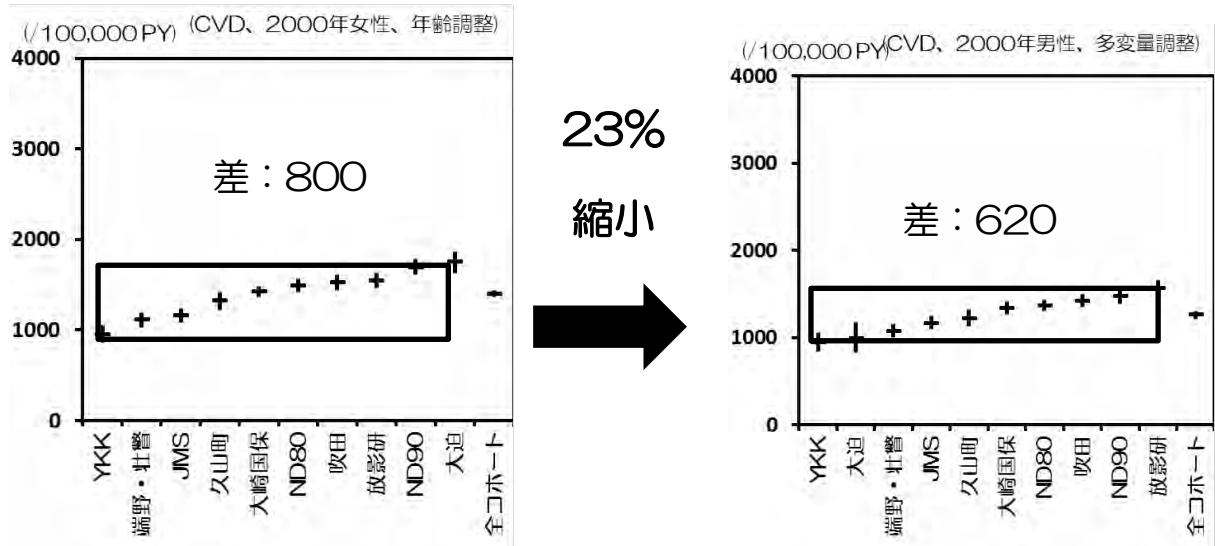
女性



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。

図3 各コホートのCVD死