

主な統合研究の概要

1. 降圧剤服薬と非服薬のリスク比較

題名: Cardiovascular risk and blood pressure lowering treatment among elderly individuals: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan.

著者: Asayama K, Ohkubo T, Satoh A, Tanaka S, Higashiyama A, Murakami Y, Yamada M, Saitoh S, Okayama A, Miura K, Ueshima H, Miyamoto Y, Okamura T, Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group.

書誌情報: Journal of Hypertension. 2018; 36: 410-418.

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 (Optimal)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、血圧値の上昇に伴って循環器疾患リスクが直線的に上昇する関係性は、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弱い、あるいは観察されないことが報告されている。我々は以前、本研究データベースを用いて、血圧の与える影響が循環器死亡の病型によって異なり、対象者個々の特性に応じた細やかなリスク管理が必要と考えられる、との結果を得ている。

一方、高齢者高血圧の血圧管理目標については議論が続いている。2014年の日本高血圧学会ガイドライン (JSH2014)では、若年～前期高齢者は 140/90mmHg 未満、後期高齢者は 150/90mmHg を降圧目標に定めている (ただし、忍容性があれば後期高齢者も 140/90mmHg 未満)。第 8 次米国合同委員会 (JNC-8)では、合併症のない 60 歳以上は 150/90 mmHg 未満との目標を定める一方で、既に降圧治療によって収縮期 140 mmHg 未満となっていれば降圧目標を緩める必要はないとも注記している。

本研究では、Individual Participant Data を統合した大規模データベースである対象集団から、高齢服薬者における血圧レベルと循環器死亡リスクを分析した。

方法

本研究の対象は、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 60 歳以上 90 歳未満の住民のうち、循環器死亡と降圧薬内服に関する情報がある 7 コホートの計 26,133 名である。この対象者を 60-74 歳・75-89 歳の 2 集団、さらに降圧薬服薬の有無で 2 集団、計 4 集団に分類した。対象者のベースライン血圧は、JSH 2014 に基づいて、Optimal (120/80mmHg 未満)、Normal (120/80mmHg 以上 130/85mmHg 未満)、High Normal (130/85mmHg 以上 140/90mmHg 未満)、Grade 1 Hypertension (140/90mmHg 以上 160/100mmHg 未満)、Grade 2 Hypertension (160/100mmHg 以上 180/110mmHg 未満)、Grade 3 Hypertension (180/100mmHg 以上) の計 6 階層に分類した。循環器死亡は 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) と定義した。

すべての統計解析には SAS Version 9.4 (SAS institute) を用いた。基礎特性の検討には t 検定、 χ^2 乗検定あるいは分散分析を適宜使用した。血圧階層別の循環器死亡リスクの解

析には Cox 比例ハザードモデルを適用し、Optimal 群を対照として各階層のリスクを年齢階級・服薬別に算出した。この際、性、年齢、body mass index、心疾患既往、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒、コホート効果を調整因子として用いた。

結果

対象者は男女比 41:59、血圧の平均値 137.7/79.7 mmHg であり、60-74 歳の 21,983 名ならびに 75-89 歳の 4,150 名のうち、それぞれ 5,685 名 (25.9%)ならびに 1,335 名 (32.2%)が降圧薬を内服していた。平均 12.7 年 (5-95%値: 2.4-20.6 年)の観察期間中に、計 2,451 例の循環器死亡が観察された。表のように、非服薬者に対する服薬者のリスクは、60-74 歳で 1.30 倍 (95%信頼区間 1.16-1.46)、75-89 歳で 1.35 倍 (同 1.16-1.56)であり、総循環器、冠動脈疾患、心不全、脳卒中のいずれの死亡についても、年齢と服薬の有無との間に有意な交互作用を認めなかった ($P \geq 0.29$)。

表: 服薬者の循環器死亡リスク。ハザード比と 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、各種危険因子で調整した。†: $P < 0.05$ 。‡: $P < 0.0001$ 。

死亡分類	60-74 歳 (21,983 名)		75-89 歳 (4,150 名)	
	死者数	ハザード比 (95% CI)	死者数	ハザード比 (95% CI)
総循環器	1544	1.30 (1.16-1.46) ‡	907	1.35 (1.16-1.56) ‡
脳卒中	671	1.41 (1.19-1.67) ‡	359	1.30 (1.03-1.64) †
冠動脈疾患	330	1.18 (0.92-1.51)	177	1.47 (1.05-2.04) †
心不全	239	1.24 (0.91-1.69)	179	1.30 (0.93-1.82)

