

Ⅱ. 総括研究報告書

平成 30 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括研究報告書

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等-一般-003）：2018年度総括報告

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 三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学 教授

要旨

市町村等では危険因子と循環器疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果は血圧など個々の危険因子の変化で評価している。しかし循環器疾患の発症には複数の危険因子が関与しているため、総合的な発症リスクを評価しないと地域の健康度を把握したことにはならない。個人についてはフラミンガムスコアのようなリスク評価ツール（リスクエンジン）で複数の危険因子から発症リスクを評価し、それにより治療方針を決定する仕組みが一部のガイドラインでも取り入れられているが、集団全体の患者数を予測するリスクエンジンはない。本研究は、健康日本 21（第二次）の目標設定に貢献したデータベース（17 コホートを先行研究から引き継いで拡充する。そしてこの 300 万人年のデータベースを用いて個人用だけでなく集団用のリスクエンジン（公衆衛生モデル）の開発を実施する。個人用の循環器疾患予測のためのリスクエンジンも開発するが、よく見られる今後 10 年間で予測する個人のリスクエンジンは絶対リスクが低い若年者の啓発に向いていないため、本研究では生涯リスク予測のモデルも開発する。集団予測モデルについては、本年は 1) EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの作成、2) 一般集団と EPOCH-JAPAN 集団の死亡率の比較、一般集団の死亡率予測に必要な修正係数の算出とそれを考慮したリスク予測モデルの作成を実施した。これによりコホートデータと厚生統計情報を融合し、個人のリスク予測モデルに地域・時代間差を組み込んだ、公衆衛生施策の基本となる地域（集団）のリスク評価が可能となった。一方、生涯リスクの算出は、高血圧、喫煙、糖尿病による循環器疾患の生涯リスクを検証し、高血圧については論文公表を行った。また脂質異常症による生涯リスクについて検討を開始した。次年度これらを組み合わせて生涯リスクの予測スコアを開発する予定である。また統合データベースを用いて、喫煙はどんな肥満度でも非喫煙者に比べて総死亡リスクが高いこと、極端に HDL コレステロールが高い場合は循環器疾患リスクが上昇することなどを公表した。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。個々のコホートの個別研究からも多くの論文が公表され、今年度は、統合研究と個別分担研究を含めると合計 52 本の論文が公表された。

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)

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 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康情報学 教授

A. 研究目的

危険因子への介入は循環器疾患を予防するためには有用である。しかし一般の市町村では危険因子と循環器疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果をみるのは困難である。また危険因子についても血圧など個々の危険因子の変化などで評価しているが、複数の危険因子の変化と発症の関連を総合的にみないと地域の健康度を把握したことになる。個人についてはフラミンガムスコアのようなリスク評価ツール(リスクエンジン)で複数の危険因子から発症リスクを評価し、それにより治療方針を決定する仕組みが一部のガ

イドラインでも取り入れられているが、集団全体の患者数等を予測するリスクエンジンはない。本研究では、初年度に健康日本21(第二次)の目標設定に貢献した20万人の15年追跡(約300万人年)のデータベース(17コホート)を先行研究から引き継いで、市町村等が保有する健診データ等を投入することで当該集団(市町村)に対する将来の循環器疾患発症者数等を予測するリスクエンジンを開発する。開発に際してはもともと存在する死亡率や危険因子の地域差も考慮するモデルとし、単なる予測ではなく現実的な目標設定に資するものとする。次年度以降は開発したリスクエンジ

ンを各コホートに戻して実測値と照らし合わせて再検証し、データベースの拡充を行った上で最終版のリスクエンジンを確定する。また引き続き個人の循環器疾患発症予測のリスクエンジンも作成する。既存の個人予測の絶対リスクが低い若年者の啓発に向いていないため、10年間のリスクだけでなく生涯リスクも予測できるようにする。米国では既に循環器疾患の生涯リスクのリスクエンジンがあるが、わが国では皆無である。生涯リスクの算出には他の死因で亡くなった時の競合リスクを考慮する必要があり、安定した統計モデル構築には大きなサンプルサイズを必要とされ、本研究での実施に妥当性がある。本研究で開発された集団のリスクエンジンは、市町村や保険者間の循環器疾患リスクの比較や保健事業の計画策定に用いることができ、健康日本21や特定健診実施計画の策定に有用である。また個人のリスクエンジンは関連学会のガイドラインにおける絶対リスクの評価に活用できる。さらに上記で求めた個人と集団のリスクエンジンをナショナルデータベース(NDB)と照合し、将来的にNDBで同様のリスクエンジンが作成可能かどうか検証する。なお、より詳細な分析を可能とするために、新規コホートの参画や各コホートで追跡調査を継続してデータベースの拡充も図る。

本研究の母体となった先行研究(統合コホート研究)は国際的には **Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN)** 研究として知られており、多くの論文公表実績があり、臨床のガイドラインにも多くの文献が引用されている。

B. 研究方法

本研究は質の高いコホート研究を長期間実施している多くのコホート研究の参画を得て、循環器疾患から見た集団全体の健康度を評価するリスクエンジンを開発する。同時に個人の循環器疾患リスクを予測するリスクエンジンも作成するが、こちらは若年者を含む幅広い年齢層の危険因子管理に対するモチベーションを高めるために生涯リスクに着目した開発を行う。そのため研究期間内に、1.既存データの個別解析、2.各コホートにおける追跡期間の延長、3.追跡期間延長データを用いたデータベースの拡充、4.データベースを用いた集団の循環器疾患発症・死亡予測モデルの開発、5.同じく既存データ、拡充データを用いた生涯リスクを含む個人の循環器疾患予測モデルの開発、6.開発したモデルによるナショナルデータベース(NDB)の検証、を順次行う。

研究代表者(岡村)は研究全体を統括し、市町村等の計画策定に必要なリスクエンジンについての仕様を検討して全体の方針を決める。データベースの管理は、先行研究に引き続き三浦が滋賀医科大学で行う。岡村、二宮、磯、大久保、玉腰、辻、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれのコホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等の意義についての検討を行う。村上、岡村は追加データ統合、リスクエンジンの開発を行う。岡山、上島は危険因子対策の市町村等への導入における妥当性を検証する。また三浦は「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」の委員、中山はNDBのオンサイトセンターがある京都大学に所属しており、NDBでの

検証を担当する。

本研究は以下に示す年次計画に沿って進めて行く。

平成 29 年度

先行研究のデータベースを用いて、集団間の危険因子レベル、循環器疾患（冠動脈疾患、脳卒中、心不全）発症率・死亡率、競合リスク（がん死亡など）、ベースライン調査年等を明らかにし、それぞれの情報を取り入れて集団全体の循環器疾患発症者数等を予測するモデルを作成する。この際、元々の死亡率のレベルを考慮したリスクエンジンとして現実とかけ離れた目標設定としないようにする。このリスクエンジンは各コホートで用いて実際の発症者数との差を検証する。さらに各コホートでの追跡調査の継続や新規コホートの支援を行いデータベース拡充の準備をする。また統合データを用いて公衆衛生上有益な新しいエビデンスを発信する。

平成 30 年度

拡大データベースを完成させ、これを用いてコホート間の死亡率等のばらつきも変量効果として組み込んで最終的な集団のリスク評価モデルを完成させる。また拡充されたデータを用いて個人のリスクエンジンを開発する。データベースの拡充により生涯リスクの算出についても安定的な統計モデルの構築が期待されるが、その前提として個々の危険因子別の生涯リスクを評価する。開発したリスクエンジンについてNDBでの検証が可能かを検討する。

平成 31 年度

個人の 10 年リスク、生涯リスクのリスクエンジンを完成させると同時に、個人に適用した場合の差異を外部集団で検討する。

また複数の市町村や保険者等で集団リスクエンジンの有用性について検証し、現場で使いやすいように改良して公表する。また動脈硬化学会、高血圧学会などの診療ガイドラインにおいて生涯リスクの活用を提案していく。

C. 研究結果

昨年開発した個人の 10 年リスクの妥当性の検証として、one cohort leave out 法による c-index、NRI (net reclassification improvement、純再分類改善度) と IDI (integrated discrimination improvement、統合識別改善度) を求めた。c-index は 0.6-0.8 の間にあり、欧州の SCORE モデルを EPOCH-JAPAN に適用した場合より高い傾向となった。NRI、IDI はともに SCORE (low risk 国ならびに high risk 国向けとも) に比べ改善する傾向が認められた。今後は外部の一般集団を用いた検証を行い最終的なモデルを確定させる。

一方、生涯リスクについては、個々の危険因子と生涯リスクの関連について国内の先行研究が極めて少ないことが明らかになったため、本研究において個々の危険因子の評価を行うこととした。まず本邦の循環器疾患への影響が最も大きい高血圧について検証した。13 コホート、10 万 7,737 人の（男性 42.4%、平均年齢 55.1 歳）を対象として、平均追跡期間 15.2 ± 5.3 年（155 万 9,136 人年）の間に、脳卒中で 1,922 人が死亡し、冠動脈疾患で 913 人が死亡した。アウトカム以外の死亡を競合リスクとして調整後、35 歳時点の脳卒中死亡および冠動脈疾患死亡の 10 年リスクは、

それぞれ1.9%以下および0.3%以下に過ぎなかった。一方、35歳時点の脳卒中死亡生涯リスク（男性/女性）は、至適血圧群で6.1%/4.8%、正常血圧群で5.7%/6.3%、正常高値血圧群で6.6%/6.0%、I度高血圧群で9.1%/7.9%、II度高血圧群で14.5%/10.3%、III度高血圧群で14.6%/14.3%であった。冠動脈疾患死亡の生涯リスクも、血圧の上昇とともに高値を示したが、脳卒中死亡よりも低かった（7.2%以下）。

また糖尿病と喫煙についてもベースラインに情報が含まれるコホートをを用いて解析した。その結果、35歳時点における循環器疾患の生涯リスクは、男性の糖尿病無しで20.9%、糖尿病有りで26.9%、女性の糖尿病無しで19.9%、糖尿病有りで23.04%であった。男女共に、糖尿病有で生涯リスクが高い傾向があった。一方、65歳時点における生涯リスクは、男性の糖尿病無しで20.5%、糖尿病有りで25.4%、女性の糖尿病無しで19.9%、糖尿病有りで23.9%であった。喫煙では、35歳時点における生涯リスクは、男性の非喫煙者で21.1%、過去煙者で18.1%、現在喫煙者で22.1%であった。女性の非喫煙者で17.7%、過去煙者で19.0%、現在喫煙者で26.1%であった。

集団のリスク評価については、まず本研究のデータベースを用い、循環器疾患死亡をはじめとするリスク予測モデルを作成するとともに、一般集団とEPOCH-JAPAN集団の死亡率の比較を行い、その予測修正に必要な係数の算出とリスク予測モデルを作成した。ここで開発するツールは、県や市町村などの地域間差、疾患死亡率の時代的変遷といった年間差を修正する乗数を含

んだモデルであり、人口動態統計とコホートデータとの比較から算出した係数に基づく修正を行った。このようにコホートデータと厚生統計情報の融合を行うことにより、リスク予測モデルに地域・時代間差を組み込んだ、公衆衛生施策の基本となる地域リスク評価が可能となった。この係数算出では、直接法を使用する際の比較指標であるCMFを利用した。これは間接法を使用する際の比較指標である

SMR(Standardized mortality ratio)に対応する方法であり、年齢調整指標の比較として適切であるといえる。次年度はこのモデルを元に、市町村や保険者の循環器疾患予防の評価や計画に利用可能なツールを開発する。

なお各リスクエンジンを実際の地域保健や臨床の現場で運用するまでにはモデルの慎重な吟味と検証が必要である。例えば必ずしも直線的ではない危険因子と循環器疾患の関連、高齢者集団の影響等はモデル構築後の予測能に大きな影響を及ぼす。そのため先行研究で統合研究として行っていた危険因子と循環器疾患の関連についての詳細な解析は引き続き必須と考えられ、2019年3月現在、表1のような役割分担で論文作成を進めている。今年度は、極端にHDLコレステロールが高い場合等の循環器疾患リスク、死亡率からみて至適なBMIの範囲、肥満、血清総コレステロール値と肝臓がん死亡の関連について論文を公表した。

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、今年度は、統合研究と個別分担研究を含めると合計52本の論

文が公表された。

D. 考察

今年度は3年の研究計画の2年目であり、ほぼ当初の目標通り研究が進捗した。本研究で目新しいのは集団のリスクを予測するリスクエンジンの開発であり、便宜的に公衆衛生モデルと呼んでいるものである。高血圧などの危険因子への介入は循環器疾患を予防するために有用である。しかし一般の市町村では危険因子と循環器疾患の関連を直接検証することができないため、予防対策の効果をみるのは困難である。また危険因子についても血圧など個々の危険因子の変化などで評価しているが、複数の危険因子の変化と発症の関連を総合的にみないと地域の健康度を把握したことになる。個人についてはフラミンガムスコアのようなリスクエンジンで複数の危険因子から発症リスクを評価し、それにより治療方針を決定する仕組みが一部のガイドラインでも取り入れられているが、集団全体の患者数等を予測するリスクエンジンはない。

本研究では、健康日本21（第二次）の目標設定に貢献したEPOCH JAPANデータベースを拡充した17コホートのデータを先行研究から引き継いでいる。そのため市町村等が保有する健診データ等を投入することで当該集団（市町村）に対する将来の循環器疾患発症者数等を予測するリスクエンジンを開発すれば、健康日本21の個別評価に非常に有用なものになると考えられた。開発に際してはもともと存在する死亡率や危険因子の地域差も考慮するモデルとし、現実的な目標設定に資するものとする必要があるが、コホートデータと人口動態

統計データを組み合わせることでこの課題を解決した。最終年度である次年度には開発したリスクエンジンを外部集団や各コホートに戻して実測値と照らし合わせて再検証し、最終的なリスクエンジンを確定させる。

また引き続き個人の循環器疾患のリスクエンジンの開発を進める。既存の個人リスクエンジンは絶対リスクが低い若年者の啓発に向いていないため、10年間のリスクだけでなく生涯リスクも予測できるようにするのが本研究のもう一つの特色である。米国では既に循環器疾患の生涯リスクのリスクエンジンがあるが、わが国では皆無である。生涯リスクの算出には他の死因で亡くなった時の競合リスクを考慮する必要があり、安定した統計モデル構築には大きなサンプルサイズが必要とされ、本研究での実施に妥当性がある。本年度は高血圧の生涯リスクについては論文公表すると同時に、糖尿病と喫煙による生涯リスク推定を行い、脂質異常症についても解析中である。この4つを組み合わせた生涯リスクモデルを開発するのが次年度の目標となる。

本研究で開発された集団のリスクエンジンは、市町村や保険者間の循環器疾患リスクの比較や保健事業の計画策定に用いることができ、健康日本21や特定健診実施計画の策定に有用である。また個人のリスクエンジンは関連学会のガイドラインにおける絶対リスクの評価に活用できる。さらに上記で求めた個人と集団のリスクエンジンをナショナルデータベース（NDB）と照合し、将来的にNDBで同様のリスクエンジンが作成可能かどうか検証する。なおより詳細な分析を可能とするために、新規コ

ホートの参画や各コホートで追跡調査を継続してデータベースの拡充も図っている。

E. 結論

本研究はアジア人単独としては最大規模の循環器コホートデータベースを用いて実施される。それぞれのコホートで長年にわたって質の高い疫学研究情報が蓄積されており、危険因子と発症・死亡等の関連を精緻に評価することが可能であり、わが国のリアルワールドを反映した集団および個人のリスクエンジンの開発が可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため統合解析研究で今年度中に EPOCH JAPAN 研究として公表された論文のみ示した。個別研究は研究分担者の報告に記載している。また全体の業績は報告巻末にリストとしてまとめた。学会発表は研究代表者が発表したものだけ示す。

(発表論文)

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Ohnishi H, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level: EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). *Hypertension* 2019 ;

73: 52-59.