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年男性



2000年女性

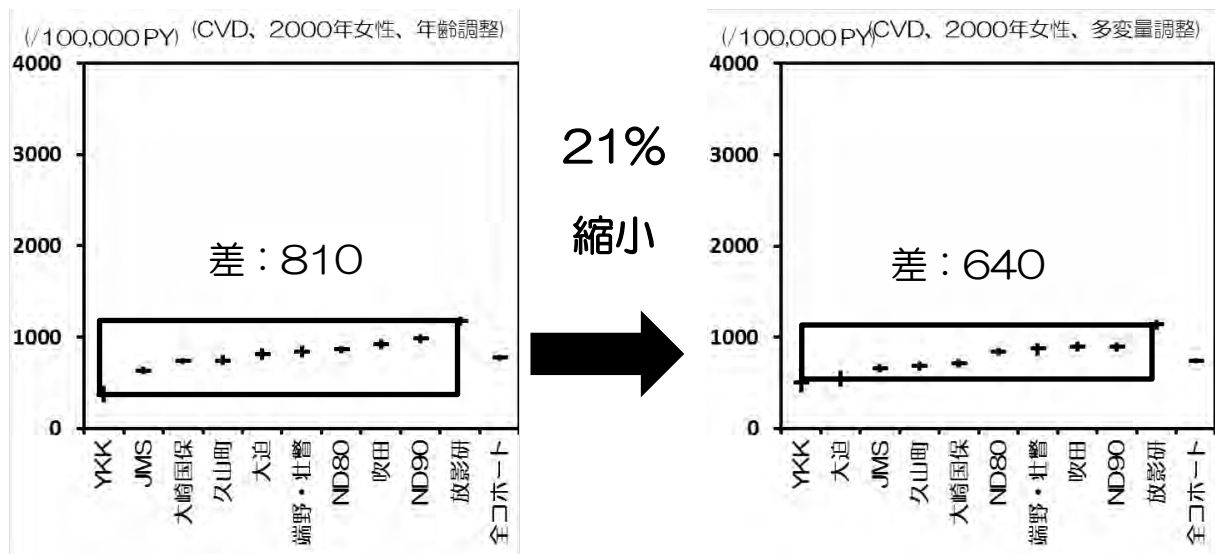
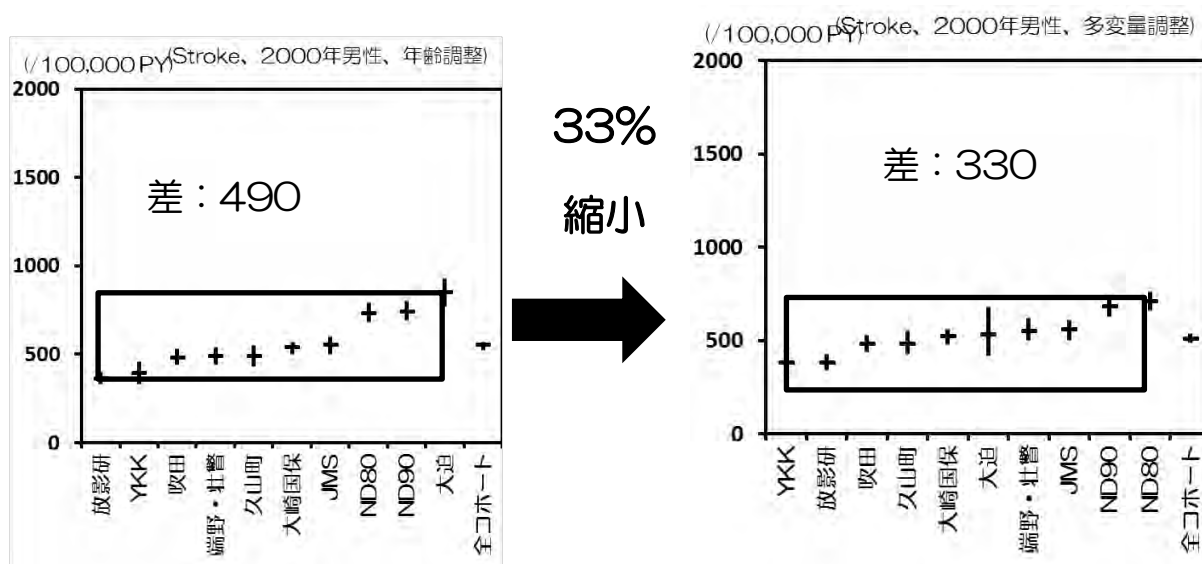