続いて、血圧の 6 階層 (Optimal ~ Grade 3 Hypertension) で対象者を分類し、至適血圧を対照群とした場合のリスクを、年齢階級別・降圧治療の有無別に算出した。その結果は図のように、60-74 歳では服薬の有無にかかわらず循環器死亡リスクの上昇は直線的であったが ($P \leq 0.0008$)、75-89 歳では服薬の有無にかかわらず血圧レベル上昇に伴う直線的なリスク上昇は観察されなかった ($P \geq 0.18$)。この傾向は、脳卒中死亡リスクで分析した場合も同様であった。

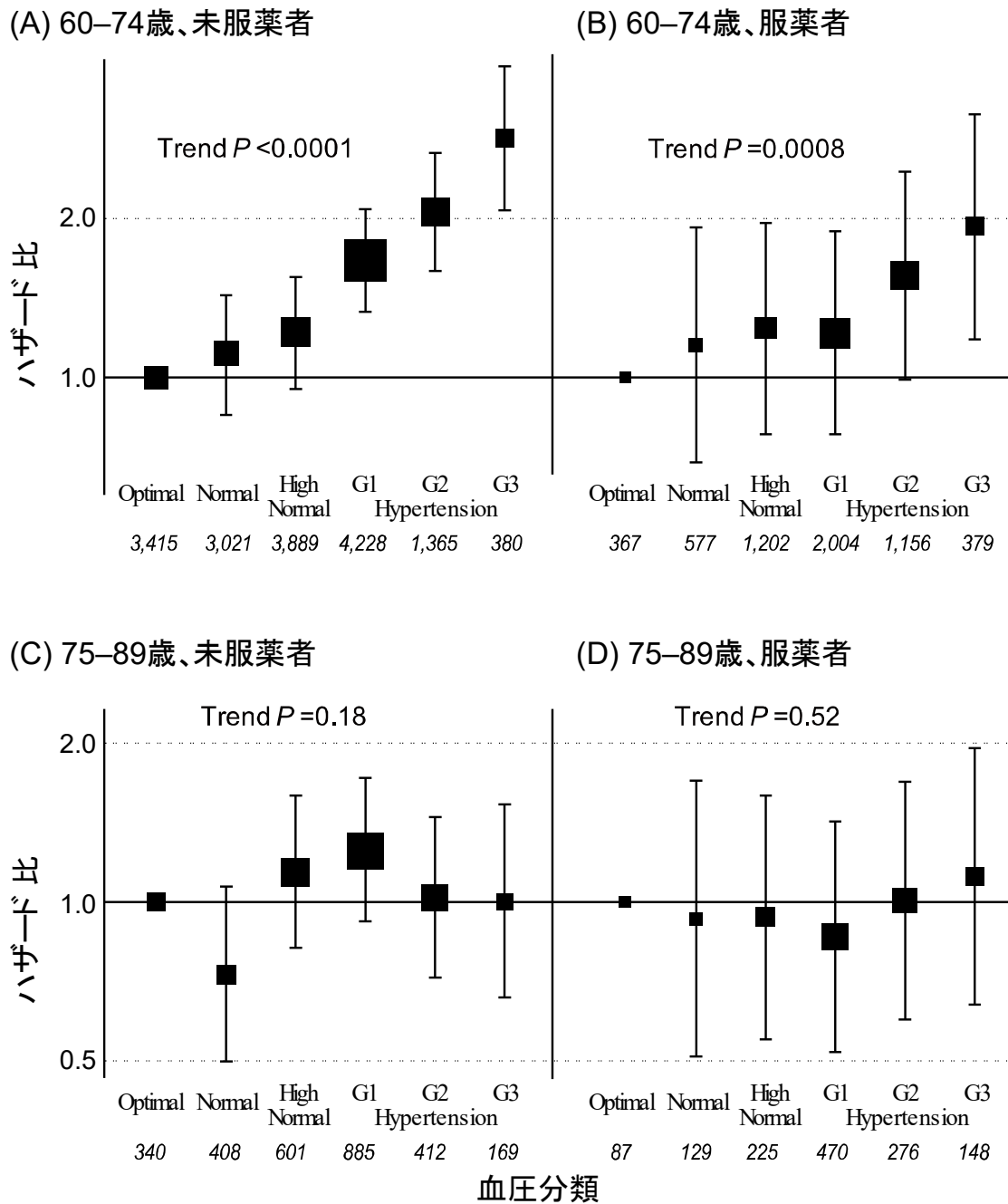


図: 血圧レベルで6階層に分けた総循環器死亡リスクを、60-74歳(パネルA, B)・75-89歳(パネルC, D)ならびに未服薬者(パネルA, C)・服薬者(パネルB, D)の4群別に表示。各群とも、Optimal(至適血圧)を対照として、他の5階層のハザード比を示している。縦軸のエラーバーは95%信頼区間で、点推定値の四角の大きさは各階層のイベント数に比例している。下のイタリックの数値は各階層の人数。

考察

高齢の降圧治療者の循環器疾患による死亡リスクは、その循環器疾患の種類にかかわらず未服薬者と比べて 1.2-1.5 倍程度高く、この結果は 60-74 歳ならびに 75-89 歳で変わらず認められた。一方、血圧レベルと循環器死亡リスクの間には、65-74 歳の集団で直線的な正の関連が明瞭に観察されたが、75-89 歳においては一定の傾向が認められなかった。

2015 年に発表された米国の Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) は、50 歳以上の軽症高血圧患者における収縮期 120mmHg 未満への厳格な降圧療法の有用性を示した。特にサブグループ解析で、75 歳以上の高齢者における厳格な降圧の有用性が強力に観察され、高齢者の緩やかな血圧管理目標に対し再考を促す結果となっている。ただし、SPRINT の外来血圧測定には「患者（被検者）が医療スタッフのいない独りの部屋で、腕帯を巻いたまま 5 分安静を保つ」「自動駆動する血圧計が被検者の血圧を 1 分間隔で 3 回自動測定する」との規定があり、被検者のまわりに医療スタッフがいないことで、医療スタッフの目前で血圧測定によって被検者に生じる狭義の白衣効果が除外された上、厳格な血圧測定によって通常の外來随時血圧とは異なった血圧値が得られたと推測される。本 EPOCH-JAPAN 研究の追加解析では、収縮期 120mmHg 未満の群にくらべ 120mmHg 以上の群は、60-74 歳でリスクが 36-47% 上昇していた（ただし服薬者では有意水準に達せず）が、75-89 歳ではリスクの上昇は観察されなかった。EPOCH-JAPAN 研究は観察研究であり、SPRINT の結果と同列に論じることはできないが、75 歳未満では早期かつ厳格な血圧管理が大切であり、75 歳以上では血圧以外の総合的なリスク管理が一層重要であることが示唆された。

2. 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

題名：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.)

著者：Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, Tamakoshi A, Iso H, Kotani K, Kiyama M, Yamada M, Ishikawa S, Murakami Y, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group.