2. Ukawa S, Tamakoshi A, Murakami Y, Kiyohara Y, Yamada M, Nagai M, Satoh A, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Analysis of the Associations between Body Mass Index, Total Cholesterol, and Liver Cancer-related Mortality in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19: 2089-2095.

3. Hozawa A, Hirata T, Yatsuya H, Murakami Y, Kuriyama S, Tsuji I, Sugiyama D, Satoh A, Tanaka-Mizuno S, Miura K, Ueshima H, Okamura T. Association between body mass index and all-cause death in Japanese population: pooled individual participant data analysis of 13 cohort studies. *J Epidemiol*. 2018 Nov 3. doi: 10.2188/jea.JE20180124. [Epub ahead of print]

(学会発表)

多数のため研究代表者が登壇したシンポジウム等のみ示した。

1. 岡村智教. JAS 50 Future Perspectives 「ガイドライン 2017 の総括と次期改定へ向けた提言」：一次予防における包括的リスク評価の今後.第 50 回日本動脈硬化学会学術総会、京都、2018

2. 岡村智教. シンポジウム：統合研究とイノベーションの現況と展望」：EPOCH-JAPAN 研究：健康日本 21 や診療ガイドラインへのエビデンス提供を目指した共同プロジェクト. 出生コホート研究連携ワークショップ、東京、2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1: 統合研究課題担当者および論文作成状況一覧(2019年3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
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、杉山大典、大西
2. 生涯リスク(喫煙)	○玉腰、坂田、中川、三浦	今井由希子、佐田みずき、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
1a. 生涯リスク(高血圧+脂質異常症)	○大久保、山田、斎藤、坂田、入江、西連地、石川、木山、岡山	佐藤倫広、浅山、杉山大典
1b. 生涯リスク(高血圧+糖尿病)	○斎藤、二宮、宮本、大西、磯、三浦、玉腰、山田、木山、石川	今井由希子、平田匠
4. 個人のリスクチャート(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、實澤篤、李媛英、白川透
5. 集団のリスク: 地域を考慮したリスクチャート	○辻、村上、大久保、實澤	浅山
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、東山
7. TGとNon-HDLの交互作用の検討	○岡村、宮本、石川、木山、大塚	平田匠、平田あや、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. 性別、年代別のCKDのCVDへの寄与	○二宮、清原、山田	平川、平田匠
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
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、有馬	佐藤敦、田中佐智子、藤吉朗
12. 肝機能検査(GOT、GPT、γ-GTP)の組み合わせとCVD	○磯、八谷	崔仁哲、李媛英、杉山大典、小久保喜弘
13. 高HDLコレステロール血症とCVD	○岡村、磯、三浦、玉腰、山田、木山、石川	平田あや、渡邊至、小谷和彦
14. BMと死亡率(至適BMIの探索)	○辻、村上、八谷、實澤	平田匠

平成 30 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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等-一般-003）：2018 年度分担報告書

2. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースによる集団における循環器疾患死亡リスク予測モデルの開発

研究分担者	村上義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	教授
研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	教授
研究分担者	上島弘嗣	滋賀医科大学アジア疫学研究センター	特任教授
研究代表者	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

都道府県や市町村などの地域集団を対象とし、当該地域の危険因子情報（年齢、収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病）を統計モデルに代入し、10年後の循環器疾患死亡率を予測するリスク評価ツールを開発した。また一般集団とEPOCH-JAPAN集団の死亡率の比較を行い、一般集団への適用に必要な修正係数の算出と修正リスク予測モデルを作成した。

A. 研究目的

EPOCH-JAPAN は主に循環器コホートを中心に構成された大規模コホート統合研究プロジェクトであり、これまで多数の統合解析を進め多くの知見を公表してきた。本年は 1) EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの作成と 2) 一般集団と EPOCH-JAPAN 集団の死亡率の比較、3) 一般集団の死亡率予測に必要な修正係数の算出とリスク予測モデルの作成の 3 つの課題を行ったので、報告する。

B. 研究方法

(1) EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの作成

EPOCH-JAPAN を構成するコホートは開始年次が様々であり、コホート集団における死亡率が異なる。このため今回コホート開始年を 1990 年代以降のコホート研究

に限定し、1990 年以前に開始した端野・壮警研究と NIPPON DATA80、職域コホートの YKK を外したもとの、コホートを年代別に 3 つのグループに分け、リスク予測モデルを検討した。3 つのグループは以下に示す。

グループ 1；1990 年前後に開始

大迫、小矢部、吹田、放影研、久山、JACC、NIPPON DATA90（小矢部と JACC には糖尿病の変数がないため除外）

グループ 2；1995 年前後に開始

大崎、大阪、JMS

グループ 3；2000 年以降に開始

愛知県職域、岩手県北

上記のグループ 1 とグループ 2 を対象に、循環器疾患の死亡予測モデルを作成した。はじめにグループ 1、グループ 2 の各々に Cox モデルを当てはめ、死亡予測モデルに投入する危険因子のハザード比を算出した。

次に 2 グループ間のハザード比を比較し、統計的に併合した。検討したエンドポイント（死亡）は全循環器疾患（以下 CVD）、脳卒中、CHD とした。

（2）一般集団と EPOCH-JAPAN 集団の死亡率の比較

（1）により作成した死亡予測モデルは、1990 年から 2005 年に追跡された過去のコホート研究の集団に基づいている。これらの対象集団は研究参加を希望した地域健常者であり、日本人の一般集団とは異なる。今回、コホート研究データの死亡率を一般集団データ（人口動態統計）と比較、死亡予測モデルを較正する方法を開発した。

始めに（1）で使用したコホートデータを用い、1999 年から 2001 年の各疾患の性・年齢階級別死亡率を算定、人口動態統計の性・年齢階級別死亡率と比較した。対象となるコホート研究は大迫、吹田、放影研、久山、NIPPON DATA90、大崎、大阪、JMS の 8 コホートである。次に上記コホート研究の年齢階級別死亡率を算定した。算定に際しては、1999 年から 2001 年の性・年齢別死亡数を分子、当該期間の観察人年を分母とした。コホート調整死亡率の算出には、コホートをダミー変数としたポワソン回帰モデルを使用した。最後に EPOCH-JAPAN の性・年齢階級別死亡率と人口動態統計(2000 年)の比較を直接法により実施した。直接法に用いた標準人口は 2000 年人口を用い、両集団を標準化したもとで、両者の比(Comparative mortality figures(CMF); Breslow and Day 1987)を計算した。

（3）一般集団の死亡率予測に必要な修正係数の算出とリスク予測モデル

（2）では過去の研究対象集団により作成したリスク予測モデルの死亡率の妥当性について検討した。現在の状況下での一般集

団におけるリスク予測モデルを考えるとき、わが国では死亡率は年々減少傾向であることから、過去のコホート研究に基づいた死亡予測モデルでは、死亡率にはバイアスがかかる可能性がある。このため本研究では、人口動態統計を用い、現在の一般集団の死亡率をコホートデータより作成したリスク予測モデルで推定する方法を提案する。

始めに（1）で使用したコホートデータを用い、1999 年から 2001 年の各疾患の性・年齢階級別死亡率を算定し、2015 年の人口動態統計の性・年齢階級別死亡率と比較した。対象となるコホート研究は検討 2 と同様の 8 コホートである。次に年齢階級別死亡率を 1999 年から 2001 年のコホート調整死亡率として算定した。最後に EPOCH-JAPAN の性・年齢階級別死亡率と人口動態統計(2015 年)の比較を直接法で実施した。直接法に用いた標準人口は 2015 年人口を用い、両集団を標準化したもとで、両者の比(Comparative mortality figures; CMF)を計算した。

（倫理面への配慮）

本研究では匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関する問題は生じない。「人を対象とした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）EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの作成

図 1 に男性 CVD を例として、グループ併合後のパラメータ値（ハザード比）、集団平均値、リスク予測モデルを説明したも

のを示す。今回作成した死亡予測モデルは、Coxモデルにより算出されたパラメータ値およびベースライン生存関数を用い求められる。なお、各変数はセンタリングしたもとでモデルに投入されるが、その際に用いる集団平均値は2グループの加重平均を用いた。モデルに投入した要因は年齢、収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況とコホート（ダミー変数で投入）である。

表1にCVD、脳卒中、CHDについての予測モデルに使用する男女別のパラメータ値とベースライン生存関数を示した。また表2に死亡予測モデルのセンタリングに必要な集団平均値を男女別に示した。

(2) 一般集団と EPOCH-JAPAN 集団の死亡率の比較

表3にCVDに対するEPOCH-JAPANのコホート調整死亡率(1999-2001年)と日本人集団の死亡率(2000年人口動態統計)との比を示す。上記のCMFが示すように、2000年におけるEPOCH-JAPAN集団の死亡率は日本人集団に比べて男性で84.8%、女性で89.1%であり、検討1の死亡予測モデルを用いると、2000年時点の予測では、若干の過小評価となる。

このバイアスを修正したCVD男性における10年間のCVD死亡予測確率を示す予測モデルは、以下のように示される。

$$\hat{p} = \frac{1 - 0.9841^Z}{0.848}$$

なおここで示すZは図1のとおりである。表4に脳卒中、CHDの死亡予測モデル修正に使用する男女別のCMFを示した。

(3) 一般集団の死亡率予測に必要な修正係数の算出とリスク予測モデル

表5にCVDに対するEPOCH-JAPANのコホート調整死亡率(1999-2001年)と日本人集団の死亡率(2015年人口動態統計)との比を示す。

上記のCMFが示すように、2015年におけるEPOCH-JAPAN集団の死亡率は日本人集団に比べて男性で135.2%、女性で181.8%であり、検討1の死亡予測モデルを用いると、2015年時点の予測では過大評価となる。このバイアスを修正した2015年CVD男性における10年間のCVD死亡予測確率を示す予測モデルは、以下のように示される。

$$\hat{p} = \frac{1 - 0.9841^Z}{1.352}$$

なおここで示すZは図1のとおりである。表6に脳卒中、CHDの死亡予測モデル修正に使用する男女別のCMFを示した。

D. 考察

今回、EPOCH-JAPAN循環器データベースを用い、CVD死亡をはじめとするリスク予測モデルを作成するとともに、一般集団とEPOCH-JAPAN集団の死亡率の比較を行い、その予測修正に必要な係数の算出とリスク予測モデルを作成した。提案するツールは、県や市町村などの地域間差、疾患の時代的変遷といった年間差を修正する乗数を含んだモデルであり、人口動態統計とコホートデータとの比較から算出した係数に基づく修正を行っている。このようにコホートデータと厚生統計情報の融合を行うことにより、リスク予測モデルに地域・時代間差を組み込んだ、公衆衛生施策の基本となる地域リスク評価が可能となった。この係数算出では、直接法を使用する際の比較指標であるCMFを利用した。これは間接法を使用する際の比較指標であるSMR(Standardized mortality ratio)に対応

する方法であり、年齢調整指標の比較として適切であるといえる。

多数のコホート研究をコホート開始年でグループ化し、各々で統計モデルを作成した後、統合するアプローチについては、年齢、収縮期血圧、総コレステロールではハザード比も同等であることから問題がない一方、糖尿病の有無、喫煙状況では、ハザード比に違いがみられた。今回は異質性が大きな問題ではないことから、そのまま統合した。その他、今回作成したリスク予測モデルについてモデルの妥当性の検討が必要である。これらの検討については、次年度の課題として実施する予定である。

E. 結論

EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用い、CVD 死亡などのリスク予測モデルを作成するとともに、一般集団と EPOCH-JAPAN 集団の死亡率の比較を行い、その予測修正に必要な係数の算出とリスク予測モデルを作成した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

村上義孝. EPOCH-JAPAN. 腎と透析 2018;85(2):176-182.

2. 学会発表

村上義孝, 三浦克之, 上島弘嗣, 岡村智教, EPOCH-JAPAN 研究グループ. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いた、地域を考慮したリスクチャート開発の基礎的検討. 第 54 回日本循環器病予防学会学術集会 (札幌). 2018.

