

### 3. (1)

#### 論文要約： 降圧剤服薬と非服薬のリスク比較

題名： Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis.

著者： Asayama K, Satoh M, Murakami Y, Ohkubo T, Nagasawa SY, Tsuji I, Nakayama T, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T and Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group.

書誌情報： Hypertension. 2014; 63: 1189-1197.

#### 目的

降圧治療者の循環器疾患発症リスクは、血圧が至適血圧域まで管理されていてもなお、同じ血圧レベルの未治療者に比べて高いことが知られている。また、血圧値の上昇に伴う循環器疾患リスクの直線的な上昇傾向が、未治療者においては明瞭に観察されるが、降圧治療者を対象とした解析では関係性が弱い、あるいは観察されないことが報告されている。しかしながら先行報告は単一疾患の解析結果に基づいており、冠動脈疾患や脳血管疾患など、循環器疾患の病型別の詳細かつ大規模な検討は行われていない。そこで今回、Individual Participant Data を統合した大規模データベースである本研究対象から、降圧治療者の病型別リスクの分析を行った。

#### 方法

本研究は、統合データベース「EPOCH-JAPAN」において、職域コホートを除いた一般地域コホートの 40 歳以上 90 歳未満の住民のうち、身長・体重・服薬情報の欠損者を除いた 39705 名 (6 コホート) を対象とした。このうち服薬者は 8098 名、未服薬者は 31607 名である。解析の対象イベントは循環器疾患による死亡であり、ICD-10 分類に従い、総循環器死亡 (Total Cardiovascular Death, ICD コード I00-I99)、冠動脈疾患死亡 (Coronary Heart Disease Death, ICD コード I20-I25)、心不全死亡 (Heart Failure Death, ICD コード I50)、脳卒中死亡 (Stroke Death, ICD コード I60-I69) の 4 種類をイベントと定義した。

対象者の血圧は、日本高血圧学会ガイドライン (JSH 2009, JSH 2014) に基づいて、Optimal (120/80mmHg 未満)、Normal (120/80mm 以上 130/85mmHg 未満)、High Normal (130/85 以上 140/90mmHg 未満)、Grade 1 Hypertension (140/90 以上 160/100mmHg 未満)、Grade 2 Hypertension (160/100 以上 180/110mmHg 未満)、Grade 3 Hypertension (180/100mmHg 以上) の計 6 レベルに分類した。

すべての統計解析には SAS Version 9.13 (SAS institute) を用いた。基礎特性の検討には t 検定、Fisher の正確検定を適宜使用した。生存分析に際しては Cox 比例ハザードモデルを適用し、血圧の他に年齢、性別、BMI、心疾患既往、高脂血症、糖尿病、飲酒、喫煙、コホート効果を調整因子として用いた。

## 結果

対象 39705 名の基礎特性ならびに降圧治療の有無別の検討を行ったところ、服薬者は未服薬者に比べ、全体として収縮期血圧が 14.1 mmHg (95%信頼区間 13.6-14.6)、拡張期血圧が 5.3 mmHg (95%信頼区間 5.0-5.6)それぞれ高値であった。糖尿病、高脂血症、過去の心血管疾患の既往歴に関しても、服薬者は未服薬者に比べ有意に高率であった ( $P < 0.0001$ )。しかし、過去の喫煙歴を含む喫煙者の割合は、服薬者の方が有意に低率であった ( $P = 0.0003$ )。

未服薬者に対する服薬者の各疾患死亡リスクを、他の因子に加えて収縮期血圧値を調整因子に投入して解析したところ、表に示すように4種類のイベントすべてについて、服薬者のリスクは未服薬者より 1.39-1.53 倍高値であった ( $P < 0.01$ )。男女別の解析でも、男性の心不全死亡を除くすべての項目で有意なイベントリスク上昇を認めた。

| 分類      | 総循環器死亡 |      |                       | 冠動脈疾患死亡 |                       | 心不全死亡 |                      | 脳卒中死亡 |                      |
|---------|--------|------|-----------------------|---------|-----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|
|         | 人数     | 人数   | HR<br>(95% CI)        | 人数      | HR<br>(95% CI)        | 人数    | HR<br>(95% CI)       | 人数    | HR<br>(95% CI)       |
| 全対象者    | 39705  | 2032 | 1.50<br>(1.36-1.66)§  | 410     | 1.53<br>(1.23-1.90)‡  | 371   | 1.39<br>(1.09-1.76)+ | 903   | 1.48<br>(1.28-1.72)§ |
| 層別解析    |        |      |                       |         |                       |       |                      |       |                      |
| 女性      | 23176  | 1069 | 1.48<br>(1.30-1.70)§  | 188     | 1.59<br>(1.16-2.18)+  | 229   | 1.43<br>(1.05-1.93)* | 465   | 1.46<br>(1.19-1.79)‡ |
| 男性      | 16529  | 963  | 1.56<br>(1.35-1.80)§  | 222     | 1.51<br>(1.11-2.04)+  | 142   | 1.37<br>(0.93-2.03)  | 438   | 1.55<br>(1.26-1.92)§ |
| <60 歳   | 18606  | 292  | 1.66<br>(1.23-2.23)‡¶ | 59      | 2.17<br>(1.14-4.12)*¶ | 49    | 1.04<br>(0.46-2.36)  | 136   | 1.46<br>(0.95-2.25)¶ |
| ≥60 歳   | 21099  | 1740 | 1.48<br>(1.33-1.64)§  | 351     | 1.45<br>(1.15-1.82)+  | 322   | 1.41<br>(1.10-1.82)+ | 767   | 1.48<br>(1.26-1.73)§ |
| BMI <25 | 28432  | 1574 | 1.52<br>(1.35-1.70)§  | 311     | 1.41<br>(1.09-1.83)+  | 298   | 1.38<br>(1.05-1.82)* | 695   | 1.56<br>(1.31-1.85)§ |
| BMI ≥25 | 11273  | 458  | 1.47<br>(1.21-1.78)‡  | 99      | 1.75<br>(1.15-2.67)+  | 73    | 1.45<br>(0.87-2.40)  | 208   | 1.32<br>(0.99-1.76)  |

表: 服薬者の循環器死亡リスク。ハザード比 (HR)と 95%信頼区間 (CI)は、未服薬群を対照とした服薬群のリスクであり、性 (年齢の層別解析を除く)、年齢、body mass index (BMI)、循環器疾患の既往、総コレステロール、糖尿病、喫煙、飲酒、収縮期血圧、ならびにコホートで調整した。

続いて、血圧の6レベル (Optimal~Grade 3 Hypertension)と降圧治療の有無で、対象者を計12群に分類し、至適血圧・未服薬を対照群とした場合の、他の11群のリスクを算出した。その結果、未服薬者ではすべての疾患について、血圧の上昇に伴うリスクの直線的な上昇が観察された (Trend  $P < 0.011$ ; 総循環器死亡について末尾に図示)。服薬群では、血圧レベルに伴うリスクの直線的な上昇関係は総循環器死亡で強く認められた (Trend  $P = 0.0003$ )が、脳卒中死亡では直線的なリスク上昇が観察されなかった

(Trend  $P=0.19$ )。また、服薬者の血圧レベルと脳卒中リスクの関係は二次式のモデルで有意に表され得た (二次項  $P=0.0076$ )。ただし、尤度比検定の結果からは旧来の一次式モデルを二次式に置き換えることによる統計学的に有意な改善は認められなかった ( $P=0.094$ )。

## 考察

降圧治療者は、いずれの循環器疾患死亡リスクも未服薬者に比べて有意に高く、早期かつ厳格な血圧管理ならびに血圧以外の総合的なリスク管理の重要性が示唆された。一方、降圧治療者の疾患リスクと血圧レベルの関係は、総循環器死亡・心疾患死亡では直線的であったが、脳卒中死亡ではJ型ないしU型を示し、病型によって血圧の与える影響が異なる可能性が考えられた。

今回、本研究で構築された大規模データベースを用いて、降圧治療者のリスクを病型別に算出し、脳卒中死亡と心疾患死亡との間で降圧治療者の血圧値と疾患リスクの関係が異なる可能性を示すことができたことは、日常診療や健康管理の場で、本研究成果を対象者個々のリスクに応じて細やかに適用できる可能性を示すものであった。

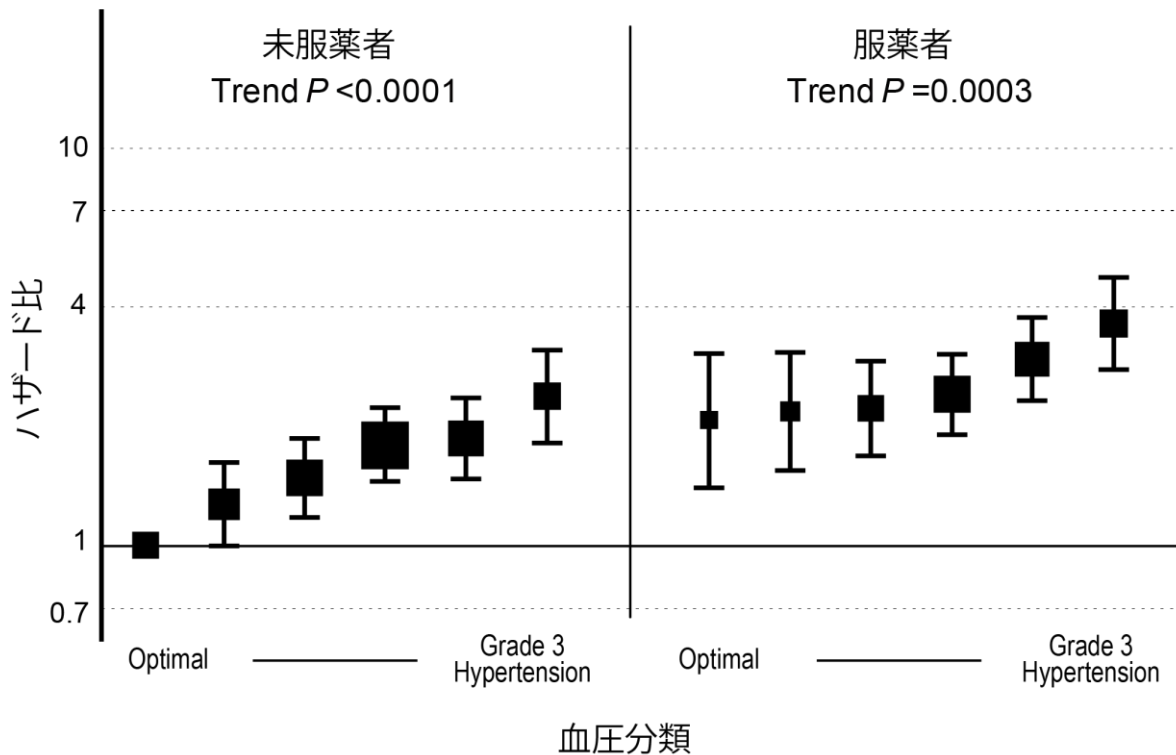


図: 血圧と服薬の有無で12群に分けた総循環器死亡リスク。至適血圧・未服薬群を対照として、他の11群のハザード比を示している。縦軸のエラーバーは95%信頼区間で、点推定値の四角の大きさは各群のイベント数に比例している。Trend P値は未服薬者と服薬者を分けて算出した。

### 3. (2)

#### 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死亡リスクに対する複合効果

Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Yoshitaka Murakami, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa, Hiroyasu Iso, Akira Okayama, Katsuyuki Miura, Yutaka Imai, Hirotsugu Ueshima, Tomonori Okamura (the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan [EPOCH-JAPAN] Research Group) *Hypertension*. 2015;65:517-24.