書誌情報：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。

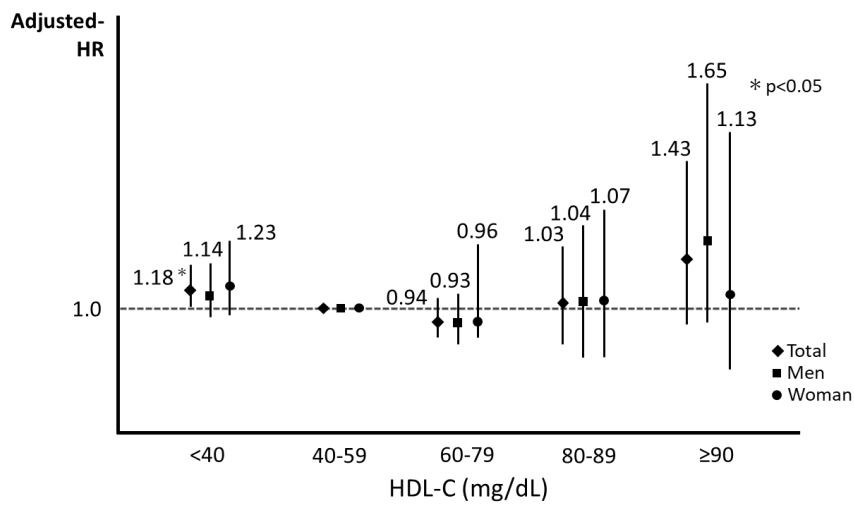


図 1. HDL-C 群別 脳・心血管疾患死亡に対する多変量調整ハザード比

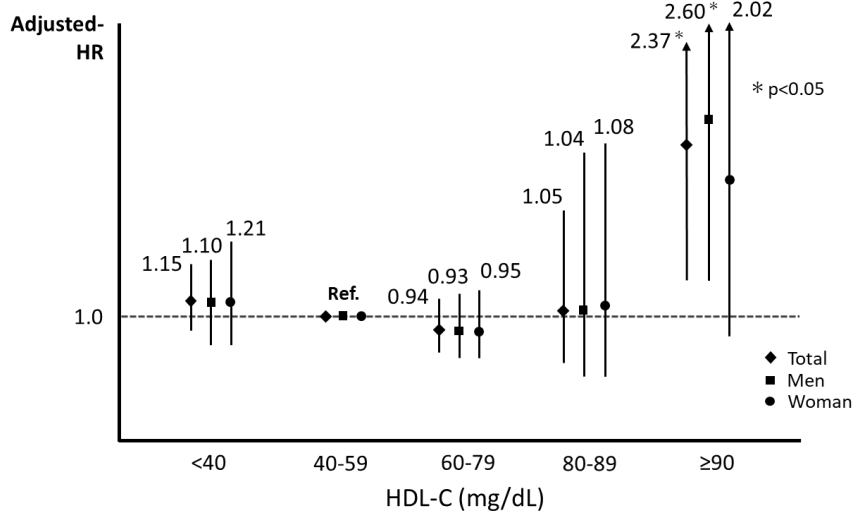


図 2. HDL-C 群別 動脈硬化性心血管死亡に対する多変量調整ハザード比

3. 日本のコホート統合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—

題名 : 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)

著者 : 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; EPOCH-JAPAN Research Group.

書誌情報: Hypertension 2019; 73: 52-59.