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

図1 リスク予測モデルの例（男性；エンドポイントはCVD）

Cox モデルにより算出されたパラメータ値およびベースライン生存関数を用いると、10年以内の CVD 死亡確率 \hat{p} は以下の式により求められる。なお各変数のセンタリング（中心化：centering）に用いた集団平均は 2 グループの加重平均を用いた。

$$\hat{p} = 1 - S(t, \bar{x})^Z$$

$S(t, \bar{x})$ はベースライン生存関数、ここで Z は以下のとおりである。

$$z = \exp(\beta_1(\text{age} - \text{mean}(\text{age})) + \beta_2(\text{sbp} - \text{mean}(\text{sbp})) - \beta_3(\text{tchol} - \text{mean}(\text{tchol})) + \beta_4(\text{dm} - \text{mean}(\text{dm})) + \beta_5(\text{quit} - \text{mean}(\text{quit})) + \beta_6(\text{smk} - \text{mean}(\text{smk})))$$

上記変数の説明（全てベースライン時の値）；

年齢:age、収縮期血圧:sbp、総コレステロール:tchol、糖尿病の有無:dm、喫煙状況:（禁煙:quit、現在喫煙:smk）

これより男性 CVD 死亡の 10 年間の予測確率は以下のように示される。

$$p = 1 - 0.9841^Z$$

ここでベースライン生存関数は 0.9821 であり、 Z は以下のように示される。

$$z = \exp(0.111 \times (\text{age} - 57.52) + 0.010 \times (\text{sbp} - 133.39) - 0.001 \times (\text{tchol} - 195.15) + 0.420 \times (\text{dm} - 0.07) + 0.053 \times (\text{quit} - 0.28) + 0.426 \times (\text{smk} - 0.51))$$

本研究で用いた Cox モデルの回帰パラメータと集団平均値は以下のとおりである。

CVD男性		パラメータ	ハザード比	集団平均値
年齢	(歳)	0.111	(1.12)	57.52
収縮期血圧(mmHg)		0.010	(1.01)	133.39
総コレステロール(mg/dl)		0.001	(1.00)	195.15
糖尿病	(あり/なし)	0.420	(1.52)	0.07
喫煙	禁煙	0.053	(1.05)	0.28
	現在喫煙	0.426	(1.53)	0.51

表1 CVD、脳卒中、CHD の死亡リスク予測モデルに使用する、回帰パラメータ値とベースライン生存関数

			男性		女性	
			パラメータ	ハザード比	パラメータ	ハザード比
CVD	年齢	(歳)	0.111	(1.12)	0.138	(1.15)
		収縮期血圧(mmHg)	0.010	(1.01)	0.009	(1.01)
		総コレステロール(mg/dl)	0.001	(1.00)	-0.001	(1.00)
		糖尿病 (あり/なし)	0.420	(1.52)	0.574	(1.78)
		喫煙 禁煙	0.053	(1.05)	0.130	(1.14)
		現在喫煙	0.426	(1.53)	0.435	(1.55)
		ベースライン生存関数(10年間)	0.9841	—	0.9948	—
脳卒中	年齢	(歳)	0.113	(1.12)	0.123	(1.13)
		収縮期血圧(mmHg)	0.014	(1.01)	0.008	(1.01)
		総コレステロール(mg/dl)	-0.001	(1.00)	-0.004	(1.00)
		糖尿病 (あり/なし)	0.409	(1.50)	0.266	(1.30)
		喫煙 禁煙	-0.031	(0.97)	0.022	(1.02)
		現在喫煙	0.299	(1.35)	0.125	(1.13)
		ベースライン生存関数(10年間)	0.9941	—	0.9968	—
CHD	年齢	(歳)	0.108	(1.11)	0.140	(1.15)
		収縮期血圧(mmHg)	0.011	(1.01)	0.014	(1.01)
		総コレステロール(mg/dl)	0.005	(1.01)	0.002	(1.00)
		糖尿病 (あり/なし)	0.581	(1.79)	0.904	(2.47)
		喫煙 禁煙	-0.124	(0.88)	0.381	(1.46)
		現在喫煙	0.450	(1.57)	0.430	(1.54)
		ベースライン生存関数(10年間)	0.9955	—	0.9991	—

表2 死亡予測モデルのセンタリングに必要な集団平均値

集団平均値		男性	女性
年齢	(歳)	57.52	56.95
	収縮期血圧(mmHg)	133.39	130.61
	総コレステロール(mg/dl)	195.15	208.72
	糖尿病 (あり/なし)	0.07	0.05
喫煙	禁煙	0.28	0.03
	現在喫煙	0.51	0.08

表3 EPOCH-JAPANのコホート調整死亡率(1999-2001年)と日本人集団の死亡率(2000年人口動態統計)との比(CVD)

CVD 年齢階級	男性			女性		
	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2000年)	人口 (2000年)	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2000年)	人口 (2000年)
40-49	0.0007	0.0003	8,391,943	0.0000	0.0001	8,324,284
50-59	0.0014	0.0009	9,500,277	0.0002	0.0003	9,675,885
60-69	0.0023	0.0024	7,106,809	0.0008	0.0009	7,734,963
70-79	0.0064	0.0080	4,296,092	0.0038	0.0033	5,755,084
80-89	0.0205	0.0325	1,392,351	0.0151	0.0182	2,754,661
CMF(%)	84.8			89.1		

表4 EPOCH-JAPANのコホート調整死亡率(1999-2001年)と日本人集団の死亡率(2000年人口動態統計)との比(脳卒中、CHD)

脳卒中 年齢階級	男性			女性		
	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2000年)	人口 (2000年)	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2000年)	人口 (2000年)
40-49	0.0003	0.0001	8,391,943	0.0000	0.0001	8,324,284
50-59	0.0006	0.0004	9,500,277	0.0001	0.0002	9,675,885
60-69	0.0008	0.0010	7,106,809	0.0005	0.0004	7,734,963
70-79	0.0027	0.0034	4,296,092	0.0017	0.0015	5,755,084
80-89	0.0094	0.0151	1,392,351	0.0057	0.0082	2,754,661
CMF(%)	82.5			82.4		

CHD 年齢階級	男性			女性		
	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2000年)	人口 (2000年)	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2000年)	人口 (2000年)
40-49	0.0003	0.0001	8,391,943	0.0000	0.0000	8,324,284
50-59	0.0001	0.0002	9,500,277	0.0000	0.0000	9,675,885
60-69	0.0008	0.0005	7,106,809	0.0001	0.0001	7,734,963
70-79	0.0014	0.0016	4,296,092	0.0006	0.0006	5,755,084
80-89	0.0034	0.0053	1,392,351	0.0020	0.0028	2,754,661
CMF(%)	98.2			77.5		

表 5 EPOCH-JAPAN のコホート調整死亡率（1999-2001 年）と日本人集団の死亡率（2015 年人口動態統計）との比（CVD）

CVD 年齢階級	男性			女性		
	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2015年)	人口 (2015年)	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2015年)	人口 (2015年)
40-49	0.0007	0.0002	9,410,035	0.0000	0.0001	9,202,925
50-59	0.0014	0.0008	7,813,314	0.0002	0.0003	7,811,819
60-69	0.0023	0.0015	8,932,917	0.0008	0.0004	9,378,669
70-79	0.0064	0.0047	6,441,700	0.0038	0.0018	7,698,350
80-89	0.0205	0.0174	3,083,140	0.0151	0.0084	5,099,369
CMF(%)	135.2			181.8		

表 6 EPOCH-JAPAN のコホート調整死亡率（1999-2001 年）と日本人集団の死亡率（2015 年人口動態統計）との比（脳卒中、CHD）

脳卒中 年齢階級	男性			女性		
	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2015年)	人口 (2015年)	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2015年)	人口 (2015年)
40-49	0.0003	0.0001	9,410,035	0.0000	0.0000	9,202,925
50-59	0.0006	0.0003	7,813,314	0.0001	0.0001	7,811,819
60-69	0.0008	0.0005	8,932,917	0.0005	0.0002	9,378,669
70-79	0.0027	0.0015	6,441,700	0.0017	0.0006	7,698,350
80-89	0.0094	0.0061	3,083,140	0.0057	0.0028	5,099,369
CMF(%)	170.5			216.9		

CHD 年齢階級	男性			女性		
	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2015年)	人口 (2015年)	EPOCH-JAPAN (1999-2001年)	人口動態統計 (2015年)	人口 (2015年)
40-49	0.0003	0.0000	9,410,035	0.0000	0.0000	9,202,925
50-59	0.0001	0.0001	7,813,314	0.0000	0.0000	7,811,819
60-69	0.0008	0.0003	8,932,917	0.0001	0.0000	9,378,669
70-79	0.0014	0.0008	6,441,700	0.0006	0.0002	7,698,350
80-89	0.0034	0.0022	3,083,140	0.0020	0.0010	5,099,369
CMF(%)	192.9			216.0		

付表1 グループ1、グループ2のハザード比(男性)

男性	CVD		グループ1	対象者数	9030	グループ2	対象者数	12161
				CVD	568		CVD	456
	変数		ハザード比	95%信頼区間		ハザード比	95%信頼区間	
	年齢	(歳)	1.12	1.11	1.13	1.12	1.11	1.13
	収縮期血圧(mmHg)		1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
	総コレステロール(mg/dl)		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	糖尿病	(あり/なし)	1.43	1.11	1.84	1.64	1.21	2.22
	喫煙	禁煙	1.12	0.87	1.44	0.99	0.75	1.31
		現在喫煙	1.52	1.20	1.92	1.55	1.20	2.00
	コホート	c7	1.04	0.60	1.78			
		c9	0.77	0.44	1.37			
		c10	1.63	0.93	2.84			
		c13	1.40	0.82	2.40			
		c15				1.16	0.90	1.49
		c16				1.39	1.11	1.74
男性				脳卒中	207		脳卒中	183
	変数		ハザード比	95%信頼区間		ハザード比	95%信頼区間	
	年齢	(歳)	1.13	1.11	1.14	1.11	1.09	1.13
	収縮期血圧(mmHg)		1.01	1.01	1.02	1.02	1.01	1.02
	総コレステロール(mg/dl)		1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	1.00
	糖尿病	(あり/なし)	1.23	0.80	1.91	1.85	1.17	2.93
	喫煙	禁煙	0.92	0.62	1.36	1.03	0.67	1.59
		現在喫煙	1.19	0.82	1.71	1.55	1.04	2.33
	コホート	c7	0.56	0.27	1.18			
		c9	0.43	0.19	0.96			
		c10	1.13	0.53	2.39			
		c13	1.03	0.50	2.10			
		c15				0.92	0.59	1.41
		c16				1.67	1.19	2.34
男性				CHD	150		CHD	121
	変数		ハザード比	95%信頼区間		ハザード比	95%信頼区間	
	年齢	(歳)	1.11	1.09	1.13	1.12	1.09	1.14
	収縮期血圧(mmHg)		1.01	1.01	1.02	1.01	1.00	1.02
	総コレステロール(mg/dl)		1.01	1.00	1.01	1.00	1.00	1.01
	糖尿病	(あり/なし)	1.75	1.10	2.78	1.84	1.05	3.22
	喫煙	禁煙	1.28	0.77	2.12	0.59	0.34	1.02
		現在喫煙	1.72	1.06	2.78	1.44	0.91	2.28
	コホート	c7	1.79	0.55	5.85			
		c9	1.12	0.33	3.86			
		c10	1.27	0.36	4.48			
		c13	1.75	0.53	5.76			
		c15				1.37	0.86	2.16
		c16				1.10	0.69	1.76

付表2 グループ1、グループ2のハザード比（女性）

女性	CVD		グループ1			グループ2		
	変数		ハザード比	95%信頼区間		ハザード比	95%信頼区間	
				対象者数	12833		対象者数	16685
				CVD	726		CVD	286
	年齢	(歳)	1.14	1.13	1.15	1.16	1.14	1.18
	収縮期血圧(mmHg)		1.01	1.01	1.01	1.01	1.00	1.01
	総コレステロール(mg/dl)		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	糖尿病	(あり/なし)	1.56	1.26	1.93	2.27	1.51	3.41
	喫煙	禁煙	1.48	1.05	2.10	0.58	0.24	1.41
		現在喫煙	1.63	1.30	2.06	1.37	0.82	2.27
	コホート	c7	1.18	0.70	1.97			
		c9	0.92	0.56	1.52			
		c10	1.58	0.94	2.66			
		c13	1.41	0.85	2.34			
		c15				0.82	0.59	1.14
		c16				1.63	1.24	2.14
女性				脳卒中	260		脳卒中	142
	変数		ハザード比	95%信頼区間		ハザード比	95%信頼区間	
	年齢	(歳)	1.13	1.11	1.14	1.14	1.11	1.17
	収縮期血圧(mmHg)		1.01	1.00	1.01	1.01	1.00	1.02
	総コレステロール(mg/dl)		0.99	0.99	1.00	1.00	0.99	1.00
	糖尿病	(あり/なし)	1.09	0.72	1.67	1.72	0.90	3.28
	喫煙	禁煙	1.38	0.75	2.53	0.51	0.13	2.08
		現在喫煙	1.09	0.70	1.71	1.20	0.56	2.58
	コホート	c7	1.02	0.47	2.19			
		c9	0.72	0.34	1.52			
		c10	1.50	0.70	3.22			
		c13	1.30	0.62	2.73			
		c15				0.59	0.35	0.98
		c16				1.44	0.98	2.10
女性				CHD	135		CHD	53
	変数		ハザード比	95%信頼区間		ハザード比	95%信頼区間	
	年齢	(歳)	1.15	1.13	1.18	1.15	1.10	1.19
	収縮期血圧(mmHg)		1.02	1.01	1.02	1.01	1.00	1.03
	総コレステロール(mg/dl)		1.01	1.00	1.01	1.00	0.99	1.00
	糖尿病	(あり/なし)	2.28	1.46	3.56	2.88	1.22	6.80
	喫煙	禁煙	1.88	0.95	3.72	0.70	0.10	5.16
		現在喫煙	1.36	0.75	2.46	1.91	0.69	5.30
	コホート	c7	1.48	0.51	4.29			
		c9	0.83	0.29	2.37			
		c10	0.77	0.25	2.40			
		c13	1.01	0.35	2.92			
		c15				0.33	0.11	0.96
		c16				1.82	0.99	3.33

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究(H29 ―循環器等― 一般-003)」

3. 統合研究の要約

1. 血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスク

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

山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部

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

坂田 清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

石川 鎮清 自治医科大学医学教育センター

木山 昌彦 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター

大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

研究協力者 今井 潤 東北血圧管理協会

浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

西連地利己 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座

入江ふじこ 茨城県日立保健所

杉山 大典 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

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】生涯リスクとは、一生を通じて健康障害等が発生する絶対リスク値であり、従来用いられてきた相対リスクや10年以内の絶対リスクに比べ、一般国民でも理解しやすく、保健指導の資料として有用な指標である。本研究では、日本の代表的なコホートを統合したEPOCH-JAPAN データベースを用い、詳細な血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクを算出した。【方法】日本の13コホート研究より、脳心血管疾患既往の無い107,737名(男性42.4%，平均年齢55.1歳)のデータを抽出し、血圧分類ごとの脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクを算出した。【結果】35歳時点の血圧レベル別の脳卒中死生涯リスク(男/女)は、至適血圧群([収縮期/拡張期]<120/<80 mmHg)で6.1%/4.8%，正常血圧群(120-129/80-84 mmHg)で5.7%/6.3%，正常高値群(130-139/85-89 mmHg)で6.6%/6.0%，I度高血圧群(140-159/90-99 mmHg)で9.1%/7.9%，II度高血圧群(160-179/100-109 mmHg)で14.5%/10.3%，III度高血圧群($\geq 180/\geq 110$ mmHg)で14.6%/14.3%あった。冠動脈疾患死の生涯リスクも、血圧の上昇とともに高値を示したが、その値は $\leq 7.2\%$ と脳卒中死生涯リスクと比べて低値であった。また、各生涯リスクは基準年齢が若年ほど高値を示した。【考察】脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクは、若年層でも血圧の生涯に渡るリスクを示しており、特に早期の生活習慣是正や降圧治療の必要性を伝えるうえで有用な情報と考えられる。