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

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

岡山 明 財団法人結核予防会第一健康相談所総合健診センター

中川 秀昭 金沢医科大学健康増進予防医学 (公衆衛生学)

三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学

研究協力者 今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座

櫻井 勝 金沢医科大学健康増進予防医学 (公衆衛生学)

実務担当者 佐藤 倫広 東北医科薬科大学医学衛生学・公衆衛生学教室

**研究要旨:** 【目的】日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」を基に、血圧値および総コレステロール (TC) 値と冠動脈疾患死、脳梗塞死、および脳実質内出血死との関連を検討した。【方法】収縮期血圧値 <120 mmHg, 120-139 mmHg, 140-159 mmHg, および $\geq$ 160 mmHg の4レベル、およびTC値 <180 mg/dL, 180-199 mg/dL, 200-219 mg/dL, および $\geq$ 220 mg/dL の4レベルを用い、対象者を計16カテゴリに分類した。【結果】平均15.0年の追跡期間中、73,916名 (男性41.1%, 平均年齢57.7歳)のうち冠動脈疾患死770例、脳梗塞死724例、および脳実質内出血死345例が観察された。収縮期血圧値 <120 mmHg かつTC値 <180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧  $\geq$ 160 mmHg かつTC値  $\geq$ 220 mg/dL の群で冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間)は、4.39 (2.68-7.18)  $P < 0.0001$  と最大を示した。脳卒中について、血圧値は脳出血および脳梗塞死リスクと正に関連していた一方、TC値と脳実質内出血死リスクとの間に負の関連が認められた。【考察】日本人において、血圧高値は冠動脈疾患死リスクおよび脳卒中死リスクのいずれとも関連していたが、TC高値は冠動脈疾患死リスクとのみ正に関連していた。また、血圧高値とTC高値の両者の複合により冠動脈疾患死リスクがさらに増大することが示唆された。

#### A. 目的

アジアおよびオセアニアにおけるコホート研究を統合したAsia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)の結果から、血圧高値および総コレステロール (TC:

Total cholesterol)高値の両者が、冠動脈疾患死リスクを高める要因であることが示されている。<sup>1</sup>しかしながら、APCSCには白人が含まれているうえ、追跡期間は平均約7年と比較的短期である。そこで、本研究では、日本人における血圧値およびTC値と脳心血管疾患 (CVD: cardiovascular

disease)死亡の病型別リスクとの関連を、15年におよぶ長期の観察結果に基づいて検討した。

## B. 研究方法

### 対象者

日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」に解析当時含まれていた12コホート(対象者101,250名)のうち、CVD既往に関する情報が無い端野壮瞥コホートを除いた11コホートのデータ(99,488名)を用いた。そのうち、40歳未満または90歳より高齢の10,741名、血圧情報の無い161名、TC情報の無い2,400名、体重または身長情報が無い295名、喫煙または飲酒の情報が無い5,791名、さらにCVD既往者6,184名を除外し、最終的に73,916名(男性41.1%、平均年齢57.7歳)を解析対象者とした。

### アウトカム

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-I25)、脳梗塞死(433 or 434 or 437.8 / I63 or I69.3)、脳実質内出血死(431-432 / I61 or I69.1)、および総CVD死(390-459 / I00-I99)の4種類と定義した。

### 統計解析

血圧カテゴリを収縮期血圧によって<120, 120-139, 140-159, および $\geq$ 160 mmHgの4レベルに分類した。さらに、TCカテゴリを<180, 180-199, 200-219, および $\geq$ 220 mg/dLと定義し、各カテゴリを用いて対象者を計16カテゴリに分類した。

血圧値、TC値、および上記カテゴリと各種疾患による死亡との関連を年齢、性別、body mass Index (BMI)、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒を補正項目として加えたCox比例ハザードモデルを用いて解析した。コホートの影響をStrataステートメントによるハザード層別によって調整した。統計解析にはSAS Version 9.3 (SAS institute)を用いた。

## C. 研究結果

血圧値およびTC値によって分類された各群内の対象者特性を表に示す。平均15.0年の追跡で、冠動脈疾患死770例、脳梗塞死724例、および脳実質内出血死345例、および総CVD死が3,696例観察された。収縮期血圧<120 mmHgかつTC<180 mg/dLの群を基準としたとき、収縮期血圧 $\geq$ 160 mmHgかつTC $\geq$ 220 mg/dLの群で冠動脈疾患死ハザード比(95%信頼区間)は、4.39(2.68-7.18)と最大であった(図)。収縮期血圧高値は脳梗塞死および脳実質内出血死リスクと正に、TCは脳実質内出血死リスクと負に関連していた(図)。

収縮期血圧1標準偏差(=20 mmHg)上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比(95%信頼区間)は、TC<180 mg/dL群、180-199 mg/dL群、200-219 mg/dL群、および $\geq$ 200 mg/dL群でそれぞれ1.24(1.09-1.42)、1.26(1.09-1.46)、1.36(1.17-1.58)、および1.52(1.36-1.71)と、TC高値の群でより高値を示した(交互作用 $P=0.04$ )。TC1標準偏差(=37.0 mg/dL)上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比(95%信頼区間)は、収縮期血圧<120 mmHg群、120-139 mmHg群、140-159 mmHg群、および $\geq$ 160 mmHg群でそれぞれ0.94(0.71-1.23)、1.19(1.05-1.35)、1.13(1.00-1.29)、および1.50(1.33-1.69)と、収縮期血圧高値の群でより高値を示した(交互作用 $P=0.0006$ )。同様の交互作用が、総CVD死についても認められた(交互作用 $P\leq 0.008$ )。一方、脳梗塞死および脳実質内出血死に対する血圧とTCの有意な交互作用は認められなかった(交互作用 $P\geq 0.09$ )。

年齢(非高齢[ $\geq 65$ 歳]/高齢[<65歳])および性別による層別解析では、収縮期血圧値<120 mmHgかつTC値<180 mg/dLの群を基準とした場合の、収縮期血圧 $\geq$ 160 mmHgかつTC値 $\geq$ 220 mg/dLの総CVD死亡ハザード比(95%信頼区間)は、高齢者では1.57(1.21-2.04)、非高齢者では3.09(2.22-4.30)、男性では2.68(2.01-3.58)、女性では1.54(1.14-2.09)と、非高齢者または男性で明瞭であった(交互作用 $P\leq 0.03$ )。その他のアウトカムでは、年齢や性別と血圧・TCカテゴリの有意な交互作用は認められなかった(交互作用 $P\geq 0.06$ )。

表. 収縮期血圧値および TC 値で分類された各群内の性別・年齢・死因別死亡率

|                 | 収縮期血圧, mmHg |           |           |           |
|-----------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
|                 | <120        | 120-139   | 140-159   | ≥160      |
| TC, mg/dL       |             |           |           |           |
| <180            |             |           |           |           |
| N               | 6,022       | 8,839     | 4,493     | 2,056     |
| 男性, %           | 41.4        | 54.4      | 59.9      | 62.3      |
| 年齢, 歳           | 52.6±10.2   | 56.3±10.8 | 60.5±10.5 | 63.6±10.5 |
| 冠動脈疾患死, 例 (率*)  | 21 (0.4)    | 72 (0.6)  | 64 (0.9)  | 41 (1.1)  |
| 脳梗塞死, 例 (率*)    | 28 (0.6)    | 68 (0.7)  | 77 (1.0)  | 74 (1.9)  |
| 脳出血死, 例 (率*)    | 18 (0.3)    | 51 (0.4)  | 45 (0.7)  | 32 (1.0)  |
| 総 CVD 死, 例 (率*) | 147 (2.8)   | 402 (3.6) | 352 (4.9) | 289 (8.0) |
| 180-199         |             |           |           |           |
| N               | 4,241       | 6,651     | 3,510     | 1,530     |
| 男性, %           | 36.9        | 44.9      | 47.8      | 49.7      |
| 年齢, 歳           | 53.3±9.8    | 56.5±10.3 | 60.5±10.1 | 63.3±10.0 |
| 冠動脈疾患死, 例 (率*)  | 17 (0.5)    | 52 (0.6)  | 54 (0.9)  | 36 (1.2)  |
| 脳梗塞死, 例 (率*)    | 15 (0.5)    | 46 (0.6)  | 48 (0.8)  | 45 (1.5)  |
| 脳出血死, 例 (率*)    | 8 (0.2)     | 20 (0.3)  | 29 (0.5)  | 20 (0.7)  |
| 総 CVD 死, 例 (率*) | 81 (2.3)    | 246 (3.0) | 252 (4.3) | 184 (6.3) |
| 200-219         |             |           |           |           |
| N               | 3,682       | 6,360     | 3,469     | 1,497     |
| 男性, %           | 33.7        | 39.2      | 39.8      | 40.0      |
| 年齢, 歳           | 54.3±9.7    | 57.2±9.9  | 60.9±9.7  | 63.0±9.8  |
| 冠動脈疾患死, 例 (率*)  | 14 (0.4)    | 50 (0.6)  | 56 (1.0)  | 38 (1.5)  |
| 脳梗塞死, 例 (率*)    | 10 (0.3)    | 37 (0.4)  | 47 (0.8)  | 46 (1.6)  |
| 脳出血死, 例 (率*)    | 5 (0.1)     | 16 (0.2)  | 20 (0.3)  | 19 (0.7)  |
| 総 CVD 死, 例 (率*) | 69 (2.0)    | 222 (2.7) | 238 (4.2) | 184 (6.8) |
| ≥220            |             |           |           |           |
| N               | 4,735       | 8,950     | 5,399     | 2,482     |
| 男性, %           | 27.3        | 31.5      | 29.3      | 28.2      |
| 年齢, 歳           | 55.6±9.1    | 58.2±9.4  | 61.0±9.3  | 63.3±9.4  |
| 冠動脈疾患死, 例 (率*)  | 13 (0.3)    | 75 (0.7)  | 87 (1.1)  | 80 (2.0)  |
| 脳梗塞死, 例 (率*)    | 18 (0.5)    | 55 (0.5)  | 63 (0.7)  | 47 (1.2)  |
| 脳出血死, 例 (率*)    | 5 (0.1)     | 14 (0.1)  | 22 (0.3)  | 21 (0.5)  |
| 総 CVD 死, 例 (率*) | 76 (1.6)    | 296 (2.6) | 357 (4.1) | 301 (7.4) |

年齢は平均値±標準偏差として示されている。CVD, 脳心血管疾患; TC, 総コレステロール。  
\*率は直接法にて性別・年齢を補正した対 1000 人年の死亡率が示されている。