図4 各コホートの脳卒中死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

2000年脳卒中男性



2000年脳卒中女性

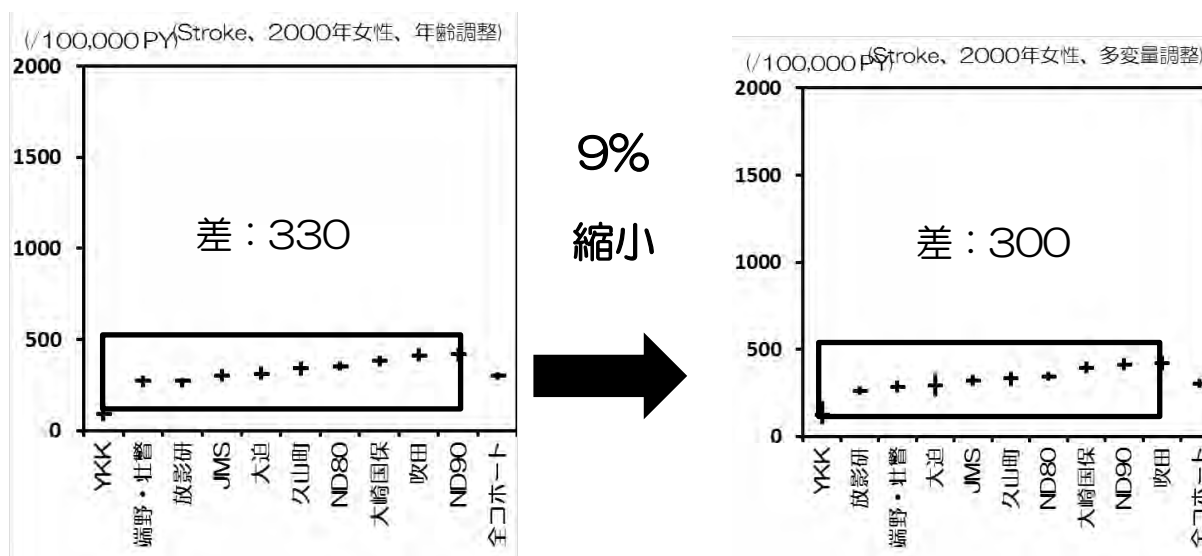
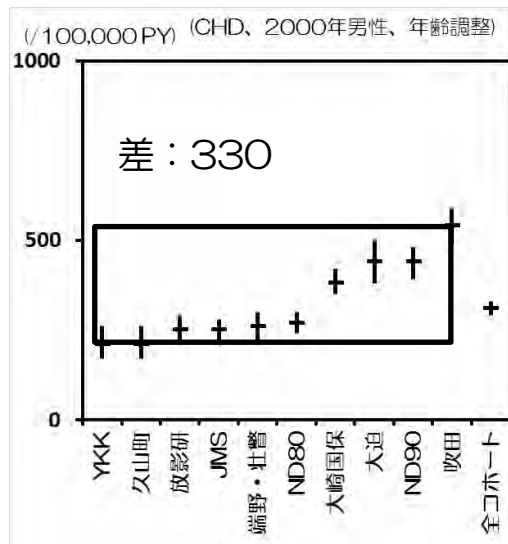
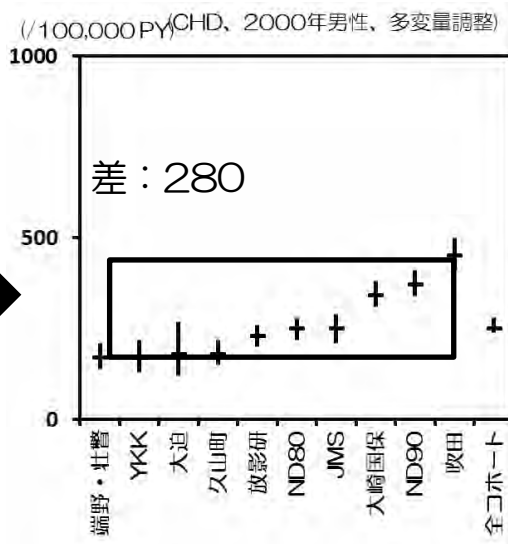


図5 各コホートのCHD死亡率の比較（暦年を2000年に固定）

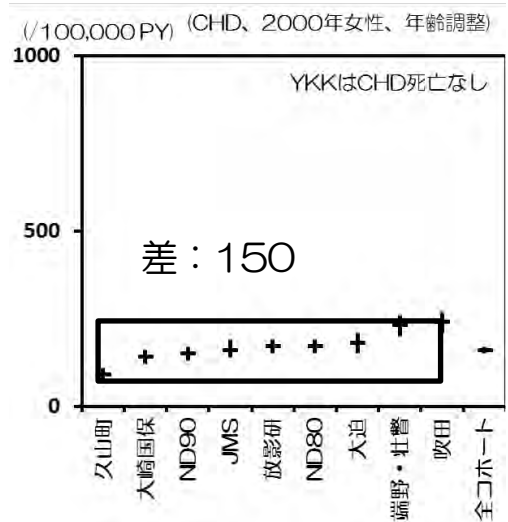
2000年CHD男性



15%
縮小



2000年CHD女性



13%
拡大

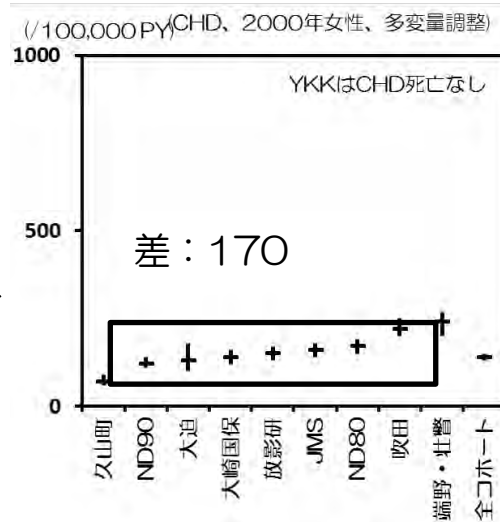


図6 各危険因子の調整と CVD 死亡率のコホート間差 (暦年: 2000 年、男性)