A. 目的

高血圧は、脳心血管疾患の最大の危険因子であるが、適切な高血圧治療によって抑制できる。高血圧有病者は世界的に上昇しており、日本でも 2010 年時点で 4,300 万人が高血圧を有していると推計されている。一方、日本における高血圧治療割合は、特に 60 歳未満で低く、若年者において高血圧抑制の重要性が十分に認識されていない可能性がある。

高血圧の脳心血管疾患への影響は、主に、正常域血圧者との比である相対リスクとして示されてきた。短期的な絶対リスクである 10 年発症・死亡率も多用されているが、年齢に強く依存することから若年者では極めて低く計算されるうえ、10 年以降のリスクが考慮されていないといった弱点があった。そこで近年、生涯リスクが注目されている。生涯リスクとは、一生を通じて健康障害等が発生する絶対リスク値であり、従来用いられてきた相対リスクや 10 年以内の絶対リスクに比べ、一般国民でも理解しやすく、保健指導の資料としても有用な指標である。

アジア人と欧米人とでは、脳心血管疾患サブタイプの内訳が異なり、アジア人種では冠動脈疾患発症率よりも脳卒中発症率が高い。しかし、詳細な血圧分類と脳卒中・冠動脈疾患の生涯リスクを算出した研究はない。そこで、本研究では、日本の代表的なコホートを統合した EPOCH-JAPAN データベースを用い、詳細な血圧レベル別の脳卒中死と冠動脈疾患死の生涯リスクをそれぞれ算出した。

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コホートのうち、13 コホートから得られた対象者 107,737 名（男性 42.4%，平均年齢 55.1 歳）を用いた。

<血圧分類>

収縮期/拡張期血圧に基づき、至適血圧 (<120 /<80 mmHg)、正常血圧(120–129 /80–84 mmHg)、正常高値血圧 (130–139 /85–89 mmHg)、I 度高血圧 (140–159 /90–99 mmHg)、II 度高血圧、(160–179 /100–109 mmHg)、および III 度高血圧 (≥180 /≥110 mmHg) の 6 分類を定義した。

<統計解析>

統計解析には SAS software, ver 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) を用いた。SAS マクロである the Practical Incidence Estimator (PIE) を使用し、35 歳、45 歳、55 歳、65 歳、および 75 歳の各年齢時点における血圧分類ごとの脳卒中死と冠動脈疾患死の生涯リスクを算出した。¹この時、アウトカムとした死亡以外の死亡を競合リスクとして調整した。

C. 研究結果

平均追跡期間 15.2 年(1,559,136 人年)の間に、脳卒中死 1,922 例および冠動脈疾患死 913 例が認められた。35 歳時点の血圧レベル別の 10 年リスクは、脳卒中死 ≤1.9% および冠動脈疾患死 ≤0.3% であった。一方、35 歳時点の血圧レベル別の脳卒中死生涯リスクは、≥4.8% であり、血圧上昇とともに高値を示した (表)。

各基準年齢の脳卒中死生涯リスクおよび冠動脈疾患死生涯リスクをそれぞれ図 1 および図 2 に示す。冠動脈疾患死生涯リスクも血圧と明瞭に関連し、III 度高血圧で最高であったが、≤7.2% と脳卒中死生涯リスクと比べ低値であった。また、生涯リスクは若年ほど高値であり、血圧との関連も明瞭である傾向が認められた。

D. 考察

本研究の結果、短期的な絶対リスクである 10 年リスクは、基準年齢が若年では低く推算されていた。一方、脳卒中死・冠動脈疾患死ともに生涯リスクは、血圧と明瞭に関連し、さらに基準年齢が低いほど高い

傾向が認められた。

過去に、吹田コホート研究や放射線影響研究所が、高血圧の有無別の脳卒中または冠動脈疾患生涯リスクを算出している。²⁻⁴ これらの先行報告では、“発症”をアウトカムとしているため、“死亡”をアウトカムとした本研究では先行報告に比べ低い生涯リスク値が算出されている。冠動脈疾患死生涯リスクが脳卒中死生涯リスクに比べ低かったが、これは、脳心血管疾患に占める脳卒中の割合が高い日本人の特徴を反映している。

E. 結論

血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクは、若年層ほど血圧と脳心血管死リスクの関連を強く表したことから、特に早期の生活習慣是正や降圧治療の必要性を伝えるうえで有用な情報と考えられる。

参考文献

1. Beiser A, D'Agostino RB, Sr., Seshadri S, Sullivan LM, et al. Computing estimates of incidence, including lifetime risk: Alzheimer's disease in the Framingham Study. The Practical Incidence Estimators (PIE) macro. *Stat Med.* 2000;19:1495-1522.
2. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens.* 2016;34:116-122.
3. Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res.* 2016;39:548-551.
4. Takahashi I, Geyer SM, Nishi N, Ohshita T, et al. Lifetime risk of stroke and impact of hypertension: estimates from the adult health study in

Hiroshima and Nagasaki. *Hypertens Res.* 2011;34:649-654.

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. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level: EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). *Hypertension.* 2019;73:52-59.
2. 佐藤倫広ら. 日本のコホート研究メタ解析による血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスク—EPOCH-JAPAN—. 第54回日本循環器病予防学会学術集会, 一般口演 疫学2 OE04-02, 2018年9月15日 (ホテルライフオーポート札幌)
3. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, et al. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Death according to Blood Pressure Level: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan. *ISH 2018 Scientific Meeting, Parallel Session 13 LATE BREAKERS' SESSION, Sep-22-2018* (Beijing International Convention Centre).

H. 知的所有権の取得状況

なし

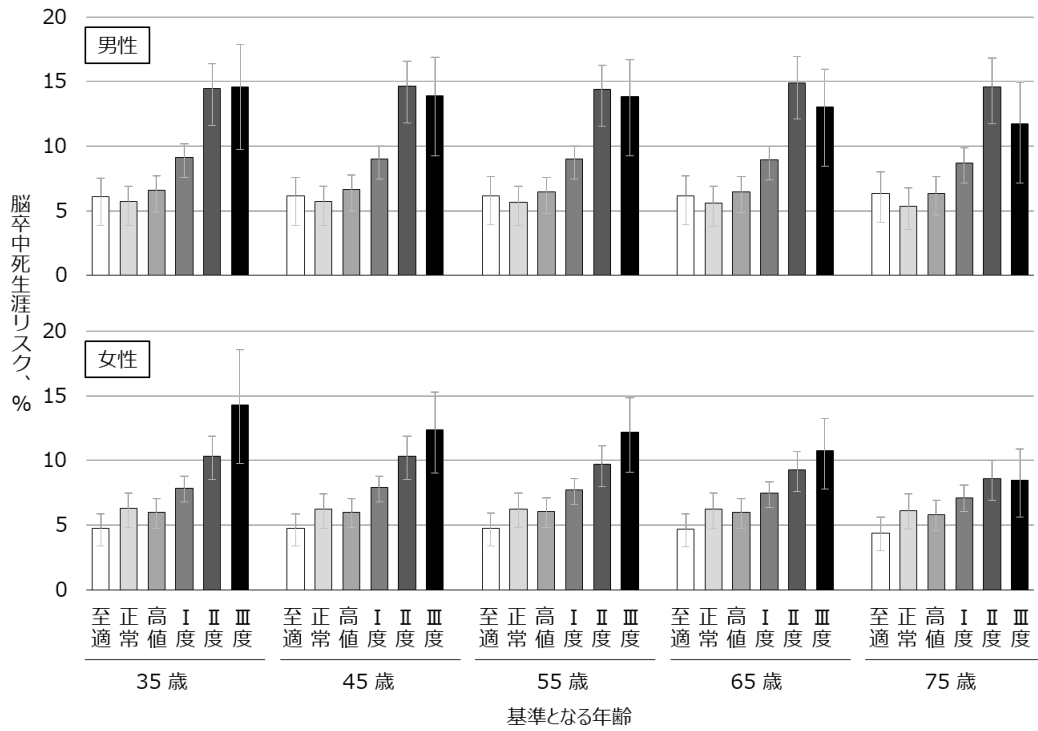


図1. 血圧レベルごとの脳卒中死生涯リスク

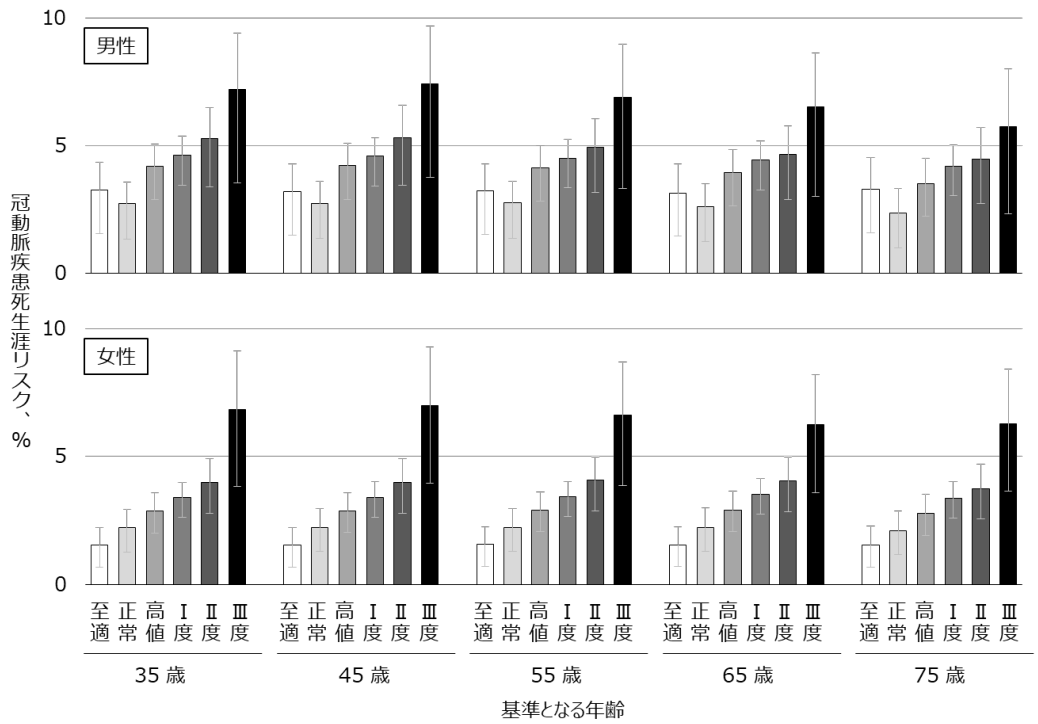


図2. 血圧レベルごとの冠動脈疾患死生涯リスク

2. 日本のコホート研究メタ解析による血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯
リスク —EPOCH-JAPAN—

Lifetime risk for stroke and coronary heart disease death according to blood pressure levels: EPOCH-JAPAN (the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)

Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Yoshitaka Murakami, Daisuke Sugiyama, Michiko Yamada, Shigeyuki Saitoh, Kiyomi Sakata, Fujiko Irie, Toshimi Sairenchi, Shizukiyo Ishikawa, Masahiko Kiyama, Hirofumi Ohnishi, Katsuyuki Miura, Yutaka Imai, Hirotsugu Ueshima, Tomonori Okamura, on behalf of the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observation from Cohorts in Japan. Hypertension. 2018 (Accepted). DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11635.

【目的】 従来、高血圧者の脳心血管疾患リスクは正常域血圧者と比較した相対リスクや10年以内の絶対リスクとして評価されてきた。相対リスクは一般国民への説明・理解が難しい指標であること、10年以内の絶対リスクは若年者や女性では非常に低く算出されることが問題視されてきた。そこで近年では、生涯リスクが注目されている。生涯リスクとは、一生を通じて健康障害等が発生する絶対リスク値であり、従来用いられてきた相対リスクや10年以内の絶対リスクに比べ、一般国民でも理解しやすく、保健指導の資料として有用な指標と考えられている。本研究では、日本の代表的なコホートを統合したEPOCH-JAPAN (the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan) データベースを用い、詳細な血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクを算出した。

【方法】 日本の13コホート研究より、脳心血管疾患既往の無い107,737名(男性42.4%、平均年齢55.1歳)のデータを抽出し、至適血圧([収縮期/拡張期]<120/<80 mmHg); 正常血圧 (120–129/80–84 mmHg)、正常高値血圧 (130–139/85–89 mmHg)、I度高血圧 (140–159/90–99 mmHg)、II度高血圧 (160–179/100–109 mmHg)、およびIII度高血圧 ($\geq 180/\geq 110$ mmHg)の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクを男女別に算出した。

【結果】 平均追跡期間15.2 \pm 5.3年(1,559,136人年)の間に、脳卒中死1,922例および冠動脈疾患死913例が認められた。35歳時点の血圧レベル別の10年リスクは、脳卒中死1.9%未満および冠動脈疾患死0.3%未満であった。一方、35歳時点の血圧レベル別の脳卒中死生涯リスク(男/女)は、至適血圧群で6.1%/4.8%、正常血圧群で5.7%/6.3%、正常高値群で6.6%/6.0%、I度高血圧群で9.1%/7.9%、II度高血圧群で14.5%/10.3%、III度高血圧群で14.6%/14.3%であった。冠動脈疾患死の生涯リスクも、III度高血圧で最高であったが、その値は7.2%と脳卒中死の生涯リスクと比べ低値であった。また、血圧レベルと高い生涯リスクとの関連は若年ほど明瞭である傾向が認められた(図1–2)。

【考察】 血圧レベル別の脳卒中死・冠動脈疾患死の生涯リスクは、若年層でも血圧と脳心血管死リスクの関連を強く表しており、早期の生活習慣是正や降圧治療の必要性を伝えるうえで有用な情報になると考えられる。脳卒中死と比べ、冠動脈疾患死の生涯リスクが低値であったが、これは日本人の脳心血管疾患死の構成を反映していると考えられる。