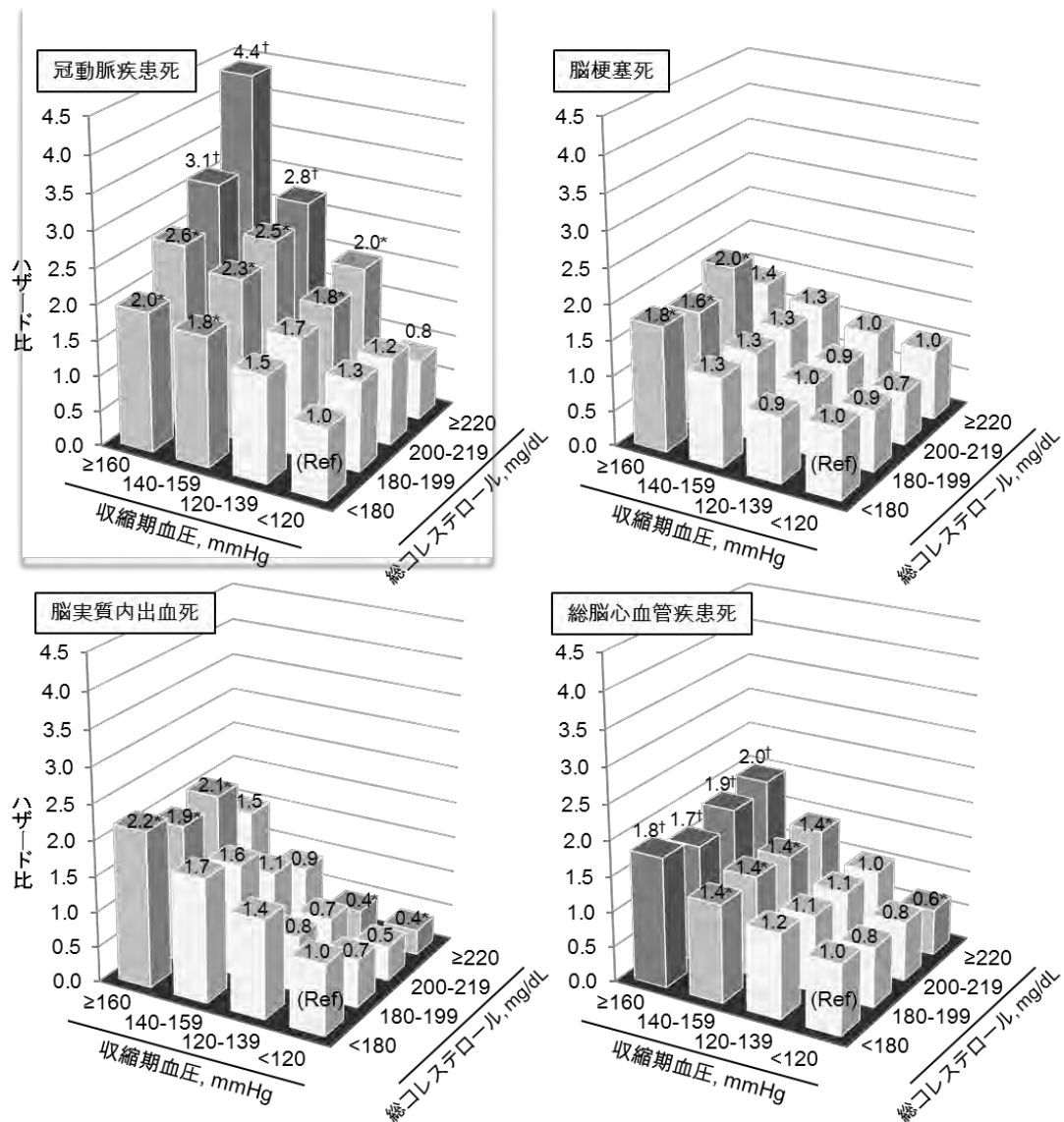


図. 収縮期血圧値およびTC値と冠動脈疾患死との関連

収縮期血圧  $< 120$  mmHg かつ TC 値  $< 180$  mg/dL を基準とした場合の各群における冠動脈疾患死リスクを示す。ハザード比は、年齢、性別、body mass index、現在喫煙、過去喫煙、現在飲酒、および過去喫煙によって調整されている。コホートの影響を Strata ステートメントによる層別によって調整し、さらに欠損値が含まれていた変数については欠損値の有無を補正項目としてモデルに加えた。\* $P < 0.05$ , † $P < 0.0001$ 。

#### D. 考察

本研究は、日本人における血圧高値と TC 高値が複合的に冠動脈疾患死リスクを上昇させる可能性を示した初めての研究である。血圧高

値と脳梗塞および脳実質内出血死リスクとの関連が認められた一方、TC 値と脳実質内出血死リスクとの間には負の関連が認められた。

APCSC からも、収縮期血圧高値および TC 高値が冠動脈疾患発症と関連することが報告されている。<sup>1</sup>しかし、本研究の結果とは反対に、血圧低値群において TC 値と冠動脈疾患リスク

の明瞭な関連、および TC 低値群において血圧値と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が認められている。<sup>1</sup> APCSC には白人が多く含まれており、さらにはアジア人の中でも韓国人や中国人が多く含まれている。近年、日本人に比べ、欧米人において血圧以外のメタボリック危険因子と脳心血管死亡の関連が明瞭であることが示されている。<sup>2</sup> したがって、生活習慣の差異やメタボリック危険因子の感受性の人種差などが、APCSC と本研究結果の相違に影響している可能性がある。<sup>1</sup>

一方、TC 値は脳実質内出血死リスクと負に関連しており、これはアジアの 8 つのコホートを含み 19 コホートを対象としたメタ解析の結果とも一致していることより、低 TC 値が脳実質内出血死のリスクであることが考えられる。<sup>3</sup> ただし、本研究および先行報告のメタアナリシスで用いられているコホート研究は全て観察研究である。<sup>3</sup> 31 の介入研究を統合したメタ解析の結果では、スタチン治療が脳実質内出血死リスクとは関連せず、むしろ全脳卒中死亡リスクの低下と関連することが報告されている。<sup>4</sup> したがって、脂質異常症の治療は CVD 予防の観点から必要と考えられ、本研究における TC 低値と脳実質内出血死リスクとの関連には栄養状態や全身状態の影響が介在している可能性がある。

## E. 結論

日本人において、血圧高値と TC 高値はそれぞれ独立した冠動脈疾患死リスクであり、両者の複合により冠動脈疾患死リスクがさらに増大することが示唆された。一方で、TC 低値が脳実質内出血死のリスクが関連していたことより、栄養状態にも注意を置いた脂質管理が必要と考えられる。

## 参考文献

1. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.

2. Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, *et al*. Impact of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. *Am J Cardiol*. 2013.
3. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, *et al*. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.
4. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, *et al*. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence from observational cohorts in Japan. *Hypertension*. 2015;65:517-524.
2. 佐藤倫広. 疫学研究からみた動脈硬化性疾患のリスク評価：古典的危険因子から新しいバイオマーカーまで. 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, シンポジウム 4, 2015 年 7 月 9 日 (仙台国際センター)

## H. 知的所有権の取得状況

なし



## 慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡への影響

中川 秀昭 (リーダー)、中村 幸志 (実務担当)、村上 義孝、北村 明彦、  
木山 昌彦、坂田 清美、辻 一郎、三浦 克之、上島 弘嗣、岡村 智教

【目的】 慢性腎臓病 (糸球体濾過量の低下および蛋白尿) は腎不全へ進行中の過程であるのみならず、循環器疾患 (冠動脈疾患および脳卒中) の危険因子でもある。アジア人男性においていまだに顕著にみられる生活習慣である喫煙は循環器疾患をはじめさまざまな疾患の危険因子であるので、予後不良な状態である慢性腎臓病を有する者での喫煙の健康への影響を把握することは重要である。しかし、慢性腎臓病と喫煙が合併した場合の循環器疾患への影響に関して、アジア人を対象にした先行研究や脳卒中への影響を検討したものは乏しい。

【方法】 EPOCH-JAPAN の 8 コホートの統合データセットのうち循環器疾患の既往のない 40-89 歳の 34,622 名 (男性 15,468 名、女性 19,154 名) を解析対象者とした。男女別に、慢性腎臓病 (CKD-EPI 式に基づく推定腎糸球体濾過量  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> かつ/または蛋白尿) の保有状況および喫煙習慣 (非喫煙、過去喫煙、現在喫煙) による 6 つのカテゴリーで総死亡および循環器疾患死亡のリスクを比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、「慢性腎臓病なし・非喫煙」を基準にした他の 5 つのカテゴリーのハザード比を計算した。この際、コホートで層別化し、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、収縮期血圧、血清総コレステロール、糖尿病の有無を調整した。そして、慢性腎臓病と喫煙の総死亡および循環器疾患死亡に対する交互作用の有無を検定した。さらに、慢性腎臓病および喫煙による各死亡の人口寄与危険割合を計算した。喫煙率が高く、循環器疾患死亡率の高い男性に関しては、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞による死亡についても同様な検討を行った。最後に、推定腎糸球体濾過量、蛋白尿の有無および喫煙習慣に基づく 12 のカテゴリーで総死亡のリスクを比較した。「推定腎糸球体濾過量  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ・蛋白尿なし・非喫煙」を基準にした他の 11 のカテゴリーのハザード比を計算した。

【結果】

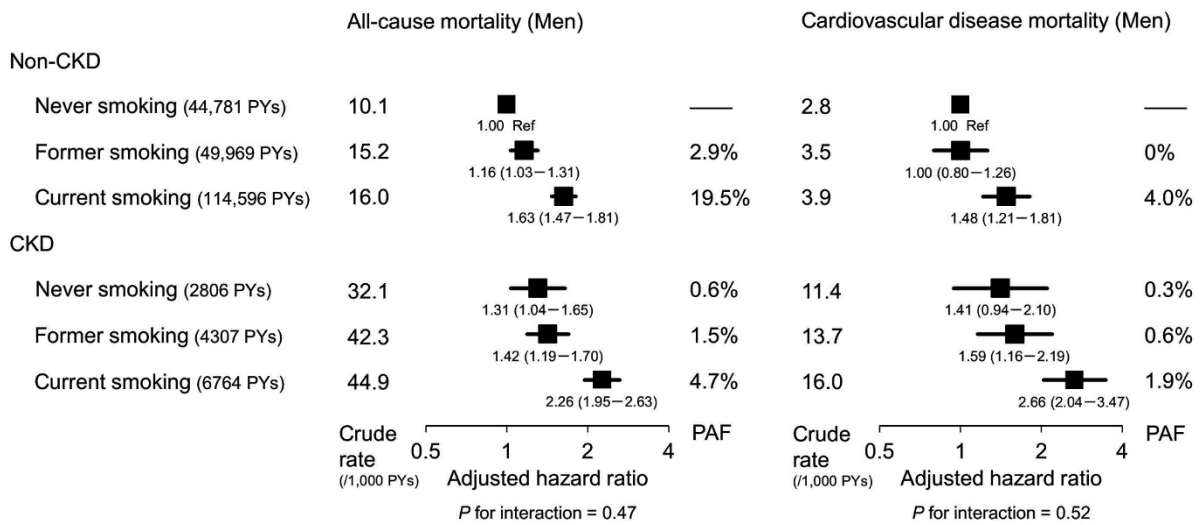


図 1. 慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡の調整ハザード比と集団寄与危険割合（男性）。CKD, 慢性腎臓病； PAF, 集団寄与危険割合； PYs, 人年（後掲の図においても同じ）。