【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。

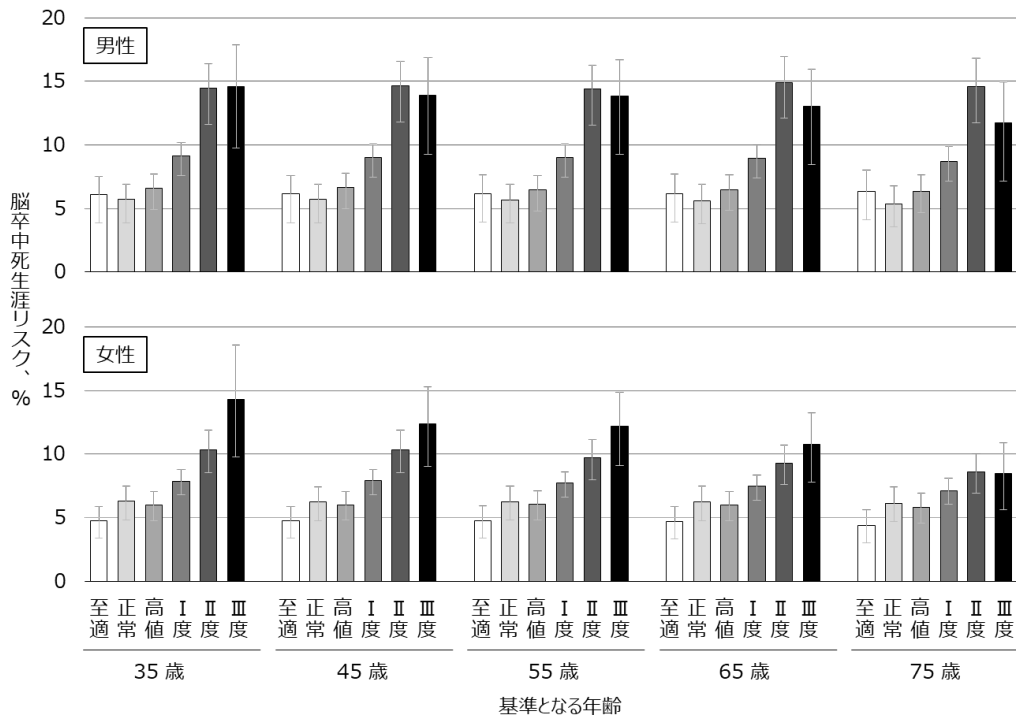


図1. 血圧レベルごとの脳卒中死生涯リスク

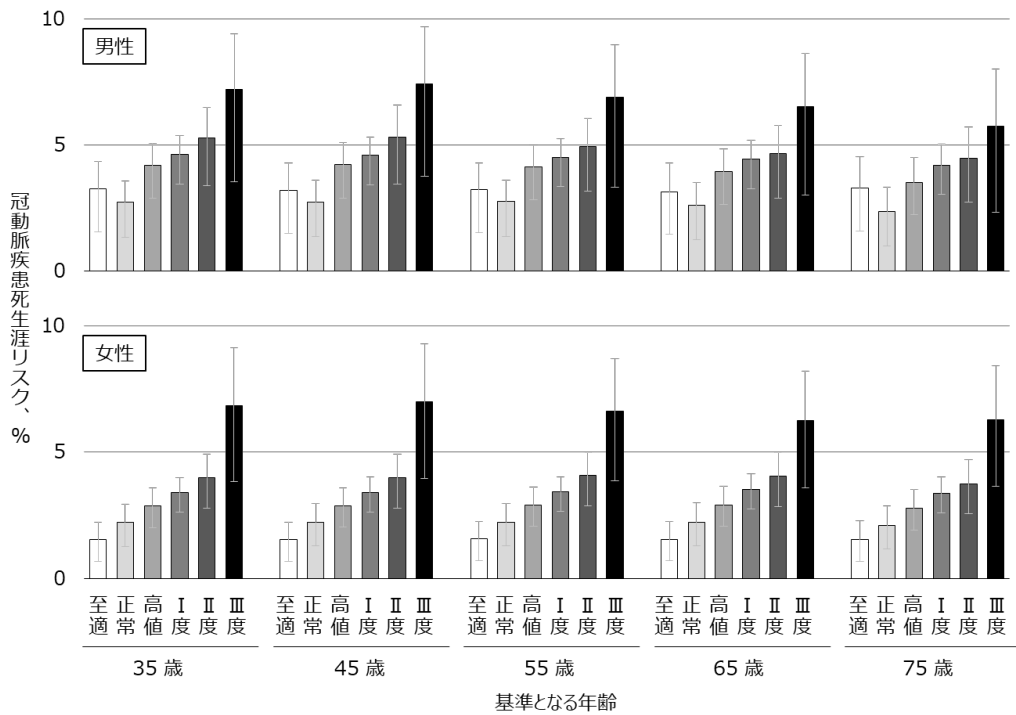


図2. 血圧レベルごとの冠動脈疾患死生涯リスク

4. 日本人の BMI と総コレステロールと肝臓がん死亡の関連についてのコホート統合解析

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

著者 : Ukawa S, Tamakoshi A, Murakami Y, Kiyohara Y, Yamada M, Nagai M, Satoh A, Miura K, Ueshima H, Okamura T, EPOCH-JAPAN Research Group.