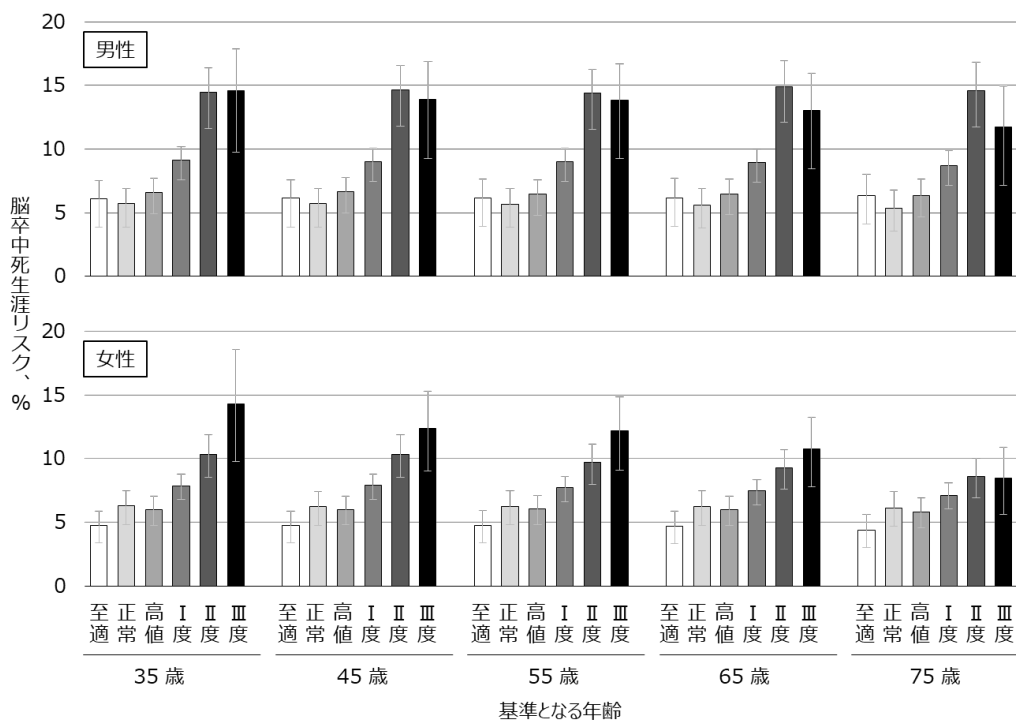


図1. 血圧レベルごとの脳卒中死生涯リスク

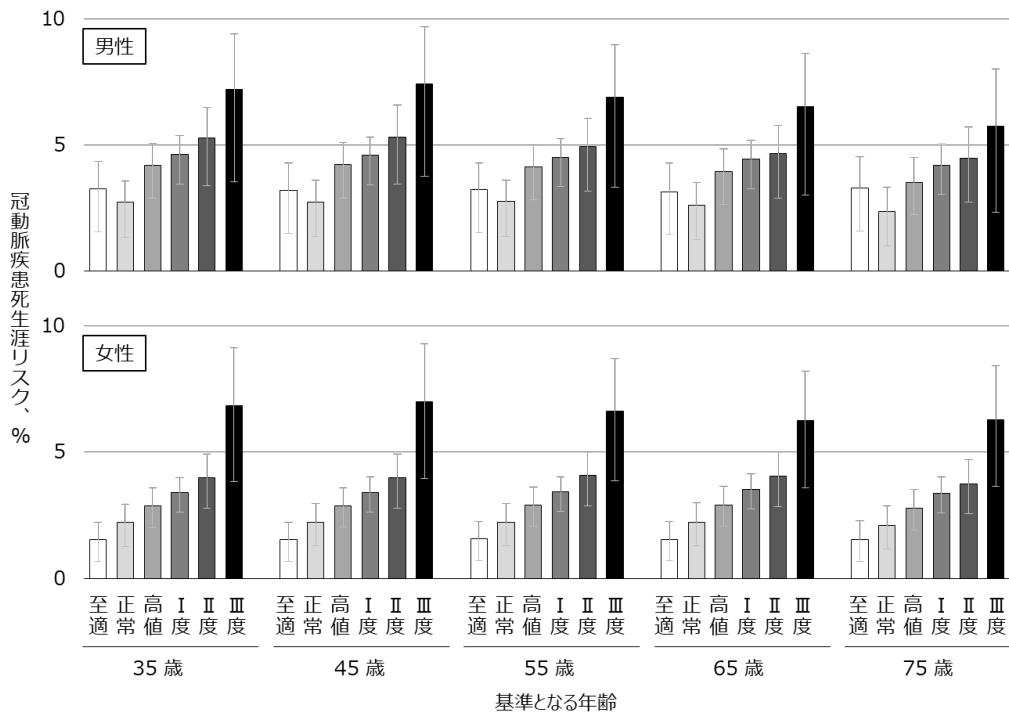


図2. 血圧レベルごとの冠動脈疾患死生涯リスク

3. 全国9コホート43,407名の統合解析による超高値HDL-Cと脳・心血管疾患死亡との関連：
The EPOCH-JAPAN study
(Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study.)

平田 あや¹, 杉山 大典¹, 渡邊 至², 玉腰 暁子³, 磯 博康⁴, 小谷 和彦⁵, 木山 昌彦⁶, 山田 美智子⁷, 石川 鎮清⁸, 村上 義孝⁹, 三浦 克之¹⁰, 上嶋 弘嗣¹⁰, 岡村 智教¹

- 1 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
- 2 国立循環器病研究センター予防健診部
- 3 北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室
- 4 大阪大学医学系研究科公衆衛生学教室
- 5 自治医科大学地域医療学センター 地域医療学部門
- 6 大阪がん循環器病予防センター循環器病予防健診部
- 7 放射線影響研究所臨床部
- 8 自治医科大学医学教育センター
- 9 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野
- 10 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門

J Clin Lipidol. 2018;12:674-684.

【背景】

High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) は冠動脈疾患などの心血管疾患と負の関連を示し、それらの疾患に対して保護的な作用を持つことが知られている。しかしその一方で、複数の大規模臨床試験では cholesteryl ester transfer protein (CETP) 阻害剤による HDL-C 値の増加は心血管疾患イベントを抑制しなかった。また観察研究における高値 HDL-C と心血管疾患の関連を検討した報告は少なく、国内において有意な結果は得られていない。そこで本研究では、わが国を代表する複数の大規模コホート研究に基づく統合解析により、高値 HDL-C と脳・心血管疾患死亡との関連を検討した。

【方法】

わが国の大規模統合コホート研究である EPOCH-JAPAN に参加している 14 コホート 12 万 1,003 名のうち、選択基準を満たした 9 コホート 43,407 名 (男性 21,108 名、女性 22,299 名) を解析対象とした。アウトカムは全死亡および脳・心血管疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡、動脈硬化性心血管疾患 (冠動脈疾患+脳梗塞) 死亡とした。対象者を HDL-C: <40 mg/dL, 40-59 mg/dL, 60-79 mg/dL, 80-89 mg/dL, ≥90 mg/dL の 5 群に分類し、コホート層別化 Cox 比例ハザードモデルを用いて、HDL-C: 40-59 mg/dL を対照群とした他群の各アウトカムに対する調整ハザード比を全体および男女別に算出した。加えて、対象者を現在飲酒の有無で層化し、各層において同様の解析を実施した。調整変数には性別、年齢、body mass index、non-high-density lipoprotein cholesterol、糖尿病の有無、高血圧の有無、飲酒習慣、喫煙習慣を使用した。

【結果】

平均観察期間は 12.1 年、脳・心血管疾患死亡者数は 1,280 名、動脈硬化性心血管疾患死亡者数は 553 名であった。脳・心血管疾患死亡に対する超高値 HDL-C: ≥90 mg/dL 群の調整ハザード

ド比および95%信頼区間は、全体 1.43 (0.92-2.23)、男性 1.65 (0.96-2.84)、女性 1.13 (0.53-2.42)であった。動脈硬化性心血管疾患死亡に対する同群の調整ハザード比は全体 2.37 (1.37-4.09)、男性 2.60 (1.31-5.16)、女性 2.02 (0.81-5.01)と全体および男性で有意に高かった。また超高値 HDL-C を伴う現在飲酒者では動脈硬化性心血管疾患死亡に対する調整ハザード比が有意に高く、全体 2.41 (1.20-4.82)、男性 2.24 (1.03-4.89)、女性 2.62 (0.51-13.42)であった。

【結論】

わが国の大規模統合コホート研究において、超高値 HDL-C は動脈硬化性心血管疾患死亡と有意に関連することが示唆された。飲酒による HDL-C の脳・心血管疾患に対する影響については今後のさらなる検討が望まれる。

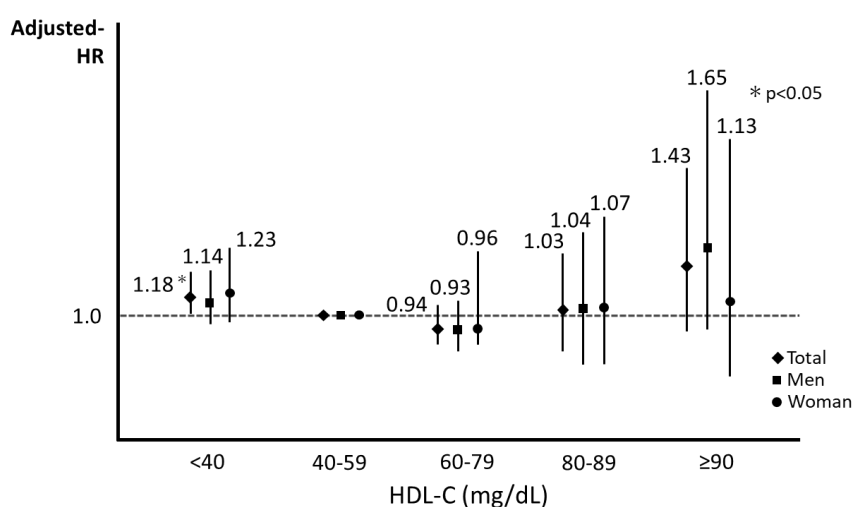


図 1. HDL-C 群別 脳・心血管疾患死亡に対する多変量調整ハザード比 (Table2 より作図)

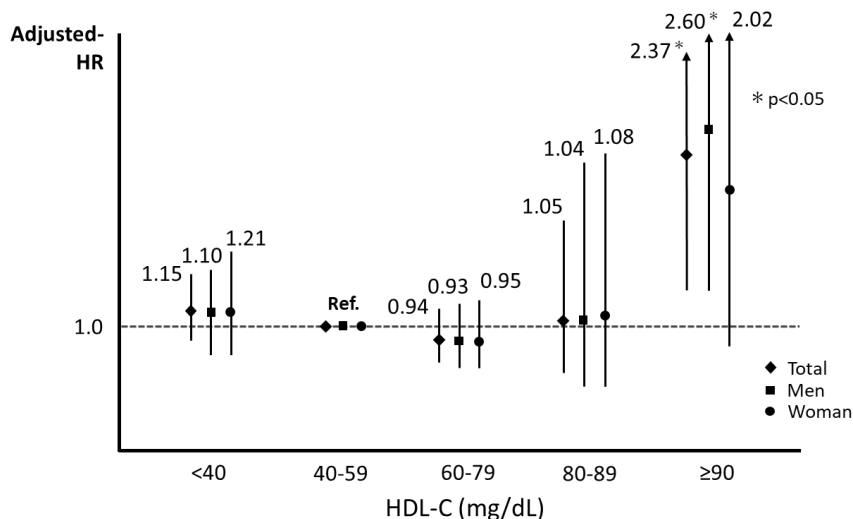


図 2. HDL-C 群別 動脈硬化性心血管死亡に対する多変量調整ハザード比 (Table3 より作図)

4. Pooled Analysis of the Associations between Body Mass Index, Total Cholesterol, and Liver Cancer-related Mortality in Japan

鶴川重和、玉腰暁子、村上義孝、清原裕、山田美智子、永井雅人、佐藤敦、三浦克之、上島弘嗣、岡村智教、EPOCH-JAPAN Research Group

背景と目的：日本では、過体重/肥満と肝がん死亡との間に一致した見解が得られていない。過体重/肥満が肝がん死亡を引き起こす機序として非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎が考えられる。非アルコール性脂肪性肝疾患では高脂質血症が認められるが、日本人を対象とした2つのコホート研究では、血清総コレステロール値(TC: serum total cholesterol)と肝がん死亡との間に有意な負の関連が報告されている。本研究の目的は、EPOCH-JAPANを用いて体格とTCの組み合わせと肝がん死亡との関連を明らかにすることである。

方法：がんの既往歴がない12コホートの参加者59,332(男性:23,853、女性:35,479)人を本研究の対象とした。性別Cox比例ハザードモデルを用いて肝がん死亡のハザード比(HRs: hazard ratios)と95%信頼区間(CI: confidence intervals)を算出し、年齢と潜在的交絡要因を調整した。

結果：追跡期間の中央値は14.3年であった。追跡期間中に447(男性:266、女性181)人が肝がんにより死亡した。適正体格(BMI 18.5–24.9 kg/m²)かつ正常TC値(TC 160–219 mg/dL)の者と比較した過体重/肥満(BMI ≥ 25.0 kg/m²)かつ低TC値(TC <160 mg/dL)のHRは男性7.05 (95% CI 4.41–11.26)、女性8.07 (95% CI 4.76–13.67)であった。この結果は、コホートへの登録から5年以上経過した者に対象者を限定しても変わらなかった。

結論：過体重/肥満かつ低TC値は、肝がん死亡と有意な正の関連を示した。

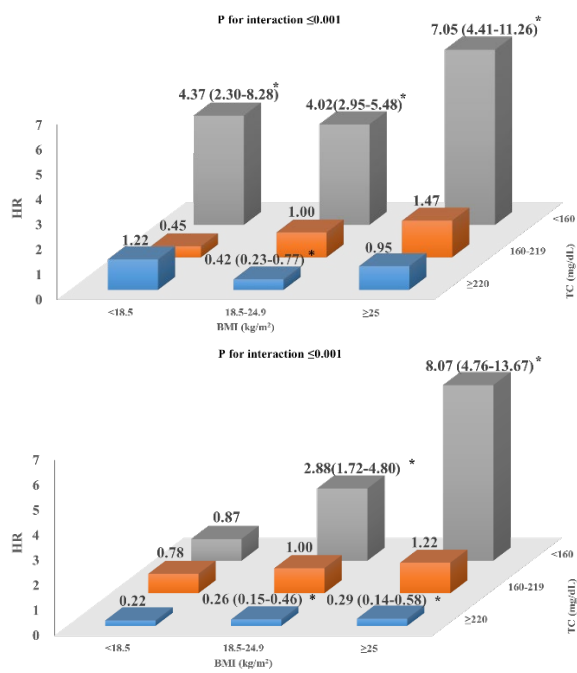


図1 体格、TCの組み合わせと肝がん死亡との関連(上段: 男性、下段: 女性), *P<0.05

5. 糖尿病と高血圧が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	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
	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
	宮本恵宏	国立循環器病研究センター予防検診部
	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学
	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室
	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