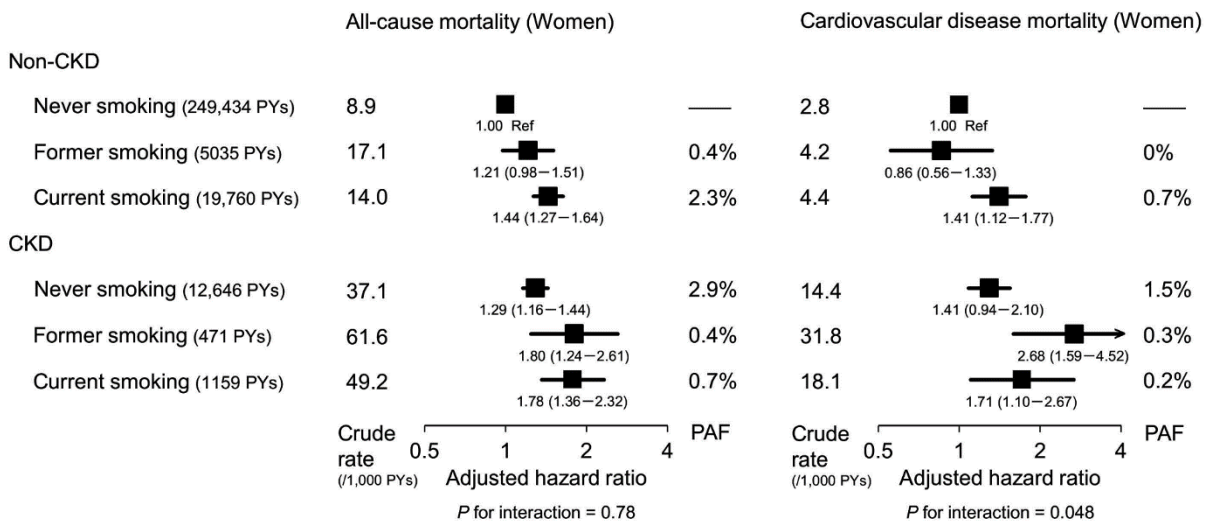


図 2. 慢性腎臓病と喫煙の合併による総死亡および循環器疾患死亡の調整ハザード比と集団寄与危険割合（女性）。

男性では、6 カテゴリーのうち「慢性腎臓病あり・現在喫煙」で総死亡および循環器疾患死亡のリスクが最も高かった（図 1）。女性では、「慢性腎臓病あり・過去喫煙」で各死亡のリスクが最も高く、次いで「慢性腎臓病あり・現在喫煙」で各死亡のリスクが高かった（図 2）。これら二つの危険因子間の総死亡および循環器疾患死亡に対する交互作用の検定は、女性の循環器疾患死亡を除いて有意でなかった。また、この検定上は有意であった女性の結果についても、ハザード比の結果をみながら吟味すると、交互作用が存在すると結論づけることは難しかった。

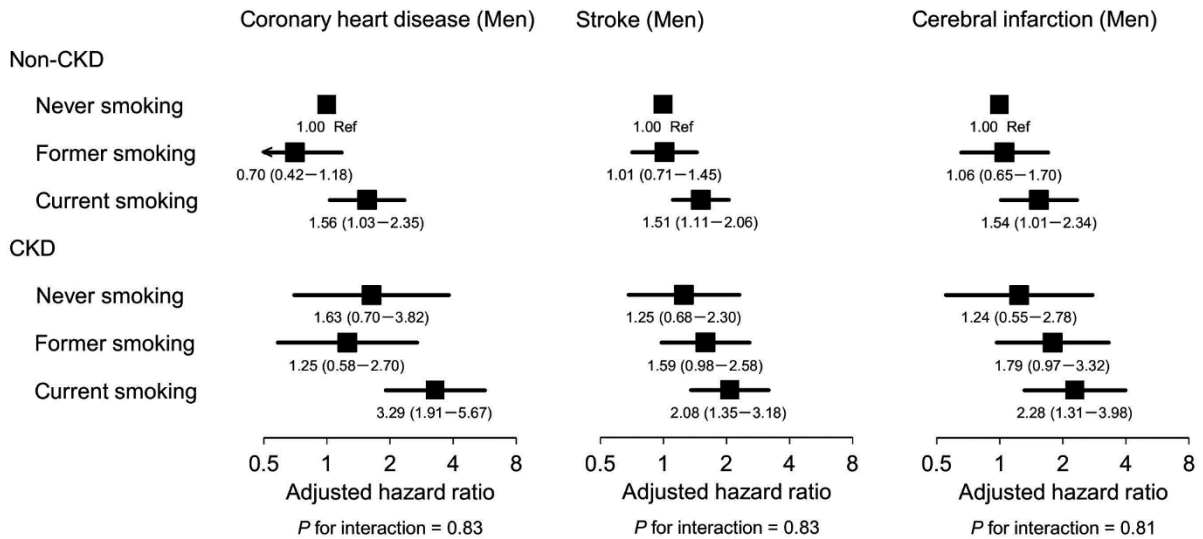


図 3. 慢性腎臓病と喫煙の合併による冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡および脳梗塞死亡の調整ハザード比（男性）。

男性の循環器疾患のいずれの病型の死亡のリスクも「慢性腎臓病あり・現在喫煙」で最も高かった（図 3）。

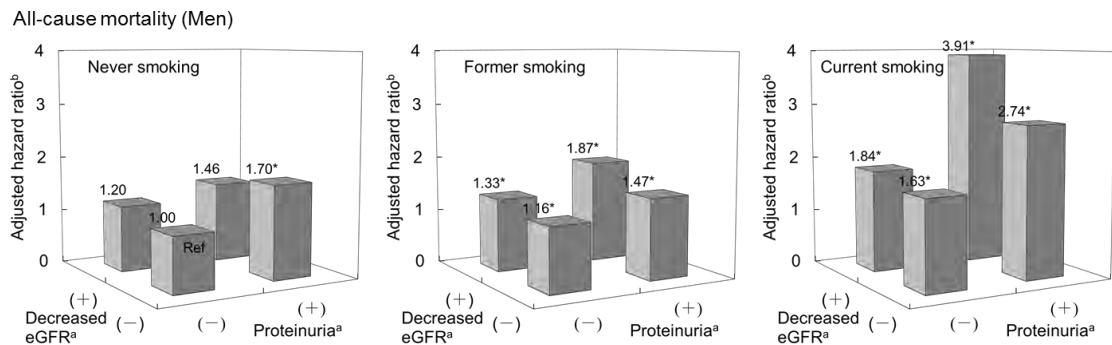


図 4. 推定腎糸球体濾過量低下、蛋白尿と喫煙の合併による総死亡の調整ハザード比（男性）。

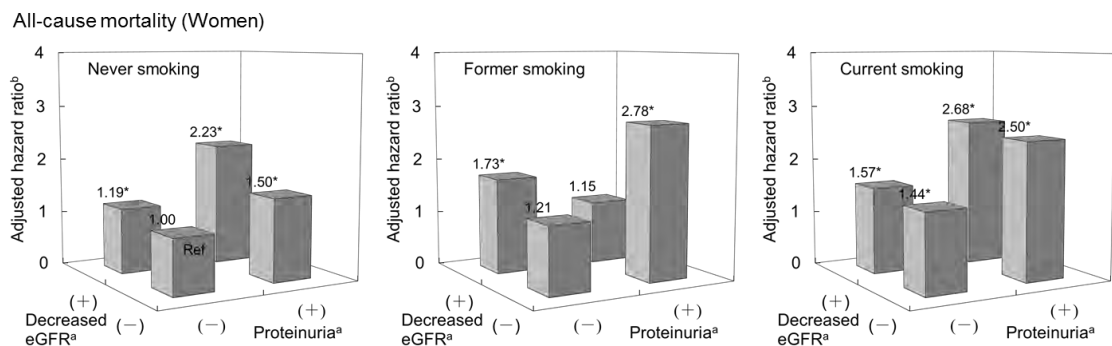


図 5. 推定腎糸球体濾過量低下、蛋白尿と喫煙の合併による総死亡の調整ハザード比（女性）。

男性では、12 カテゴリーのうち「定腎糸球体濾過量低下あり・蛋白尿あり・現在喫煙」で総死亡のリスクが最も高かった（図 4）。女性では、「定腎糸球体濾過量低下なし・蛋白尿あり・過去喫煙」で総死亡のリスクが最も高く、次いで「定腎糸球体濾過量低下あり・蛋白尿あり・現在喫煙」で総死亡のリスクが高かった（図 5）。

**【結論】** 喫煙している慢性腎臓病患者（特に、推定腎糸球体濾過量低下と蛋白尿の合併）の総死亡および循環器疾患死亡のリスクはかなり高いと推測される。これら二つの危険因子間の明らかな交互作用は見られなかった。

**【研究発表】**

Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH–JAPAN research group. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2015; 88(5): 1144-1152. doi: 10.1038/ki.2015.212.

### 3. (4)

*J Atheroscler Thromb 23: 692-703, 2016*

血清尿酸値と循環器疾患死亡の関連について：EPOCH-JAPAN Study

章ぶん<sup>1,4</sup>、磯 博康<sup>1</sup>、村上 義孝<sup>2</sup>、三浦 克之<sup>3</sup>、永井雅人<sup>4</sup>、杉山大典<sup>5</sup>、上島 弘嗣<sup>3</sup>、岡村 智教<sup>5</sup>、EPOCH-JAPAN 研究グループ

1 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学、2 東邦大学社会医学講座医療統計学分野

3 滋賀医科大学社会学講座公衆衛生学部門 4 福島県立医科大学医学部疫学講座

5 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

【背景】近年、食生活の欧米化、身体活動量の低下等により、日本の成人男性において高尿酸血症が増加している。高尿酸血症は痛風だけではなく、高血圧、高脂血症、心臓血管病の危険因子としても注目されている。

過去数十年間で、血清尿酸値と循環器疾患の関連についての研究が報告されるが、それら結果は一致していない。Framingham Study (23年間のコホート研究) は、アメリカ白人における血清尿酸値と循環器疾患との有意な関連を明らかにした。台湾人と日本人高齢者におけるコホート研究も血清尿酸値と循環器死亡との有意な関連を報告したが、アジア人を対象とした血清尿酸値と循環器疾患の関連についてのコホート研究は依然として限られている。

【目的】本研究は、EPOCH-JAPAN 大規模コホートデータを用い、日本人における血清尿酸値と循環器疾患死亡との関連を検討した。

【研究方法】90,528人の日本人成人男女を含む、平均追跡期間が10年のEPOCH Japanを用いて分析を行った。脳卒中、虚血性心疾患とがんの既往歴者、および35歳未満または90歳以上の者を除外して、残る36,313人(男性15,628人、女性20,685人)を分析対象とした。

エンドポイントは全脳卒中死亡、さらに脳卒中病型別死亡（脳梗塞、脳出血）、虚血性心疾患死亡、心不全を含むその他の循環器疾患死亡と全循環器疾患死亡とした。

尿酸値を性別に五分位で分析を行った。各グループにおける多変量調整した循環器疾患死亡ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。共変量は年齢（歳）、BMI（男女別四分位）、喫煙本数（非喫煙、禁煙、1-20、21 以上）、飲酒（非飲酒、禁酒、飲酒）、総コレステロール（四分位）、収縮期血圧（mmHg）とした。統計ソフトは SAS 9.13 を用いた。

**【結果】**男性では血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間に J 型の関連が見られ、女性では血清尿酸値と全循環器疾患死亡の間に U 型の関連が見られた。男性において、血清尿酸値最下位のグループ（中央値 4.0mg/dl）に比べ、最上位のグループ（中央値 7.3mg/dl）の全循環器疾患死亡のハザード比は 1.24(0.98-1.55) (P for trend=0.028) であり、多変量調整後も、1.28(1.01-1.63) (P for trend=0.022) であった。一方、血清尿酸値の第 2-第 4 分位でのハザード比は 0.88-0.89 と有意ではないが低い傾向が見られた。女性において、血清尿酸値最下位のグループ（中央値 3.0mg/dl）に比べ、最上位のグループ（中央値 5.7mg/dl）の全循環器疾患死亡ハザード比は 1.46(1.11-1.91) (P for trend <0.001) であり、多変量調整後も、1.51(1.14-1.99) (P for trend <0.001) であった。

一方、血清尿酸値と脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡および心不全死亡と間には、男女とも有意な関連は見られなかった。

**【考察】**本研究の結果、男性では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た。本研究の強味は、個人レベルで統合した大規模のデータベースを用いた尿酸値と循環器疾患死亡との関連を検討した点である。一方、本研究の短所としては、高血圧や糖尿病などの治療情報の欠損が 30%以上認められたため、これらの変数を共変量として分析に加えることができなかった。