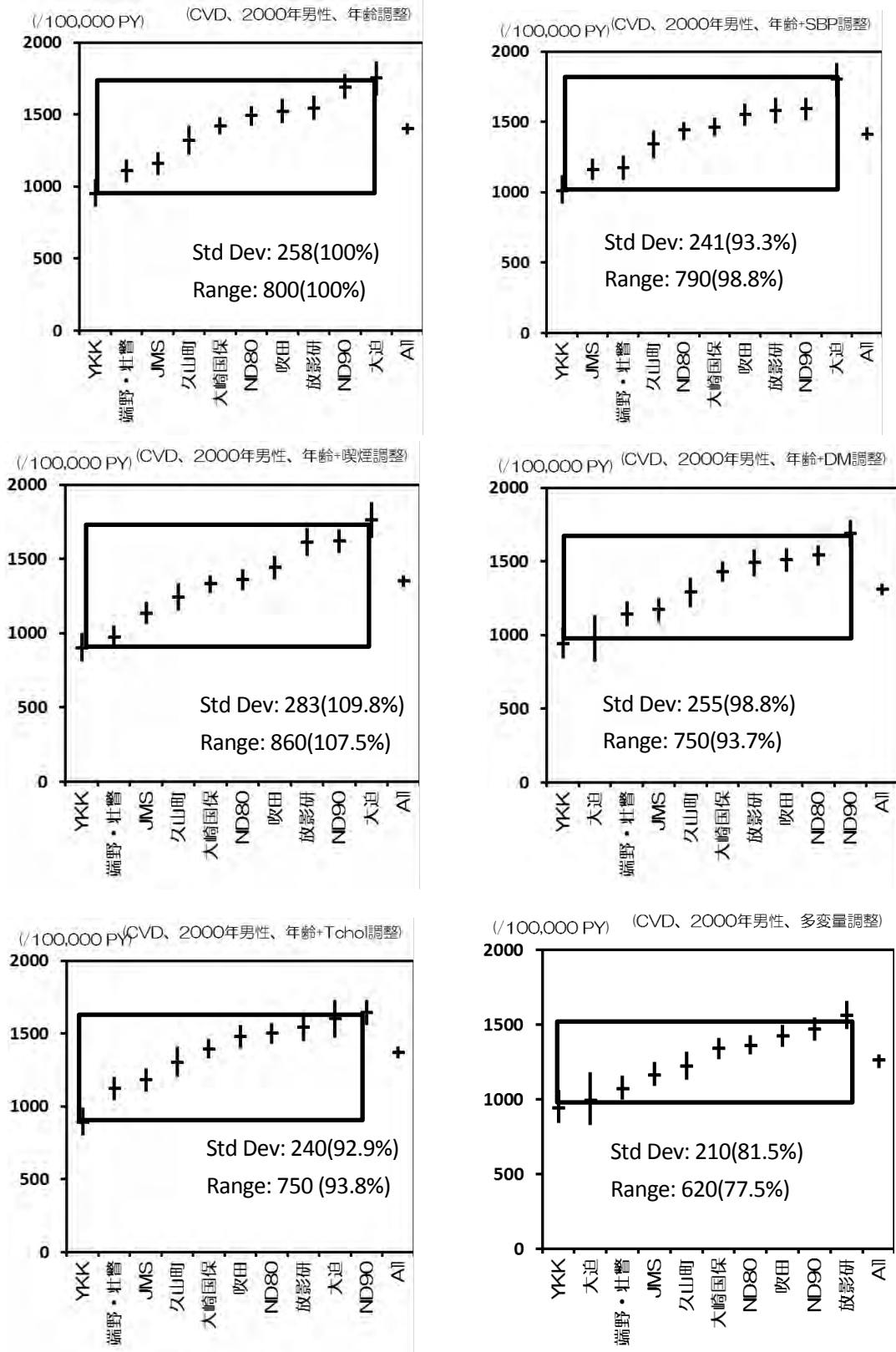


図7 各危険因子の調整と CVD 死亡率のコホート間差 (暦年：2000年、女性)