【目的】

若年者や低リスク者の生活習慣改善の動機付けとして相対リスクや 10 年以内の絶対リスクよりも、絶対リスクの指標の一つである生涯リスクが有用であると言われている。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)データベースに基づき、アウトカムを心血管疾患 (CVD) による死亡として CVD の主要な危険因子である糖尿病と高い高血圧の組み合わせで生涯リスクの算出を行った。

【解析対象集団】

全 15 コホートのうち、ベースライン調査を 2000 年以降に行ったコホートと、職域のコホート、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除き、10 コホートを対象とした。除外基準を、35 歳未満、糖尿病の情報なし、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とすると、61,685 名が解析対象となり、男性は 41.0%であった。平均追跡期間は 14.05 年(866,674 人年)で、同期間中の CVD による死亡は 2,792 名 (男性 1359 名、女性 1433 名)であった。

【解析方法】

生涯リスクとは残りの生涯で CVD により死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響を補正しており、所謂、競合リスクを調整した解析手法である。35 歳時点から 85 歳時点ま

での 10 年毎の年齢において、男女別に糖尿病有(DM+)と無(DM-)の分類で生涯リスクの推定を行った。また、高血圧有(HT+: SBP \geq 140mmHg または DBP \geq 90mmHg と、高血圧無(HT-: SBP $<$ 140mmHG または DBP $<$ 90mmHG)、糖尿病有無の組み合わせで(DM-)/(HT-)、(DM+)/(HT-)、(DM-)/(HT+)、(DM+)/(HT+)の 4 群に分類し、各群の生涯リスクについて男女別で推定した。

【解析結果】

ベースライン時点における男性の糖尿病有の平均年齢は 61.7 歳、糖尿病無では 55.7 歳、女性では糖尿病有で 63.3 歳、糖尿病無で 55.8 歳で、男女とも糖尿病有で平均年齢が高かった。収縮期血圧は、男性においては糖尿病有で 139.3(mmHg)、糖尿病無で 133.6(mmHg)であり、女性においては糖尿病有で 139.1(mmHg)、糖尿病無で 130.7(mmHg)で糖尿病有で収縮期血圧が高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 1 に示す。

35 歳時点における生涯リスクは、男性の糖尿病無で 20.89(19.36-22.05)%、糖尿病有で 26.87(21.07-31.16)%、女性の糖尿病無で 19.89(18.69-20.95)%、糖尿病有で 23.04(18.70-26.90)%であった。男女共に、糖尿病有で生涯リスクが高い傾向があった。一方、65 歳時点における生涯リスクは、男性の糖尿病無で 20.51(18.96-21.73)%、糖尿病有で 25.44(19.62-29.72)%、女性の糖尿病無で 19.87(18.67-20.97)%、糖尿病有で 23.85(19.51-27.66)%であり、男性の糖尿病有で生涯リスクが 35 歳時点より低かった。各 Index age における糖尿病による CVD 死亡の生涯リスクを図 1 に示す。

糖尿病と高血圧の組み合わせにおいて、35 歳時点における各群の生涯リスクは、男性の(DM-)/(HT-)群で 15.89(13.77-17.43)%、(DM+)/(HT-)群で 21.50(12.57-27.29)%、(DM-)/(HT+)群で 26.20(24.02-27.93)%、(DM+)/(HT+)群で 32.39(24.59-38.82)%であった。女性では(DM-)/(HT-)群で 15.11(13.46-16.55) %、(DM+)/(HT-)群で 19.19(13.00-24.32)%、(DM-)/(HT+)群で 24.30(22.59-25.85)%、(DM+)/(HT+)群で 28.28(22.21-33.65) %であった。一方、65 歳時点における(DM-)/(HT-)群の生涯リスクは、男性では 15.63(13.50-17.26)%、女性では 15.17(13.52-16.66)%、(DM+)/(HT+)群の生涯リスクは、男性で 28.24(20.65-34.16)%、女性で 27.49(21.44-32.91)%で 35 歳時点より低かった。各 Index age における糖尿病と血圧の組み合わせによる CVD 死亡の生涯リスクを図 2 に示す。

【考察】

通常、生涯リスクは評価する年齢 (index age) が若いほど高くなることが予測される。本検討でも男性の糖尿病有では index age が若いほど生涯リスクが高い傾向を認められた。女性ではこの関係はあまり明確ではなかったが、これは女性の糖尿病の有病率が低く、壮年期の循環器死亡率が低いことを反映している可能性がある。

糖尿病と高血圧の組み合わせによる生涯リスクへの影響を検討した結果、糖尿病と高血圧の両方の曝露を有しない場合に生涯リスクが最も低く、糖尿病と高血圧のリスクがそれぞれ追加されると生涯リスクが高くなり、糖尿病と高血圧の両者が合併すると循環器死亡の生涯リスクを最も上昇させる傾向が示唆された。糖尿病と高血圧の合併がある場合に、**index age** が若いほど生涯リスクが高くなる傾向があった。

【結論】

糖尿病と高血圧の合併を有すると生涯リスクは **index age** が若いほど高くなることが示唆され、若年者の生活習慣改善の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えた。

【今後の研究計画】

本研究の結果は、2019年の日本動脈硬化学会で発表し、論文公表を行う予定である。また、糖尿病、血圧、喫煙の組み合わせにおいても更なる検討を行う予定である。

		年齢 Mean(SD)	BMI Mean(SD)	SBP(mmHg) Mean(SD)	DBP(mmHg) Mean(SD)	Serum total Cholesterol (mmol/l) Mean(SD)
男性	N					
糖尿病有	1479	61.7(10.7)	23.4 (3.1)	139.3 (20.7)	81.8 (12.0)	5.1 (1.0)
糖尿病無	23788	55.7(12.7)	23.0 (2.4)	133.6 (20.0)	81.5 (11.8)	5.0 (0.9)
女性						
糖尿病有	1498	63.3(10.3)	24.0 (3.7)	139.1 (21.5)	79.5 (11.7)	5.7 (1.1)
糖尿病無	34920	55.8(12.5)	23.2 (3.4)	130.7 (20.8)	78.3 (11.7)	5.3 (1.0)

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

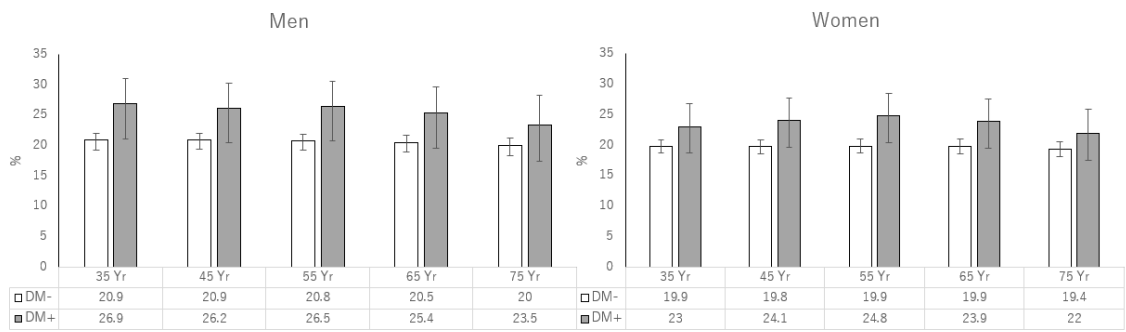
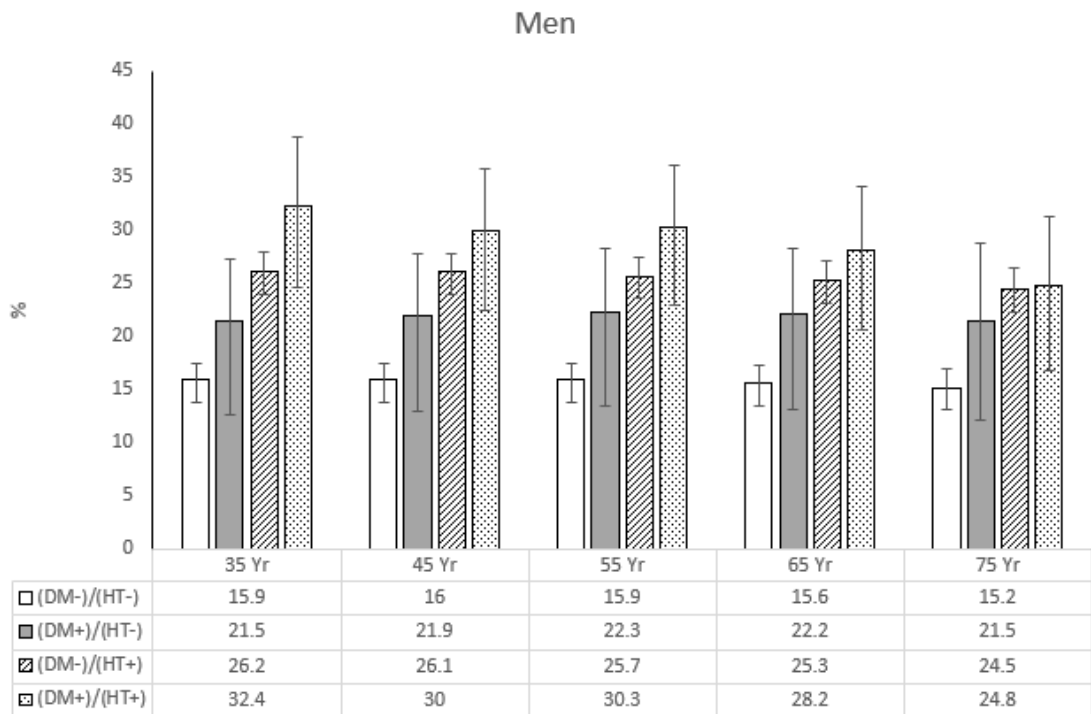


図 1 糖尿病有無による男女別の CVD 死亡の生涯リスク



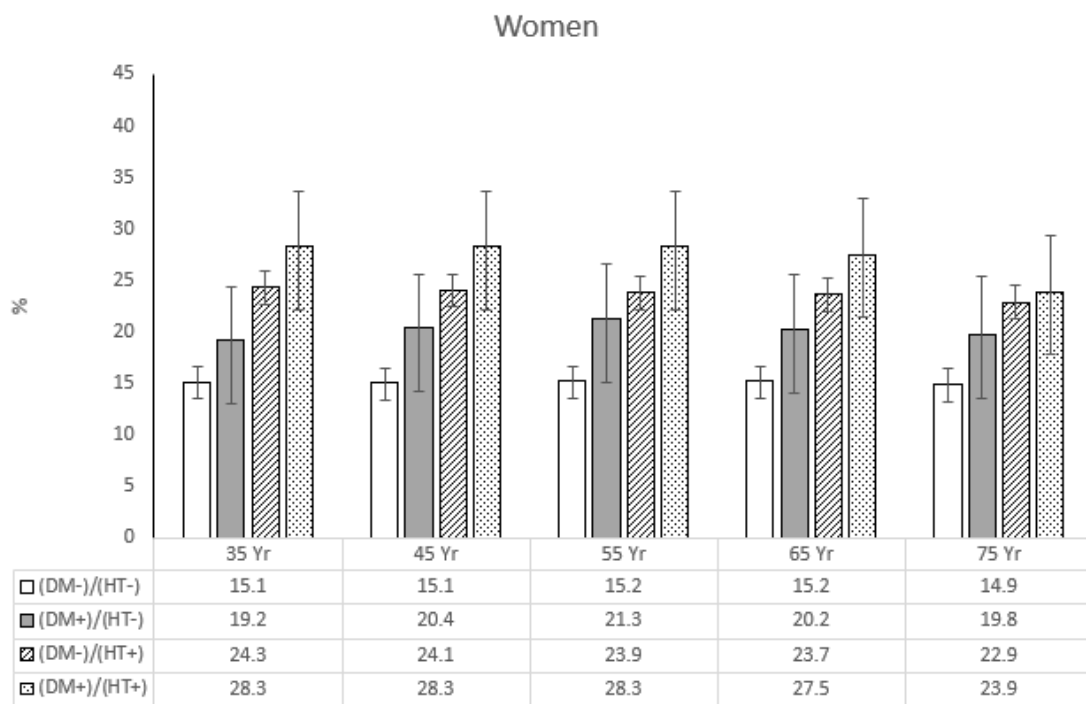


図 2 糖尿病と血圧の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

6. 喫煙が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室
	中川秀昭	金沢医科大学総合医学研究科
	坂田清美	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

【目的】

若年者や低リスク者の生活習慣改善の動機付けとして相対リスクや10年以内の絶対リスクよりも、絶対リスクの指標の一つである生涯リスクが有用であると言われている。そこで、EPOCH-JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)データベースに基づき、アウトカムをCVD(Cardiovascular Disease)による死亡として、喫煙習慣を過去喫煙、現在喫煙、非喫煙者に分類し、それぞれの群の生涯リスクの算出を行った。

【解析対象集団】

全15コホートのうち、ベースライン調査を2000年以降に行ったコホートと、職域のコホートを除き、12コホートを対象とした。除外基準を、35歳未満、喫煙の情報なし、CVD既往の情報なし、CVD既往者とすると、95,228が解析対象となり、男性は39.9%であった。平均追跡期間は14.62年(1,392,233人年)で、同期間中のCVDによる死亡は4,301例(男性2158名、女性2143名)であった。