**Table 1.** Baseline characteristics according to quintiles of serum uric acid levels.

|   | Quintile of serum uric acid levels |         |         |         |          | <i>P</i> for trend |
|---|------------------------------------|---------|---------|---------|----------|--------------------|
|   | 1 (low)                            | 2       | 3       | 4       | 5 (high) |                    |
| <b>Men</b>                                |                                    |         |         |         |          |                    |
| No. at risk                               | 3042                               | 3353    | 2939    | 3052    | 3242     |                    |
| Median uric acid (mg/dl)                  | 4.0                                | 4.9     | 5.5     | 6.2     | 7.3      |                    |
| Range of uric acid (mg/dl)                | 0.6-4.6                            | 4.7-5.2 | 5.3-5.8 | 5.9-6.6 | 6.7-16.0 |                    |
| Mean age (years)                          | 54.6                               | 53.3    | 52.6    | 52.0    | 52.9     | <0.001             |
| Mean body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.9                               | 22.2    | 22.7    | 23.1    | 23.8     | <0.001             |
| Mean total cholesterol (mg/dl)            | 187.8                              | 189.8   | 192.8   | 196.4   | 201.2    | <0.001             |
| Mean HDL cholesterol (mg/dl)              | 53.3                               | 52.7    | 51.3    | 50.5    | 50.0     | <0.001             |
| Mean systolic blood pressure (mmHg)       | 131.0                              | 131.2   | 132.1   | 133.3   | 137.2    | <0.001             |
| Mean diastolic blood pressure (mmHg)      | 79.1                               | 79.7    | 80.8    | 81.6    | 84.4     | <0.001             |
| Median triglycerides (mg/dl)              | 93.0                               | 99.0    | 108.0   | 115.0   | 135.0    | <0.001             |
| Current smokers (%)                       | 63.8                               | 68.7    | 70.6    | 72.6    | 74.6     | <0.001             |
| Current drinkers (%)                      | 59.2                               | 58.8    | 56.2    | 54.8    | 50.6     | <0.001             |
| <b>Women</b>                              |                                    |         |         |         |          |                    |
| No. at risk                               | 4388                               | 3933    | 4386    | 3628    | 4350     |                    |
| Median uric acid (mg/dl)                  | 3.0                                | 3.6     | 4.1     | 4.7     | 5.7      |                    |
| Range of Uric acid (mg/dl)                | 0.4-3.3                            | 3.4-3.8 | 3.9-4.3 | 4.4-5.0 | 5.1-10.8 |                    |
| Mean age (years)                          | 51.3                               | 52.3    | 53.3    | 55.1    | 58.2     | <0.001             |
| Mean body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 22.1                               | 22.5    | 22.8    | 23.3    | 24.2     | <0.001             |
| Mean total cholesterol (mg/dl)            | 193.9                              | 199.5   | 202.5   | 208.5   | 214.2    | <0.001             |
| Mean HDL cholesterol (mg/dl)              | 58.2                               | 57.1    | 56.7    | 55.9    | 51.6     | <0.001             |
| Mean systolic blood pressure (mmHg)       | 126.9                              | 128.4   | 129.5   | 133.2   | 138.3    | <0.001             |
| Mean diastolic blood pressure (mmHg)      | 75.8                               | 76.9    | 77.7    | 79.5    | 81.6     | <0.001             |
| Median triglycerides (mg/dl)              | 82.0                               | 87.0    | 92.0    | 104.0   | 120.0    | <0.001             |
| Current smokers (%)                       | 5.2                                | 5.4     | 6.1     | 7.4     | 8.2      | <0.001             |
| Current drinkers (%)                      | 13.0                               | 15.0    | 16.0    | 18.2    | 16.2     | <0.001             |



**Table 2.** Sex-specific hazard ratios (95% CI) of mortality from stroke, coronary heart disease, heart failure and total cardiovascular diseases according to quintiles of serum uric acid levels

|                                     | Quintiles of serum uric acid levels |                  |                  |                  |                  | <i>P</i> for trend |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                     | 1 (low)                             | 2                | 3                | 4                | 5 (high)         |                    |
| <b>Men</b>                          |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. at risk                         | 3042                                | 3353             | 2939             | 3052             | 3242             |                    |
| Person Year                         | 34762                               | 40456            | 34398            | 38145            | 40323            |                    |
| <b>Total stroke</b>                 |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                        | 63                                  | 59               | 46               | 48               | 85               |                    |
| Age-adjusted HR                     | 1.00                                | 0.81 (0.56-1.15) | 0.76 (0.52-1.12) | 0.75 (0.52-1.10) | 1.14 (0.82-1.59) | 0.291              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>       | 1.00                                | 0.83 (0.58-1.18) | 0.77 (0.52-1.13) | 0.77 (0.52-1.13) | 1.19 (0.84-1.68) | 0.258              |
| <b>Ischemic stroke</b>              |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                        | 35                                  | 34               | 26               | 31               | 47               |                    |
| Age-adjusted HR                     | 1.00                                | 0.83 (0.52-1.34) | 0.76 (0.45-1.26) | 0.90 (0.55-1.47) | 1.19 (0.76-1.85) | 0.286              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>       | 1.00                                | 0.87 (0.54-1.40) | 0.75 (0.45-1.26) | 0.91 (0.55-1.50) | 1.19 (0.75-1.90) | 0.350              |
| <b>Hemorrhagic stroke</b>           |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                        | 17                                  | 18               | 16               | 15               | 29               |                    |
| Age-adjusted HR                     | 1.00                                | 0.89 (0.46-1.73) | 1.04 (0.52-2.06) | 0.81 (0.41-1.64) | 1.37 (0.75-2.51) | 0.248              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>       | 1.00                                | 0.90 (0.46-1.77) | 1.07 (0.54-2.14) | 0.83 (0.41-1.68) | 1.41 (0.75-2.65) | 0.252              |
| <b>Coronary heart disease</b>       |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                        | 24                                  | 27               | 18               | 27               | 35               |                    |
| Age-adjusted HR                     | 1.00                                | 0.99 (0.57-1.72) | 0.83 (0.45-1.53) | 1.15 (0.66-2.00) | 1.29 (0.76-2.18) | 0.235              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>       | 1.00                                | 0.98 (0.57-1.71) | 0.75 (0.40-1.39) | 1.02 (0.58-1.79) | 1.12 (0.65-1.93) | 0.600              |
| <b>Heart failure</b>                |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                        | 19                                  | 23               | 24               | 18               | 32               |                    |
| Age-adjusted HR                     | 1.00                                | 1.06 (0.57-1.95) | 1.38 (0.76-2.54) | 0.94 (0.49-1.80) | 1.45 (0.82-2.58) | 0.229              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>       | 1.00                                | 1.09 (0.59-2.03) | 1.46 (0.79-2.69) | 1.05 (0.54-2.03) | 1.76 (0.97-3.18) | 0.066              |
| <b>Total cardiovascular disease</b> |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                        | 126                                 | 127              | 102              | 111              | 183              |                    |
| Age-adjusted HR                     | 1.00                                | 0.87 (0.68-1.19) | 0.86 (0.66-1.20) | 0.87 (0.67-1.12) | 1.24 (0.98-1.55) | 0.028              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>       | 1.00                                | 0.89 (0.70-1.14) | 0.86 (0.66-1.12) | 0.88 (0.68-1.14) | 1.28 (1.01-1.63) | 0.022              |

(Cont Table 2)

|                                      | Quintiles of serum uric acid levels |                  |                  |                  |                  | <i>P</i> for trend |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                      | 1 (low)                             | 2                | 3                | 4                | 5 (high)         |                    |
| <b>Women</b>                         |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. at risk                          | 4388                                | 3933             | 4386             | 3628             | 4350             |                    |
| Person Year                          | 51098                               | 46069            | 55526            | 44685            | 56309            |                    |
| <b>Total stroke</b>                  |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                         | 33                                  | 42               | 45               | 51               | 122              |                    |
| Age-adjusted HR                      | 1.00                                | 1.22 (0.77-1.93) | 0.93 (0.59-1.46) | 1.07 (0.69-1.67) | 1.45 (0.98-2.15) | 0.024              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>        | 1.00                                | 1.27 (0.90-2.01) | 0.98 (0.62-1.54) | 1.05 (0.67-1.64) | 1.46 (0.98-2.19) | 0.036              |
| <b>Ischemic stroke</b>               |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                         | 15                                  | 23               | 18               | 30               | 57               |                    |
| Age-adjusted HR                      | 1.00                                | 1.38 (0.71-2.63) | 0.77 (0.39-1.54) | 1.22 (0.65-2.29) | 1.33 (0.75-2.37) | 0.285              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>        | 1.00                                | 1.42 (0.74-2.74) | 0.80 (0.40-1.61) | 1.22 (0.65-2.30) | 1.35 (0.75-2.44) | 0.314              |
| <b>Hemorrhagic stroke</b>            |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                         | 11                                  | 14               | 20               | 14               | 38               |                    |
| Age-adjusted HR                      | 1.00                                | 1.41 (0.64-3.11) | 1.32 (0.63-2.76) | 1.12 (0.51-2.50) | 1.55 (0.78-3.07) | 0.269              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>        | 1.00                                | 1.41 (0.64-3.13) | 1.33 (0.63-2.80) | 1.09 (0.48-2.43) | 1.54 (0.76-3.10) | 0.301              |
| <b>Coronary heart disease</b>        |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                         | 10                                  | 13               | 18               | 23               | 50               |                    |
| Age-adjusted HR                      | 1.00                                | 1.28 (0.56-2.93) | 1.15 (0.53-2.50) | 1.60 (0.75-3.38) | 1.83 (0.92-3.64) | 0.032              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>        | 1.00                                | 1.29 (0.56-2.96) | 1.20 (0.55-2.61) | 1.49 (0.70-3.18) | 1.75 (0.87-3.54) | 0.067              |
| <b>Heart failure</b>                 |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                         | 18                                  | 13               | 23               | 26               | 56               |                    |
| Age-adjusted HR                      | 1.00                                | 0.64 (0.31-1.31) | 0.78 (0.42-1.46) | 0.86 (0.47-1.57) | 1.09 (0.63-1.88) | 0.200              |
| Multivariable HR <sup>†</sup>        | 1.00                                | 0.69 (0.34-1.41) | 0.84 (0.45-1.56) | 0.96 (0.52-1.77) | 1.29 (0.74-2.25) | 0.071              |
| <b>Total cardiovascular diseases</b> |                                     |                  |                  |                  |                  |                    |
| No. of death                         | 68                                  | 82               | 106              | 119              | 264              |                    |
| Age-adjusted HR                      | 1.00                                | 1.15 (0.83-1.58) | 1.04 (0.76-1.41) | 1.18 (0.87-1.59) | 1.46 (1.11-1.91) | < 0.001            |
| Multivariable HR <sup>†</sup>        | 1.00                                | 1.18 (0.86-1.64) | 1.09 (0.80-1.48) | 1.17 (0.86-1.58) | 1.51 (1.14-1.99) | < 0.001            |

<sup>†</sup> Adjusted further for body mass index, smoking status, ethanol intake, systolic blood pressure and total cholesterol.