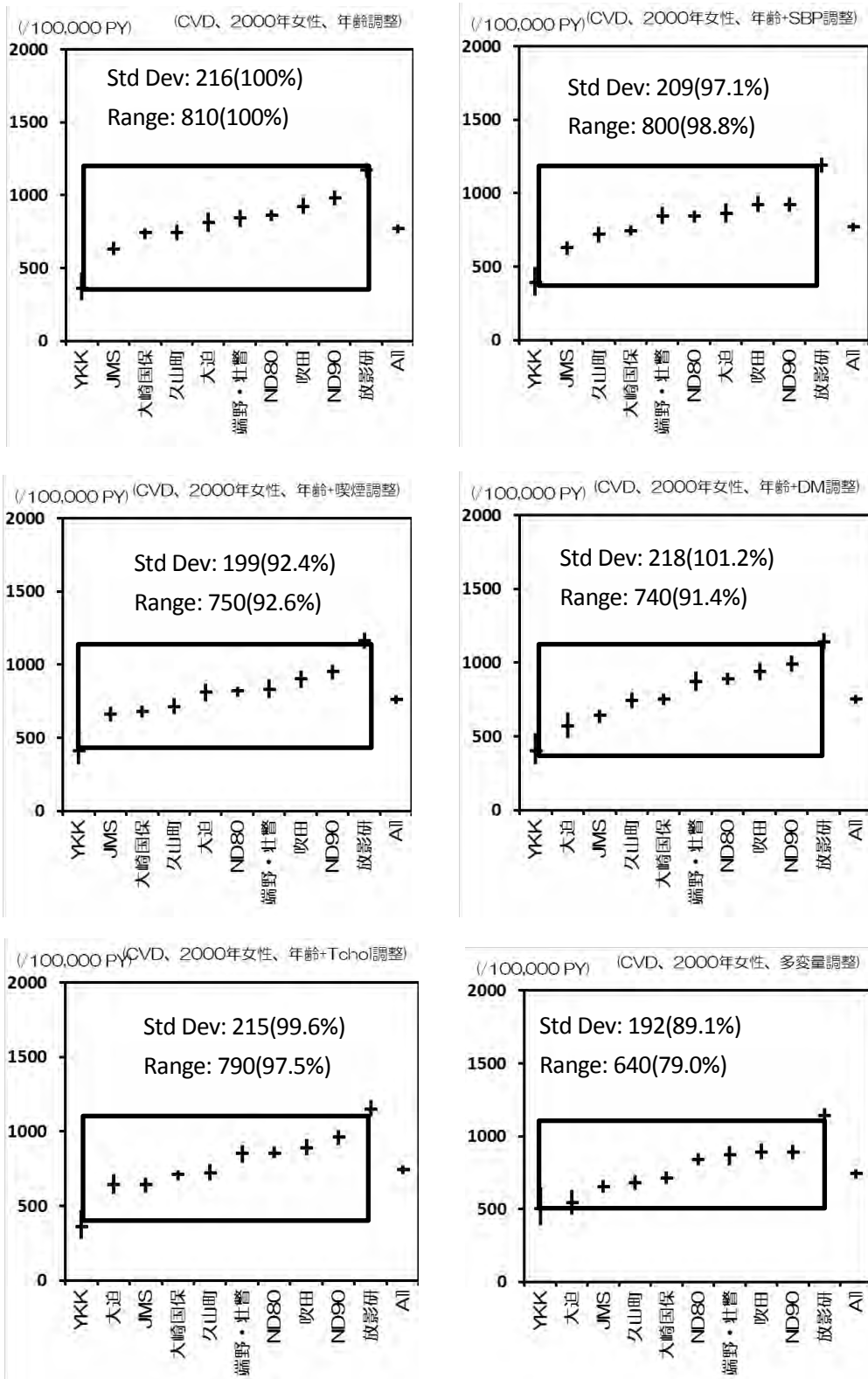


図8 各コホートのCVD死亡率比の比較（暦年：2000年、SBP10mmHg上昇あたり）

男性・CVD

女性・CVD