【解析方法】

生涯リスクとは残りの生涯でCVDにより死亡する確率で、Kaplan Meier法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮した。また本手法は他の死因での死亡の影響を除いており、所謂、競合リスクで調整した解析手法である。35歳時点から85歳時点まで10年毎の生涯リスクを評価する年齢(Index age)において、男女別に過去喫煙、現在喫煙、非喫煙者の分類で生涯リスクの推定を行った。また、追加解析として高血圧有(HT+: SBP \geq 140mmHgまたはDBP \geq 90mmHg)と、高血圧無(HT-: SBP<140mmHgまたはDBP<90mmHg)、喫煙分類の組み合わせで(Never)/(HT-)、(Former)/(HT-)、(Current)/(HT-)、(Never)/(HT+)、(Former)/(HT+)、(Current)/(HT+)の6群に分類し、各群の生涯リスクについても男女別で推定した。

【解析結果】

ベースライン時点における男性の非喫煙の平均年齢は 57.1 歳、過去喫煙では 60.0 歳、現在喫煙では 55.3 歳であり、過去喫煙者で高い傾向が見られた。女性では非喫煙で 56.3 歳、過去喫煙で 56.0 歳、現在喫煙で 53.5 歳であり、非喫煙者で平均年齢が高かった。収縮期血圧の平均値は、男性においては非喫煙で 134.1(mmHg)、過去喫煙で 136.0(mmHg)、現在喫煙で 133(mmHg)、過去喫煙者で高い傾向が見られた。女性においては非喫煙で 130.8(mmHg)、過去喫煙で 129.7(mmHg)、現在喫煙で 128.1(mmHg) で、非喫煙者で高い傾向が見られた。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 1 に示す。

35 歳時点における生涯リスクは、男性の非喫煙者で 21.08(18.75-23.02)%、過去喫煙者で 18.09(16.14-19.62)%、現在喫煙者で 22.06(20.33-23.32)%であった。女性の非喫煙者で 17.73(16.83-18.54)%、過去喫煙者で 19.00(13.65-23.58)%、現在喫煙者で 26.05(21.94-29.59)%であった。各 Index age における喫煙分類による生涯リスクを図 1 に示す。

喫煙と血圧の組み合わせにおいても検討を行った。35 歳時点における各群の生涯リスクは、男性の (Never)/(HT-) 群で 17.15(13.97-19.76)%、(Former)/(HT-) 群で 15.79(13.03-17.92)%、(Current)/(HT-) 群で 17.24(14.84-18.91)%、(Never)/(HT+) 群で 24.12(20.80-26.89)%、(Former)/(HT+) 群で 20.73(17.95-22.97)%、(Current)/(HT+) 群で 27.91(25.43-29.84)%であった。女性では (Never)/(HT-) 群で 14.03(12.80-15.12)%、(Former)/(HT-) 群で 16.08(9.02-22.21)%、(Current)/(HT-) 群で 16.42(11.36-20.57)%、(Never)/(HT+) 群で 21.56(20.26-22.78)%、(Former)/(HT+) 群で 22.13(14.09-28.93)%、(Current)/(HT+) 群で 36.96(30.83-42.54)%であった。各 Index age における喫煙分類と血圧の組み合わせによる CVD 死亡の生涯リスクを図 2 に示す。

【考察】

女性では非喫煙群で最も生涯リスクが低く、過去喫煙、現在喫煙の順に生涯リスクは高くなる傾向があった。一方で男性においては、過去喫煙で生涯リスクが最も低く、非喫煙と現在喫煙では同程度であった。これは、男性において喫煙率が経年的に下がっており、ベースラインの曝露が観察期間中も続いていないため、現在喫煙と過去喫煙の生涯リスクが過小推定されていることが原因と考えた。追加解析として、喫煙分類と血圧の組み合わせによる解析も行ったが、男性においては高血圧無と高血圧有のそれぞれの層で過去喫煙の生涯リスクが低く、層別前と同様の傾向が見られた。女性においては、高血圧有かつ現在喫煙で生涯リスクが 35%以上と高く、いずれのリスクも無い場合は 14%程度と低かった。

【今後の研究計画】

男性において、ベースラインの曝露が続いてないことから現在喫煙と過去喫煙の生涯リスクが低く推定され、本来の生涯リスクを反映していない可能性があり、本結果を公表することは誤解を招く可能性もある。そのため研究成果の公表方法については慎重に検討する予定である。

		年齢 Mean(SD)	BMI Mean(SD)	SBP(mmHg) Mean(SD)	DBP(mmHg) Mean(SD)	Serum total Cholesterol (mmol/l) Mean(SD)
男性	N					
非喫煙	8716	57.1(12.0)	23.4 (2.9)	134.1 (19.2)	81.4 (11.5)	5.0 (0.9)
過去喫煙	8921	60.0(11.5)	23.2 (2.9)	136.0 (19.6)	82.1 (11.5)	5.1 (0.9)
現在喫煙	20343	55.3(11.9)	22.7 (2.9)	133 (19.8)	80.3 (11.8)	4.9 (0.9)
女性						
非喫煙	52759	56.3(11.4)	23.3 (3.3)	130.8 (20.2)	77.7 (11.5)	5.3 (1.0)
過去喫煙	1066	56.0(14.5)	23.0 (3.5)	129.7 (21.6)	77.0 (11.8)	5.4 (1.0)
現在喫煙	3423	53.5(12.8)	22.7 (3.6)	128.1 (21.5)	76.7 (12.4)	5.2 (1.0)

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

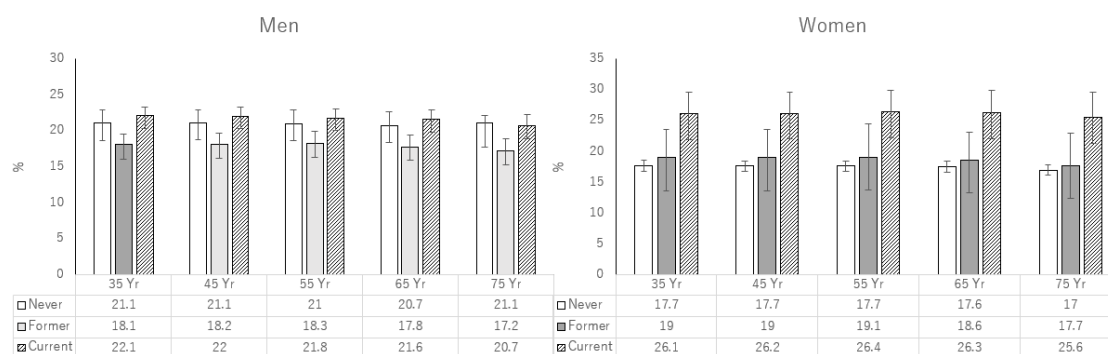


図 1 喫煙分類による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

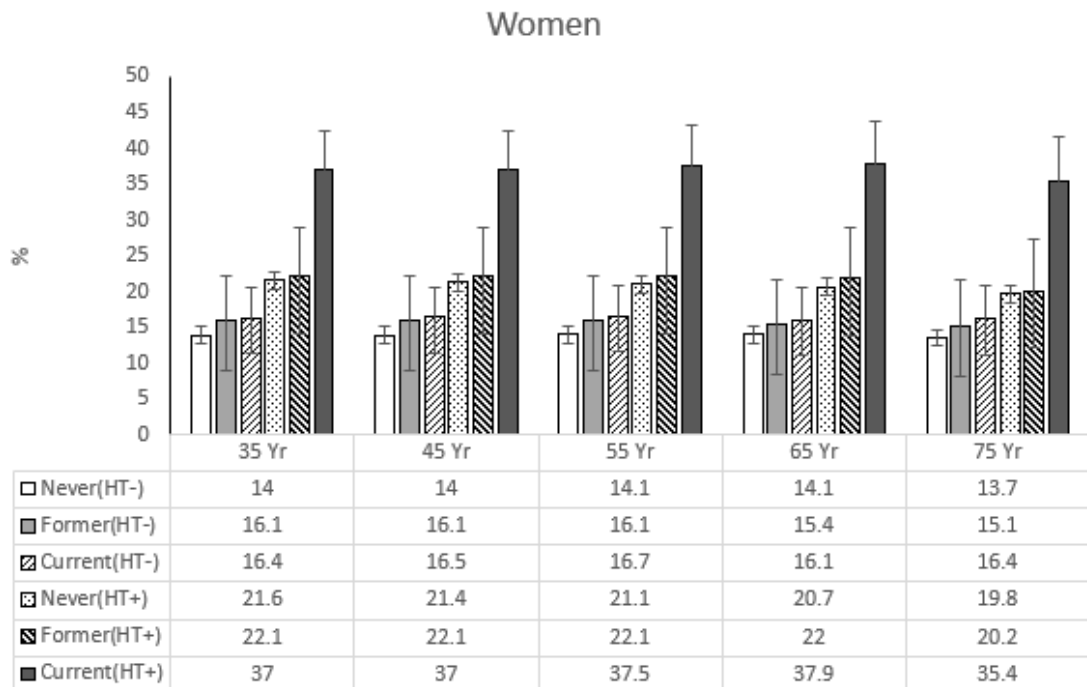
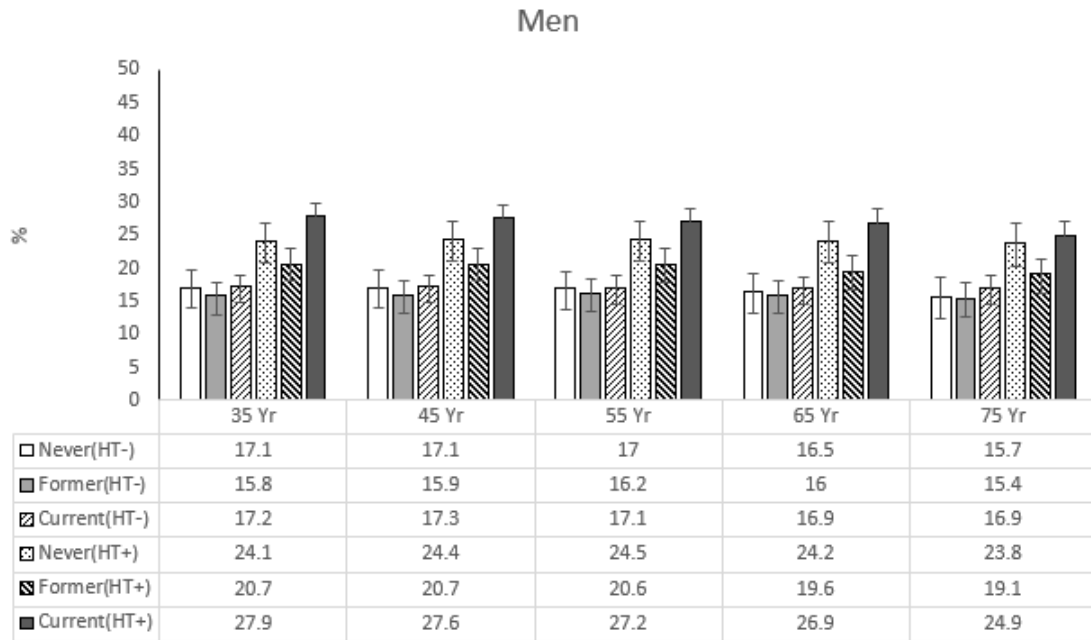


図 2 喫煙分類と血圧の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

7. 統合研究課題：TG と Non-HDL の交互作用の検討

中性脂肪と冠動脈疾患の関連：中間報告

研究協力者 平田 匠（東北大学東北メディカル・メガバンク機構 講師）
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 宮本 恵宏（国立循環器病研究センター予防健診部 部長）
研究分担者 石川 鎮清（自治医科大学医学教育センター 教授）
研究分担者 木山 昌彦（大阪がん循環器病予防センター 副所長）
研究分担者 上島 弘嗣（滋賀医科大学アジア疫学研究センター 特任教授）
研究分担者 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 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）
研究協力者 大塚 俊昭（日本医科大学大学院医学研究科衛生学公衆衛生学 准教授）
研究協力者 小谷 和彦（自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門 教授）
研究協力者 山岸 良匡（筑波大学医学医療系社会健康医学研究室 准教授）
研究協力者 竹上 未紗（国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部 室長）
研究協力者 桑原 和代（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 助教）
研究協力者 平田 あや（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 大学院生）

EPOCH-JAPAN 研究グループ

【背景】

冠動脈疾患（CHD）の発症予防に脂質管理は重要であり、特に LDL-C や Non HDL-C の管理は必須であることが知られている。一方、中性脂肪は LDL-C または Non HDL-C 改善後の残余リスクである可能性が示唆されているが、わが国では（1）中性脂肪は CHD 死亡のリスクか、（2）中性脂肪は Non HDL-C 非高値例で CHD 死亡のリスクか、という課題について大規模な疫学研究ではほとんど検討されていない。そこで本研究グループでは EPOCH-JAPAN の大規模データベースを用いて中性脂肪と CHD 死亡との関連につき検討した。

【方法】

循環器疾患（CVD）の既往がなくデータ欠測者を除外した 40-89 歳の EPOCH-JAPAN データベース登録者 10 コホート、76,886 名（男性 33,472 名、女性 43,414 名、平均年齢 56.9 歳、TG 中央値 99mg/dL、平均 BMI 23.4kg/m²）を解析対象とした。TG (mg/dL) は随時採血値とし、全対象者を TG 値により 6 群（<50, 50-99, 100-149, 150-199, 200-249, ≥250）に分類した。TG と CHD 死亡の関連は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて検討し、男女計・男女別で TG < 50mg/dL 群を対照とした他群の多変量調整ハザード比（HR）および 95%信頼区間（CI）を算出した。その際、調整変数は年齢・BMI・

飲酒歴・喫煙歴・Non HDL-C・高血圧・糖尿病・HDL-C とし、コホート・性（男女計のみ）による層別化を行った。また、同様の解析を non HDL-C < 170mg/dL の対象者（58,079 名）に限定して実施した。

【結果】

全追跡期間（平均 9.2 年、708,678 人年）において CHD 死亡を 316 名（男性 207 名、女性 109 名）で認めた。男女計における粗死亡率は 0.45/1,000 人年（95%CI:0.40-0.50）であり、男性における粗死亡率は女性における粗死亡率より高値を示した（男性：0.63/1,000 人年（95%CI：0.55-0.72）、女性：0.29/1,000 人年（95%CI：0.24-0.35））。男女計ならびに男女別の解析において、TG は CHD 死亡と有意な関連を認めなかった（表 1）。一方、non HDL-C < 170 に限定した解析では、男女計において TG \geq 250mg/dL 群で CHD 死亡と有意な関連を認め（HR：2.64（95%CI：1.14-6.11））、男女別の解析においても、TG \geq 250mg/dL 群の男性で CHD 死亡と有意な関連を認めた（HR：2.84（95%CI：1.08-7.51））。