### 3. (5)

*J Atheroscler Thromb.* 2016, 1;23(7):792-9

血中  $\gamma$ -GTP 濃度と循環器疾患死亡との関連：EPOCH-JAPAN

李 媛英<sup>1</sup>、磯 博康<sup>2</sup>、崔 仁哲<sup>2</sup>、村上 義孝<sup>3</sup>、八谷 寛<sup>1</sup>、三浦 克之<sup>4,6</sup>、  
長澤 晋哉<sup>4,5</sup>、上島 弘嗣<sup>4,6</sup>、岡村 智教<sup>7</sup>、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】 $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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  $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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、 $\log$ - $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -GTP at baseline.

| Risk factors                         | Quartiles of $\gamma$ -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)   |
| $\geq$ 21 cigarettes a day, n (%)    | 438 (10.6)                        | 488 (12.0)   | 552 (14.4)   | 736 (18.6)    |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 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)     |
| $\geq$ 21 cigarettes a day, n (%)    | 9 (0.2)                           | 15 (0.2)     | 17 (0.3)     | 42 (0.7)      |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 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  $\gamma$ -GTP and one SD increment of log  $\gamma$ -GTP in never-drinkers.

|                                      | Quartiles of $\gamma$ -GTP |                  |                  |                   | HR1 <sup>†</sup> |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
|                                      | Q1 (low)                   | Q2               | Q3               | Q4 (high)         |                  |
| <b>Men</b>                           |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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             |                  |
| <b>Stroke</b>                        |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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 <sup>§</sup>        | 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) |
| <b>Coronary heart disease</b>        |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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 <sup>§</sup>        | 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) |
| <b>Total cardiovascular diseases</b> |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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 <sup>§</sup>        | 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) |
| <b>Women</b>                         |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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            |                  |
| <b>Stroke</b>                        |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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 <sup>§</sup>        | 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) |
| <b>Coronary heart disease</b>        |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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 <sup>§</sup>        | 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) |
| <b>Total cardiovascular diseases</b> |                            |                  |                  |                   |                  |
| 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 <sup>§</sup>        | 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.

<sup>†</sup>HR1: HR for 1 SD of log  $\gamma$ -GTP.

<sup>§</sup>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. (6)

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, Hirotugu Ueshima, Tomonori Okamura (the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan [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<sup>1</sup>。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 Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan(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(13,747 名)の者、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)(38,079 名)がある者を除外した 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(予測値)と EPOCH-JAPAN の実際の死亡率(実測値)を 10 分位と 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】

平均追跡期間は9.4年で、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ND80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）。

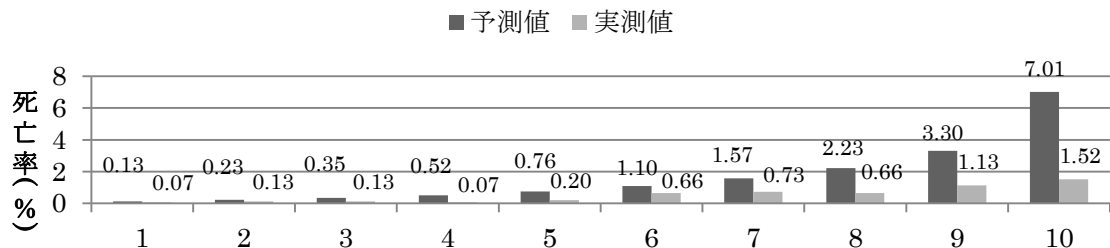


図1 (a) 冠動脈疾患死の予測値の10分位毎の予測値と実測値の平均【男性】 ( $\chi^2$  statistics =134.18,  $P < 0.001$ )

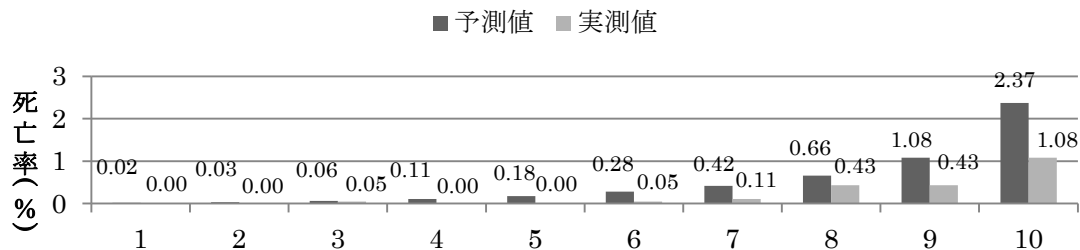


図1 (b) 冠動脈疾患死の予測値の10分位毎の予測値と実測値の平均【女性】 ( $\chi^2$  statistics =36.38,  $P < 0.001$ )

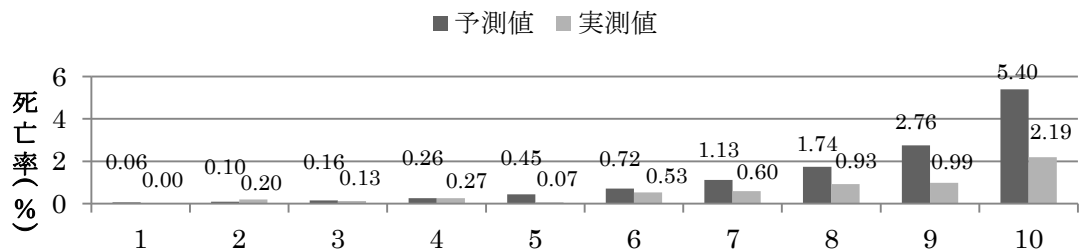


図2 (a) 脳卒中死の予測値の10分位毎の予測値と実測値の平均【男性】 ( $\chi^2$  statistics =65.87,  $P < 0.001$ )

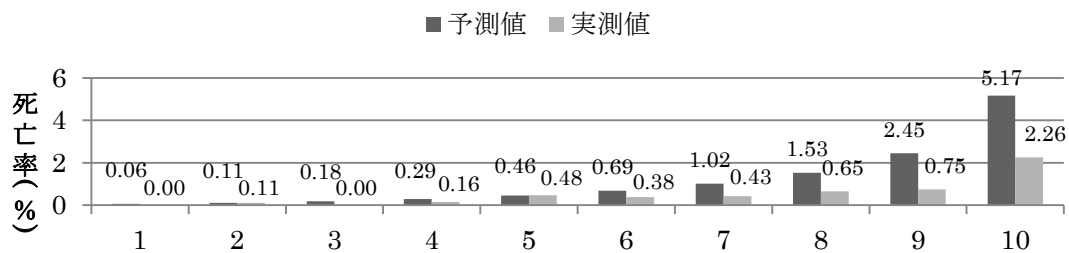


図 2 (b) 脳卒中死の予測値の 10 分位毎の予測値と実測値の平均【女性】( $\chi^2$  statistics =78.84,  $P < 0.001$ )

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)

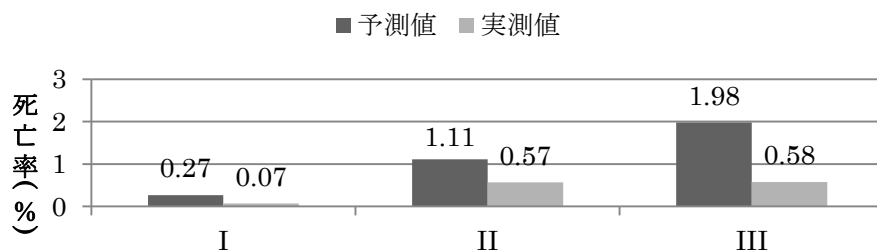


図 3 (a) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版の risk category 区分における予測値と実測値の平均【男性】( $\chi^2$  statistics =127.69,  $P < 0.001$ )

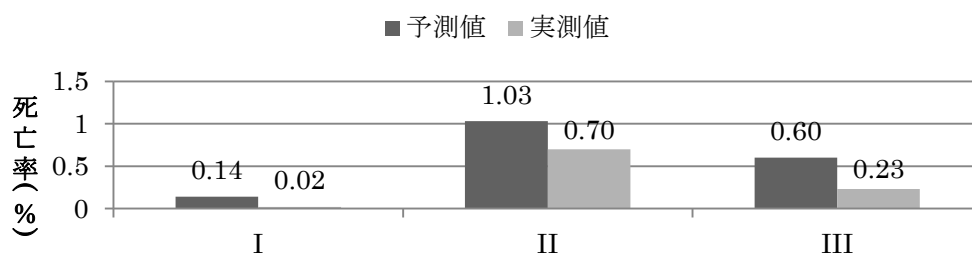


図 3 (b) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版の risk category 区分における予測値と実測値の平均【女性】( $\chi^2$  statistics =34.89,  $P < 0.001$ )

【考察】

本研究は、ND80 での冠動脈疾患・脳卒中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めない解析では、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<sup>2</sup>。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<sup>3,4</sup>。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<sup>5</sup>。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データより高い傾向にあり、現在の日本における死亡率を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. (7)

【題名】「糖尿病が心血管病死亡に及ぼす影響：EPOCH-JAPAN」

**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).**

Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T. *J Epidemiol*;27(3):123-29, 2017.

#### 【諸言】

糖尿病の有病率は世界的に増加しているが、特にアジアにおいて顕著な増加がみられる。欧米諸国の疫学研究によって、糖尿病は、心血管病の独立した危険因子で、そのリスクを約 2 倍上昇させることが示されている。人口の高齢化は、これら糖尿病の影響を増大させる大きな要因と考えられるが、これまでの議論の中心は中高年で、高齢者におけるエビデンスは不足している。いくつかのメタ解析では、高齢者における糖尿病が心血管病に与える影響は、中高年と比較して緩やかであると報告されている。しかしながら、この年齢階級による糖尿病と心血管病の関係の違いは、医療レベルや病院へのアクセス、年齢構成、平均余命などによって影響を受けると考えられる。そこで本研究では、寿命が長く医療水準の高いわが国において、既存コホートの統合研究である EPOCH-JAPAN 研究のデータを用いて、一般住民における糖尿病が心血管病死亡に与える影響を年齢階級別に検討した。

#### 【対象と方法】

EPOCH-JAPAN 研究は、わが国の 1000 人以上を対象に約 10 年間の追跡した地域・職域コホート研究のメタ解析である。各コホートから個人レベルのデータが EPOCH-JAPAN 研究の中央事務局に収集、統合された。EPOCH-JAPAN 研究に登録された全 13 コホートのうち、死因の情報のない 3 コホート、糖尿病の有無を定義できない 2 コホートを除いた 8 コホートが本研究に組み込まれた。これらの 40 歳から 90 歳の参加者 53,629 人から、心血管病の既発症者を除いた 38,854 人を最終解析対象集団とした。

糖尿病の定義は、WHO の基準に従って、空腹時血糖 126mg/dl 以上、随時血糖 200mg/dl 以上、もしくは糖尿病治療中の者とした。血圧は、全てのコホートにおいて自動血圧計を用いて測定された。2 回以上測定されている場合は、それらの平均値を解析に用いた。BMI は、体重 (kg) を身長<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) で除して算出した。血清総コレステロールの値は 5 つのコホート研究で標準化された。喫煙、飲酒は問診時現在の習慣の有無で分類した。

全ての死亡者に対して、主要な原死因を特定し、国際疾病分類 (ICD 分類) 第 9 版もしくは第 10 版に則って分類した。心血管病のサブタイプについては、各コホートで利用可能な情報をもとに、冠動脈疾患、脳卒中、その他に分類した。多くのコホートでは、死亡診断書の情報あるいは総務省の許可のもと人口動態統計の情報を用いた。一部のコホートでは、剖検所見、臨床情報、健診結果や質問紙の情報を用いた。心血管病および亜分類に関する ICD 分類のコードは以下のように定義した：心血管病：ICD19 390-459、ICD10 I00-I99、冠動脈疾患：ICD9 410-414、ICD10 I20-I25、脳卒中：ICD9 430-438、ICD10 I60-I69。