書誌情報 : Asian Pac J Cancer Prev 2018; 19: 2089-2095.

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。

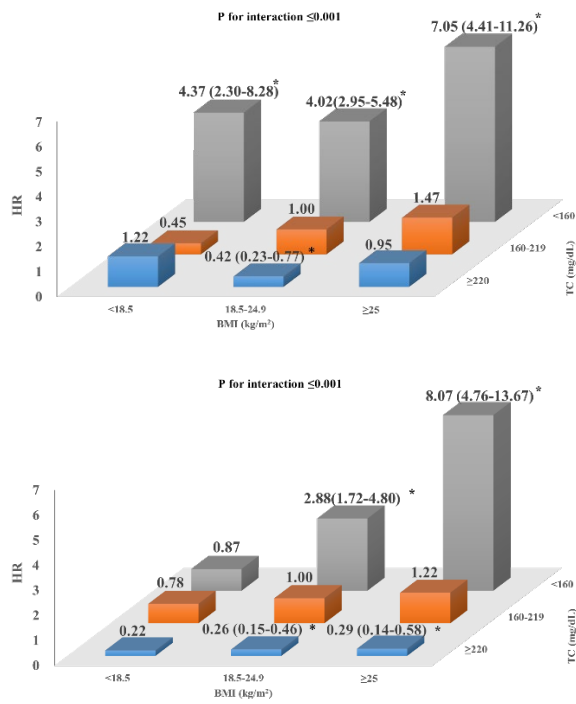


図1 体格、TC の組み合わせと肝がん死亡との関連(上段: 男性、下段: 女性), *P<0.05

5. 日本人における BMI と全死亡の関連 : 13 コホート研究の pooled 解析

題名 : Association between body mass index and all-cause death in Japanese population: pooled individual participant data analysis of 13 cohort studies

著者 : 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.