【考察・結論】

本研究の結果、Non HDL-C が高くない日本人において、TG 高値は CHD 死亡と有意に関連した。したがって、本研究の結果から Non HDL-C 改善後の CHD 死亡リスクを軽減させる上で TG 管理は重要であることが示唆された。一方、Non HDL-C が高い者を含めた解析（全解析対象者による解析）の結果では、TG 高値が CHD 死亡と有意に関連せず、男女計および男性の解析で Non HDL-C が CHD 死亡と有意に関連していたことから、Non HDL-C が高値を示す場合には、TG 値の管理より Non HDL-C の背後にある高 LDL-C 血症の管理を行うことが優先されるべきであると考えられた。

本報告は中間報告であり、今後の展開として以下の解析を検討している。

- (1) 職域コホートを除外した解析の検討：職域コホートでは CHD 死亡者数が著しく少ないことから、職域コホートを除外して結果が変わりがないかを確認する。
- (2) 空腹時であることが判明している対象者に限定した解析の検討：本研究では随時採血における TG 値を用いて CHD 死亡との関連を検討しているが、空腹時であることが判明している場合もあるため、空腹時採血であることが判明している対象者に限定した場合に結果が変わるか否かにつき検討する。
- (3) BMI による層化解析の検討：既報において BMI が高くなるほど TG の CHD 死亡リスクが増大する（BMI と TG に交互作用がある）ことが示されていることから（Hirakawa Y, et al. Prev Med Rep 2015; 3: 79-82）、BMI による層化解析を行う必要がある。
- (5) TC, HDL の中央値による層化解析の検討：既報において随時 TG 値と CHD 死亡の関連が TC や HDL-C により大きく影響を受けなかったことが示されており（Iso H, et

al. Am J Epidemiol 2001; 153: 490-499)、本解析でも同様に検討する。

表 1：全解析対象者における中性脂肪と冠動脈疾患死亡との関連

	男女計 (n=76,886)		男性 (n=33,472)		女性 (n=43,414)	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
中性脂肪 (mg/dL)						
<50 (n=5,664)	Ref.		Ref.		Ref.	
50-99 (n=32,927)	1.01	0.55-1.84	1.22	0.56-2.67	0.64	0.25-1.63
100-149 (n=20,407)	1.10	0.59-2.04	1.33	0.60-2.98	0.69	0.26-1.82
150-199 (n=9,160)	1.09	0.56-2.13	1.46	0.61-3.45	0.55	0.19-1.61
200-249 (n=4,142)	1.14	0.55-2.38	1.45	0.57-3.70	0.65	0.20-2.18
>=250 (n=4,586)	1.42	0.69-2.89	1.52	0.60-3.83	1.12	0.36-3.47
年齢 (歳)	1.12	1.11-1.14	1.11	1.09-1.13	1.16	1.13-1.19
BMI (kg/m ²)	0.98	0.94-1.02	0.96	0.91-1.01	1.00	0.95-1.06
Non HDL-C (mg/dL)	1.03	1.00-1.07	1.04	1.00-1.08	1.02	0.96-1.07
高血圧あり	1.58	1.24-2.00	1.53	1.14-2.05	1.69	1.11-2.57
現在喫煙者	2.02	1.56-2.61	1.94	1.46-2.57	2.03	1.08-3.84
現在飲酒者	0.65	0.50-0.84	0.65	0.49-0.87	0.59	0.30-1.15
糖尿病あり	1.74	1.19-2.53	1.45	0.90-2.34	2.54	1.38-4.70

(コホート・性 (男女計のみ) で層別化)

表 2：Non HDL-C<170 mg/dL の対象者における中性脂肪と冠動脈疾患死亡との関連

	男女計 (n=58,079)		男性 (n=25,980)		女性 (n=32,099)	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
中性脂肪 (mg/dL)						
<50	Ref.		Ref.		Ref.	
50-99	1.23	0.64-2.38	1.27	0.58-2.80	1.03	0.31-3.42
100-149	1.40	0.70-2.80	1.35	0.59-3.09	1.38	0.40-4.82
150-199	1.01	0.45-2.30	1.11	0.42-2.93	0.74	0.16-3.48
200-249	1.92	0.82-4.53	1.77	0.63-4.95	2.27	0.48-10.85
>=250	2.64	1.14-6.11	2.84	1.08-7.51	1.74	0.27-11.01

(年齢・BMI・Non HDL-C・高血圧・喫煙歴・飲酒歴・糖尿病で調整
コホート・性（男女計のみ）で層別化)

8. 血中 AST、ALT 濃度と循環器疾患死亡との関連に関する研究

研究分担者：磯 博康 大阪大学 大学院医学系研究科 公衆衛生学 教授

研究分担者：八谷 寛 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学 教授

研究協力者：李 媛英 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学 助教

目的：

肝逸脱酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ：ALT、 γ グルトミルトランスペプチダーゼ：GGTP）は特定健康診査の基本的な健診項目に含まれており、我々は以前 GGTP と心血管疾患死亡の関連を報告しているが(Li Y, Okamura T et al., Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. J Atheroscler Thromb 2016;23:792-9.)、AST、ALT と心血管疾患リスクに関するエビデンスは十分でない。そこで、AST、ALT それぞれと循環器疾患死亡率との関連性を大規模な日本人集団代表コホートである EPOCH-Japan データにおいて調べた。

対象者：

EPOCH-JAPAN の対象者男性 51,926 人、女性 69,077 人のうち、40 歳未満あるいは 80 歳以上の者(N=8,122)、循環器疾患既往歴ある者(N=6,217)、肝逸脱酵素の情報がない者(N=25,925)、血糖値や糖尿病の既往歴のないサブコホートを除外し(N=10,512)、最終的に 40,183 人（男性 18,379 人、女性 21,804 人）を解析対象とし、男女別に分析した。

統計解析：

AST と ALT はそれぞれ 50 IU/L 未満を男女別に三分位で 3 群に分け、50 IU/L 以上の群と合わせ、4 群に分けた。共変量の欠損は多重代入法で対応した。年齢（歳）、喫煙状況（現、過去、非）、飲酒状況（現、過去、非）、body mass index（男女別四分位）、収縮期血圧（男女別四分位）、血清トリグリセライド（男女別四分位）、血清総コレステロール（男女別四分位）、糖尿病の既往歴の有無、GGTP、ALT、AST（いずれも男女別四分位）を補正し、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。

結果：

男性において AST 濃度が最も低い群（3-20 IU/L）に比し、第三群（26-49 IU/L）、第四群（50-2256 IU/L）の全循環器疾患死亡の多変量調整 HR は 1.33（1.04-1.71）、2.55（1.65-3.94）であった。女性において AST 濃度が最も低い群（4-18 IU/L）と比し、第四群（50-510 IU/L）の全循環器疾患死亡の多変量調整 HR は 1.88（1.21-2.92）であった（Table 2）。また、男性において ALT 濃度が最も低い群（1-20 IU/L）を基準にすると、第四群（50-1347 IU/L）の全循環器疾患死亡の多変量調整 HR は 0.36（0.18-0.69）であった（Table 3）。

考察：

男女とも AST 高値、男性において ALT の低値は心血管疾患の死亡に関連する可能性が示唆されたが、さらなる検討が必要である。

Table 1. Sex-specific means and proportions of cardiovascular risk factors in seven cohorts at baseline.

	Participants, n	Age at study entry, years	Body mass index, kg/m ²	Aspartate aminotransferase, IU/L	Alanine aminotransferase, IU/L	γ-Glutamyltransferase, IU/L	Systolic blood pressure, mm Hg	Serum total cholesterol, mg/dl	Serum triglycerides, mg/dl	History of diabetes (%)	Current smokers (%)	Current drinkers (%)
Men												
Osaki	6,343	62.0 (9.8)	23.6 (2.9)	28.0 (16.1)	24.9 (19.6)	43.6 (62.3)	132.4 (16.9)	193.9 (33.7)	138.7 (97.7)	7.2	49.14	76.94
Ohasama	163	56.5 (10.1)	23.5 (2.7)	29.7 (20.9)	28.6 (18.0)	46.0 (50.5)	136.4 (17.7)	191.6 (33.7)	147.7 (100.7)	19.4	41.1	47.85
Suita	2,445	59.5 (10.7)	22.7 (2.9)	26.8 (48.2)	26.1 (34.6)	52.3 (65.7)	131.2 (21.9)	202.0 (35.0)	142.2 (100.6)	6.3	49.14	74.21
REF cohort	1,248	57.0 (10.7)	22.2 (3.0)	28.8 (25.3)	26.4 (28.3)	61.3 (85.9)	133.8 (21.1)	198.9 (36.9)	165.7 (133.4)	12.9	55.97	78.69
Hisayama	1,052	57.0 (10.4)	22.9 (2.9)	27.7 (27.0)	19.4 (22.7)	43.4 (64.2)	134.0 (19.7)	197.2 (41.5)	146.3 (129.5)	11	50.19	61.85
NIPPON DATA90	2,320	56.3 (10.5)	23.0 (3.0)	27.4 (16.6)	27.6 (21.9)	56.1 (84.0)	140.1 (20.4)	199.1 (36.9)	148.3 (107.3)	5	54.05	60.43
Osaka	996	56.3 (9.5)	23.1 (2.8)	28.4 (15.9)	27.2 (19.8)	37.5 (55.6)	129.2 (17.0)	202.6 (34.6)	130.6 (105.0)	4.5	57.79	74.75
Aichi	3,721	50.4 (5.8)	23.3 (2.8)	24.4 (11.1)	24.7 (16.9)	58.6 (72.6)	128.7 (15.4)	210.7 (34.2)	136.6 (94.1)	7.7	36.72	83.63
Women												
Osaki	8,926	61.9 (8.7)	24.2 (3.2)	24.0 (10.8)	20.1 (14.3)	19.7 (18.6)	130.2 (18.2)	212.2 (34.2)	125.6 (78.1)	3.9	8.61	6.14
Ohasama	144	57.5 (8.6)	24.2 (3.7)	24.6 (9.0)	22.8 (13.2)	22.8 (29.0)	132.0 (18.8)	198.2 (33.8)	135.6 (100.6)	6.3	2.78	5.56
Suita	2,732	58.3 (10.7)	22.5 (3.2)	22.0 (11.6)	18.6 (14.3)	24.2 (29.0)	129.3 (22.4)	218.5 (37.4)	115.4 (78.5)	3.3	11.45	30.48
REF cohort	2,620	60.5 (10.1)	23.0 (3.7)	23.7 (13.9)	19.3 (15.6)	26.8 (32.8)	132.8 (22.6)	217.0 (38.8)	136.4 (77.8)	12.8	10.2	37.39
Hisayama	1,423	57.9 (10.4)	23.0 (3.3)	22.0 (19.6)	13.7 (11.2)	18.5 (24.6)	131.2 (20.9)	214.2 (41.0)	106.9 (66.7)	7.2	6.75	9.07
NIPPON DATA90	3,113	55.9 (10.6)	23.1 (3.3)	23.4 (14.3)	20.7 (18.9)	21.9 (22.4)	136.9 (20.1)	212.1 (37.6)	127.6 (83.2)	3.8	8.61	6.14
Osaka	1,908	54.3 (9.2)	22.8 (3.1)	22.9 (8.8)	19.6 (12.3)	15.9 (15.7)	126.7 (16.3)	216.5 (36.9)	101.2 (58.4)	1.8	8.19	15.6
Aichi	938	49.2 (5.6)	22.2 (2.9)	20.3 (8.1)	16.5 (11.3)	26.9 (26.7)	121.5 (16.1)	216.0 (37.3)	91.6 (54.3)	3.2	7.58	57.39

Table 2. Sex-specific, multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confident intervals for mortality from cardiovascular disease according to categories of AST and one SD increment of log AST in total participants.

	Aspartate aminotransferase, IU/L					1SD of log AST
Men	Range (IU/L)	3-20	21-25	26-49	50-2256	
	No. of subjects	5,741	6,207	5,626	805	
	Person-years	68,907	73,631	66,095	8,423	
	No. of mortality	197	243	214	48	
	Mortality rate [†]	2.86	3.30	3.24	5.70	
	Multivariable HR [§]	1	1.15 (0.94-1.41)	1.33 (1.04-1.71)	2.55 (1.65-3.94)	1.69 (1.29-2.20)
Women	Range (IU/L)	4-18	19-22	23-49	50-510	
	No. of subjects	6,366	8,216	6,721	501	
	Person-years	85,125	106,009	83,955	5,980	
	No. of mortality	153	251	257	36	
	Mortality rate [†]	1.80	2.37	3.06	6.02	
	Multivariable HR [§]	1	1.00 (0.81-1.24)	1.18 (0.92-1.53)	1.88 (1.21-2.92)	1.50 (1.15-1.97)

†: Mortality rate is expressed as /1000 person-years. [‡]

§: Adjusted for age (continuous), smoking status (never, former, current), 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), and history of diabetes (yes, no), alanine aminotransferase and γ -Glutamyltransferase (sex-specific quartiles).

Table 3. Sex-specific, multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confident intervals for mortality from cardiovascular disease according to categories of ALT and one SD increment of log ALT in total participants.

	Alanine aminotransferase, IU/L					
	1-20	21-26	27-49	50-1347	1SD of log ALT	
Men						
Range (IU/L)	1-20	21-26	27-49	50-1347		
No. of subjects	6,087	5,597	5,445	1,250		
Person-years	72,540	65,447	64,471	14,344		
No. of mortality	296	199	156	51		
Mortality rate [†]	4.08	3.04	2.43	3.56		
Multivariable HR [§]	1	0.86 (0.70-1.06)	0.79 (0.61-1.01)	0.54 (0.39-0.75)	0.68 (0.54-0.86)	
women						
Range (IU/L)	4-18	19-23	24-49	50-585		
No. of subjects	6,295	7,926	6,961	621		
Person-years	85,837	100,831	87,747	7,755		
No. of mortality	192	239	237	29		
Mortality rate [†]	2.24	2.37	2.70	3.75		
Multivariable HR [§]	1	0.60 (0.38-0.92)	0.81 (0.52-1.27)	0.60 (0.35-1.03)	0.73 (0.57-0.93)	

†: Mortality rate is expressed as /1000 person-years. [2]

§: Adjusted for age (continuous), smoking status (never, former,current), 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), and history of diabetes (yes, no), aspartate aminotransferase and γ -Glutamyltransferase (sex-specific quartiles).