統計解析には、Statistical Analysis Software (SAS) version 9.13 (SAS institute, Cary NC) を用いた。糖尿病が心血管病死亡に与える影響を、コックス比例ハザードモデルを用いてコホートごとに算出し、Cochran Q テストと  $I^2$  統計量を用いてコホート間の異質性を評価した。通常  $I^2$  統計量が 50%以上ある場合に異質性が高いと判断されるが、本研究における異質性は十分に小さく、固定効果メタ解析と同等の解析手法である層化コックス回帰モデルで、糖尿病が心血管病死亡に与える影響をハザード比と 95%信頼区間で評価した。その際、各コホートをあらゆる変数を層化因子として用い、コホート全体の統合されたリスクを推定した。10 歳刻みの年齢階級別に糖尿病が心血管病死亡の与える影響を、相対危険と絶対リスク差を用いて評価した。また、糖尿病の有無と年齢階級の変数の交互作用項を用いて、年齢階級の上昇とともに相対危険が上昇/減少するかどうかを検定した。

#### 【結果】

本研究の解析対象者 38,854 人の臨床背景は、平均年齢 58 歳、男性 43.9%、糖尿病 4.8%であった。これらの対象者を平均 10.3 年間追跡し、4,542 人の死亡を認めた。このうち心血管病死亡は 1,376 人、冠動脈疾患死亡 268 人、脳卒中死亡 621 人であった。

表 1 に示すように、糖尿病の性年齢調整後の心血管病死亡のハザード比 (95%信頼区間) は 1.66(1.40, 1.98)と有意に高かった。サブタイプ別に見ると、性年齢調整後のハザード比は、冠動脈疾患死亡 2.21(1.54, 3.16)、脳卒中 1.47(1.12, 1.92)と有意に高かった。また、糖尿病は総死亡のリスクも有意に上昇させた (ハザード比 (95%信頼区間) : 1.38 (1.24, 1.52))。これらの関係は、心血管病の危険因子で多変量調整しても変わらなかった。糖尿病がこれらの死亡のリスクに与える影響は、男性においても女性においても概ね同等であったが (異質性  $P>0.05$ )、冠動脈疾患死亡については、男性よりも女性においてハザード比が有意に大きかった (異質性  $P<0.05$ )。

次に、年齢階級別に糖尿病が心血管病死亡に与える相対リスクを、性調整して推定したところ (図 1)、糖尿病の心血管病死亡に対するハザード比は、40 代 1.70、50 代 2.02、60 代 2.06、70 代 1.38、80 代 1.72 で、年齢階級間の違いは有意ではなかった (異質性  $P=0.18$ )。一方、糖尿病によって上昇する心血管病死亡の発症率の差、すなわち絶対リスク差は、年齢階級の上昇とともに高まった。

#### 【結語】

本統合研究の結果から、糖尿病は心血管病死亡の有意な危険因子で、タイプ別に見ると、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡の両方のリスク上昇と有意な関係が見られた。糖尿病と心血管病死亡の関係は年齢階級間で同等であった。一方、糖尿病による絶対リスクの上昇は、中高年者よりも高齢者で高く、高齢者における心血管病リスクの高さが伺える。心血管病死亡のリスクを減らすためには、糖尿病のマネジメントは中高年者のみならず高齢者においても必要である。高齢者は、併存疾患が多い、低栄養や低血糖のリスクが高いなど糖尿病のマネジメントにおいて注意すべき点が多いが、きめ細かいマネジメントによって QOL や余命を改善することが可能であると考えられる。

表 1 糖尿病が心血管病死亡のリスクに与える影響

|              | イベント数<br>/対象者数   | 性年齢調整                  |       | 多変量調整                            |                        |       |                                    |
|--------------|------------------|------------------------|-------|----------------------------------|------------------------|-------|------------------------------------|
|              |                  | ハザード比<br>(95%信頼<br>区間) | P 値   | I <sup>2</sup> 値<br>(異質性<br>の P) | ハザード比<br>(95%信頼<br>区間) | P 値   | I <sup>2</sup> 値<br>(異質性<br>の P 値) |
| <b>男女込み</b>  |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| <b>心血管病</b>  |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 1,227<br>/36,987 | 1.00<br>(基準)           |       | 0%<br>(0.52)                     | 1.00<br>(基準)           |       | 33.6%<br>(0.17)                    |
| 糖尿病 (+)      | 149<br>/1,867    | 1.66<br>(1.40, 1.98)   | <0.01 |                                  | 1.62<br>(1.35, 1.94)   | <0.01 |                                    |
| <b>冠動脈疾患</b> |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 233<br>/36,987   | 1.00<br>(基準)           |       | 0%<br>(0.67)                     | 1.00 (基準)              |       | 0%<br>(0.93)                       |
| 糖尿病 (+)      | 35/1,867         | 2.21<br>(1.54, 3.16)   | <0.01 |                                  | 2.13 (1.47,<br>3.09)   | <0.01 |                                    |
| <b>脳卒中</b>   |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 561<br>/36,987   | 1.00<br>(基準)           |       | 0%<br>(0.41)                     | 1.00 (基準)              |       | 44.9%<br>(0.12)                    |
| 糖尿病 (+)      | 60<br>/1,867     | 1.47<br>(1.12, 1.92)   | <0.01 |                                  | 1.40 (1.05,<br>1.85)   | <0.01 |                                    |
| <b>総死亡</b>   |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 4,114<br>/36,987 | 1.00<br>(基準)           |       | 26.9%<br>(0.21)                  | 1.00 (基準)              |       | 28.7%<br>(0.20)                    |
| 糖尿病 (+)      | 428<br>/1,867    | 1.38<br>(1.24, 1.52)   | <0.01 |                                  | 1.39 (1.25,<br>1.55)   | <0.01 |                                    |
| <b>男性</b>    |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| <b>心血管病</b>  |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 620<br>/16,072   | 1.00<br>(基準)           |       | 0%<br>(0.91)                     | 1.00 (基準)              |       | 0%<br>(0.62)                       |
| 糖尿病 (+)      | 79<br>/966       | 1.60<br>(1.26, 2.02)   | <0.01 |                                  | 1.41 (1.10,<br>1.82)   | <0.01 |                                    |
| <b>冠動脈疾患</b> |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 135<br>/16,072   | 1.00<br>(基準)           |       | 58.1%<br>(0.049)                 | 1.00 (基準)              |       | 33.8%<br>(0.20)                    |
| 糖尿病 (+)      | 16<br>/966       | 1.61<br>(0.95, 2.70)   | 0.08  |                                  | 1.42 (0.81,<br>2.48)   | 0.22  |                                    |
| <b>脳卒中</b>   |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 278<br>/16,072   | 1.00<br>(基準)           |       | 28.5%<br>(0.23)                  | 1.00 (基準)              |       | 53.8%<br>(0.07)                    |
| 糖尿病 (+)      | 36<br>/966       | 1.58<br>(1.12, 2.25)   | 0.01  |                                  | 1.33 (0.92,<br>1.94)   | 0.13  |                                    |
| <b>総死亡</b>   |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 2,265<br>/16,072 | 1.00<br>(基準)           |       | 0%<br>(0.89)                     | 1.00 (基準)              |       | 0%<br>(0.93)                       |
| 糖尿病 (+)      | 246<br>/966      | 1.34<br>(1.17, 1.53)   | <0.01 |                                  | 1.32 (1.15,<br>1.52)   | <0.01 |                                    |
| <b>女性</b>    |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| <b>心血管病</b>  |                  |                        |       |                                  |                        |       |                                    |
| 糖尿病 (－)      | 607<br>/20,915   | 1.00<br>(基準)           |       | 0%<br>(0.49)                     | 1.00 (基準)              |       | 27.1%<br>(0.23)                    |
| 糖尿病 (+)      | 70<br>/901       | 1.77<br>(1.38, 2.28)   | <0.01 |                                  | 1.96 (1.51,<br>2.55)   | <0.01 |                                    |

| 冠動脈疾患   |                  |                      |       |        |                   |       |        |
|---------|------------------|----------------------|-------|--------|-------------------|-------|--------|
| 糖尿病 (-) | 98<br>/20,915    | 1.00<br>(基準)         |       | 0%     | 1.00 (基準)         |       | 0%     |
| 糖尿病 (+) | 19<br>/901       | 3.23<br>(1.96, 5.32) | <0.01 | (0.47) | 3.45 (2.08, 5.70) | <0.01 | (0.49) |
| 脳卒中     |                  |                      |       |        |                   |       |        |
| 糖尿病 (-) | 283<br>/20,915   | 1.00<br>(基準)         |       | 0%     | 1.00 (基準)         |       | 0%     |
| 糖尿病 (+) | 24<br>/901       | 1.35<br>(0.89, 2.05) | 0.16  | (0.93) | 1.48 (0.97, 2.28) | 0.07  | (0.97) |
| 総死亡     |                  |                      |       |        |                   |       |        |
| 糖尿病 (-) | 1,849<br>/20,915 | 1.00<br>(基準)         |       | 42.8%  | 1.00 (基準)         |       | 50.7%  |
| 糖尿病 (+) | 182<br>/901      | 1.44<br>(1.23, 1.68) | <0.01 | (0.11) | 1.53 (1.30, 1.80) | <0.01 | (0.06) |

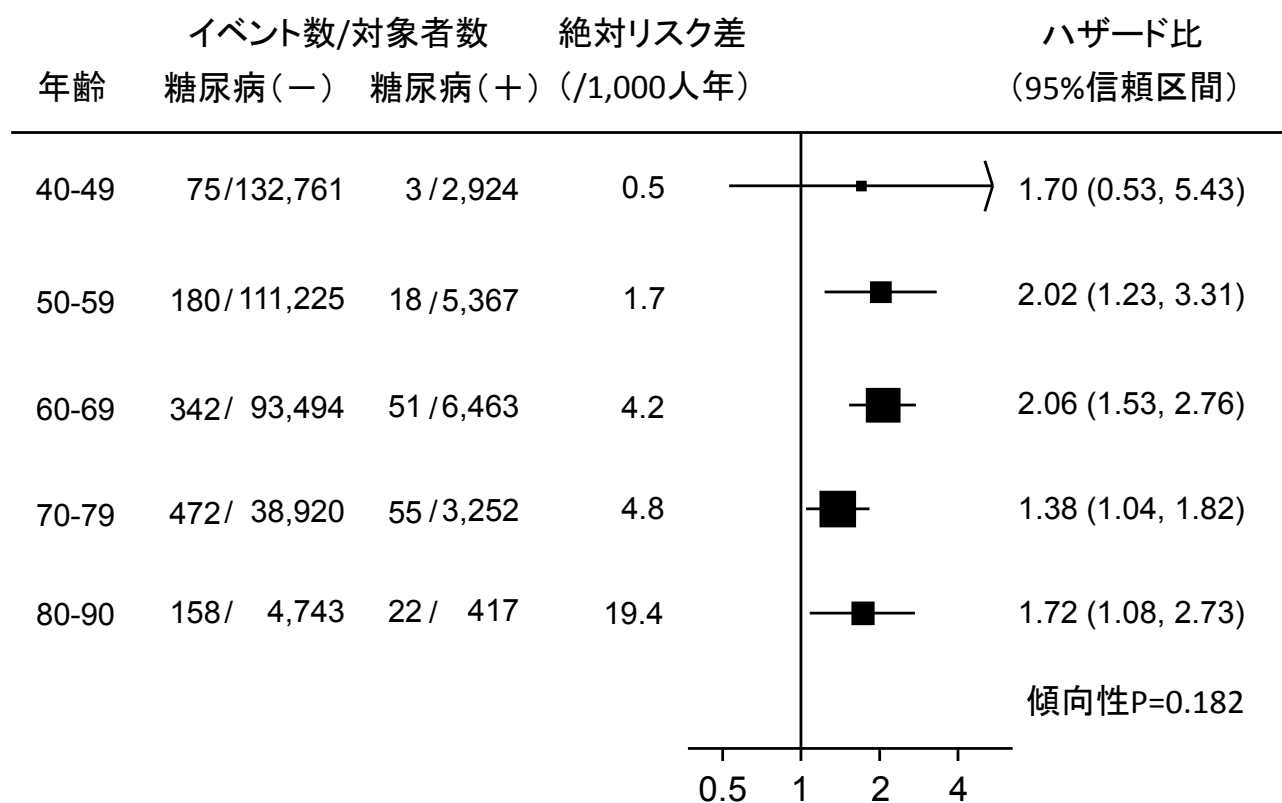


図1: 年齢階級別にみた糖尿病と心血管病死亡の相対危険及び絶対リスク差

### 3. (8)

#### 【公表論文要約】

日本人における Isolated low HDL-C と心血管死亡の関連についての pooled analysis  
(A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan)

平田 匠、杉山 大典、長澤 晋哉、村上 義孝、齋藤 重幸、岡山 明、磯 博康、  
入江 ふじこ、西連地 利己、宮本 恵宏、山田 美智子、石川 鎮清、三浦 克之、  
上島 弘嗣、岡村 智教、EPOCH-JAPAN 研究グループ

European Journal of Epidemiology 2016 (published online)

#### 【目的】

低 HDL-C 血症は冠動脈疾患の死亡リスクを増加させることが知られているが、一般的に低 HDL-C 血症は高 TG 血症など他の脂質代謝異常を合併しているため、低 HDL-C 血症が冠動脈疾患のリスク因子となりうるかを正確に判断するには、他の脂質代謝異常の影響を除外した上で冠動脈疾患の死亡リスクを検討する必要がある。アジア人が多数含まれる 37 コホート研究のメタ解析において、HDL-C 低値でかつ TC や TG が基準範囲内にある場合 (Isolated low HDL-C)、冠動脈疾患の死亡リスクを有意に高めることが報告されているが (Huxley RR, et al. Circulation 2011; 124: 2056-2064)、追跡期間が短いことに加え、日本人とは体格など循環器疾患に関するリスク因子の特性が異なると予想される集団が多く含まれているため、この結果を日本人にそのまま外挿することは難しいとされていた。そこで、私たちは国内の 9 コホート研究のメタ解析により、日本人における Isolated low HDL-C の冠動脈疾患死亡リスクについて検討した。

#### 【研究方法】

私たちは、死因データを有する EPOCH-JAPAN の対象者 (12 コホート、101,250 名) のうち、(1) 40 歳未満 (10,739 名) または 90 歳以上 (73 名)、(2) ベースライン調査時に心血管疾患を有する (7,162 名) または不明 (1,691 名)、(3) 脂質 (TC、TG、HDL-C) のデータが 1 つ以上欠測している (37,030 名)、(4) 共変量のいずれかが欠測している (3,349 名) 対象者を除外した、9 コホート、41,206 名 (男性 18,165 名、女性 23,041 名、平均年齢 58.1 歳) のデータを用いて pooled analysis を実施した。全対象者を脂質指標 (HDL-C、TG、TC) の値により以下の 3 群に分類した。

(1) Isolated low HDL-C 群 : HDL-C<40mg/dL (男性)、<50mg/dL (女性)、  
TG<150mg/dL、TC<240mg/dL

(2) Non-isolated low HDL-C 群 : HDL-C<40mg/dL (男性)、<50mg/dL (女性)、か  
つ TG $\geq$ 150mg/dL または TC $\geq$ 240mg/dL

(3) Normal HDL-C 群 : HDL-C $\geq$ 40mg/dL (男性)、 $\geq$ 50mg/dL (女性)

Normal HDL-C 群を Reference とした他群における冠動脈疾患・虚血性脳卒中・脳内出血・心血管疾患・動脈硬化性心血管疾患 (冠動脈疾患または虚血性脳卒中) の死亡リスク (ハザード比 (HR) および 95%信頼区間) につき、コホート層別化多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。なお、調整変数は、性別 (男女別解析では除く)・年齢・BMI・収縮期血圧・喫煙歴・飲酒歴とした。

## 【研究結果】

### A. 対象背景

(1) Isolated low HDL-C 群 : 6,389 名 (男性 1,682 名、女性 4,707 名)

年齢 58.6 歳、TC184.5mg/dL、TG102.7mg/dL、HDL-C40.6mg/dL (男性 34.8mg/dL、女性 42.5mg/dL)、BMI23.5kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧 129.3mmHg、現在喫煙 20.0%、現在飲酒 23.1%。追跡期間中に 41 名が冠動脈疾患、39 名が虚血性脳卒中、29 名が脳内出血、240 名が心血管疾患、80 名が動脈硬化性心血管疾患で死亡した。

(2) Non-isolated low HDL-C 群 : 6,621 名 (男性 2,374 名、女性 4,247 名)

年齢 59.4 歳、TC218.9mg/dL、TG202.7mg/dL、HDL-C37.9mg/dL (男性 33.6mg/dL、女性 40.2mg/dL)、BMI24.9kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧 134.4mmHg、現在喫煙 26.1%、現在飲酒 28.1%。追跡期間中に 77 名が冠動脈疾患、47 名が虚血性脳卒中、21 名が脳内出血、246 名が心血管疾患、124 名が動脈硬化性心血管疾患で死亡した。

(3) Normal HDL-C 群 : 28,196 名 (男性 14,109 名、女性 14,087 名)

年齢 57.7 歳、TC205.7mg/dL、TG93.8mg/dL、HDL-C58.8mg/dL (男性 54.9mg/dL、女性 62.6mg/dL)、BMI22.8kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧 130.7mmHg、現在喫煙 27.7%、現在飲酒 42.7%。追跡期間中に 237 名が冠動脈疾患、200 名が虚血性脳卒中、88 名が脳内出血、985 名が心血管疾患、437 名が動脈硬化性心血管疾患で死亡した。

### B. 低 HDL-C 血症の脳・心血管疾患に対する死亡リスク (図を参照)

(1) 冠動脈疾患死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群では有意な死亡リスクの増加を認めなかった (HR0.81、95%信頼区間 0.57-1.14) が、Non-isolated low HDL-C 群では Normal HDL-C 群と比較し冠動脈疾患の有意な死亡リスク増加を認めた (HR1.37、95%信頼区間 1.04-1.80)。また、女性のみの解析では、Isolated low HDL-C 群は冠動脈疾患の有意な死亡リスク減少を認めた (HR0.51、95%信頼区間 0.29-0.89)。

(2) 虚血性脳卒中死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、虚血性脳卒中の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR0.77、95%信頼区間 0.54-1.11)。同様に、Non-isolated low HDL-C 群も Normal HDL-C 群と比較し、虚血性脳卒中の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR0.90、95%信頼区間 0.64-1.26)。この結果

は男女別の解析においても同様であった。

### (3) 脳内出血死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、脳内出血の死亡リスクを有意に増加させており (HR1.62、95%信頼区間 1.04-2.53)、その結果は男性のみでの解析においても同様であった (HR2.00、95%信頼区間 1.04-3.83)。一方、Non-isolated low HDL-C 群では Normal HDL-C 群と比較し、脳内出血の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.16、95%信頼区間 0.70-1.92)。

### (4) 心血管疾患死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.04、95%信頼区間 0.90-1.21)。同様に、Non-isolated low HDL-C 群も Normal HDL-C 群と比較し、心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.01、95%信頼区間 0.87-1.17)。この結果は男女別の解析においても同様であった。

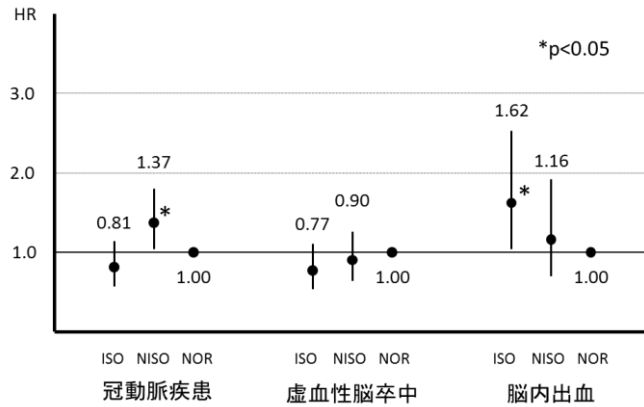
### (5) 動脈硬化性心血管疾患死亡

男女あわせた解析において、Isolated low HDL-C 群は Normal HDL-C 群と比較し、動脈硬化性心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR0.80、95%信頼区間 0.62-1.02)。しかし女性のみでの解析では、Isolated low HDL-C 群は動脈硬化性心血管疾患の有意な死亡リスク減少を認めた (HR0.57、95%信頼区間 0.39-0.83)。一方、Non-isolated low HDL-C 群では Normal HDL-C 群と比較し、動脈硬化性心血管疾患の有意な死亡リスク増加を認めなかった (HR1.15、95%信頼区間 0.93-1.42)。

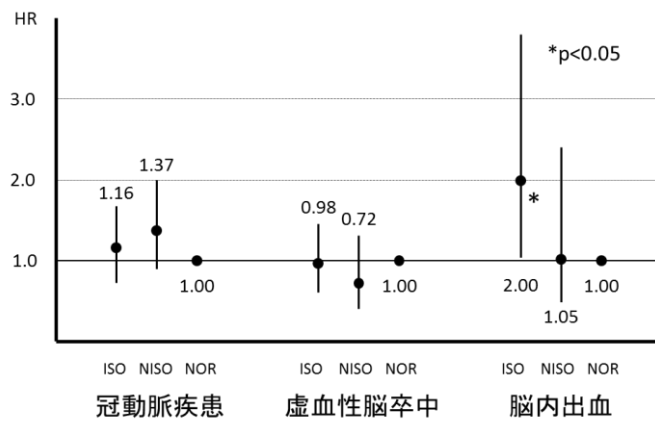
## 【結論】

国内の 9 コホート研究のメタ解析により、Isolated low HDL-C の冠動脈疾患に対する死亡リスクを検討した結果、これまでの報告とは異なり、Isolated low HDL-C は冠動脈疾患死亡の有意なリスク因子とはならず、ほかの脂質代謝異常を合併した場合でのみ冠動脈疾患死亡の有意なリスク因子となった。すなわち、日本人において低 HDL-C 血症単独では冠動脈疾患死のリスクとならず、これまで指摘されていた低 HDL-C 血症の冠動脈疾患死亡に対するリスクは TC を中心とした他の脂質代謝異常の影響により高く見積もられていた可能性が示唆された。

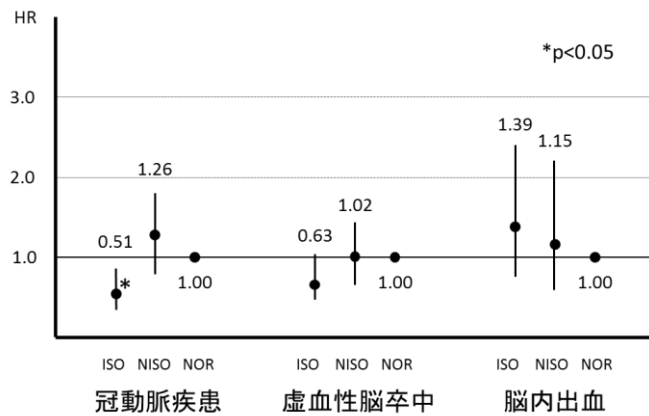
A. 男女計 (41,206 名)



B. 男性 (18,165 名)



C. 女性 (23,041 名)



図：HDL-C 群と冠動脈疾患・虚血性脳卒中・脳内出血による死亡の関連

ISO : Isolated low HDL-C 群、NISO : Non-isolated low HDL-C 群

NOR : Normal HDL-C 群 (Reference 群)

性別・年齢・BMI・収縮期血圧・喫煙歴・飲酒歴で調整、コホートにより層別化

(Hirata T, et al. Eur J Epidemiol 2016, published online より作図)