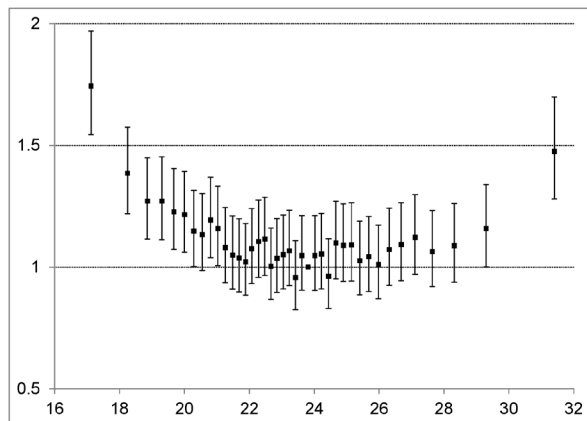
書誌情報 : J Epidemiol. 2019; 29: 457-463

【目的】日本人において BMI が総死亡と U 型または J 型の関連を示すことが知られているが、これらの関連は喫煙歴や健康状態により異なる可能性がある。BMI と総死亡の関連、ならびにその関連における喫煙歴や健康状態の影響について大規模統合データベースを用いて詳細に検討した。

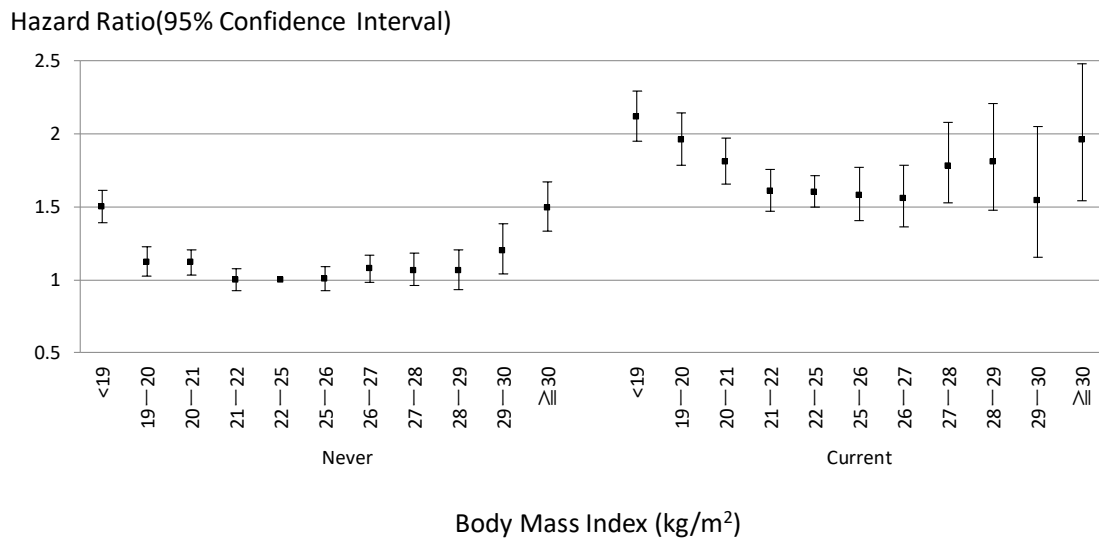
【方法】日本における 13 コホート 179,987 名（男性 68,282 名、女性 111,705 名、平均年齢 58.7 歳、平均 BMI 23.3kg/m²）を解析対象とした。BMI と総死亡の関連はコホート層別化 Cox 比例ハザードモデルを用いて検討し、年齢・性・喫煙歴による調整を行った。また BMI と年齢・性・喫煙歴の交互作用についても検討した。

【結果】全解析対象者において BMI は総死亡と U 型の関連を示しており（図）、BMI 22.0-24.9kg/m² 群で総死亡リスクが最も小さかった。また健康状態の良好な対象者（非喫煙者、TC 180mg/dL 以上、5 年以上の追跡が可能）に限定しても BMI と総死亡の関連は変わらなかった。さらに年齢・性・喫煙歴で層別化しても BMI と総死亡の関連は変わらなかった。非喫煙者のすべての BMI 群における総死亡リスクは、喫煙者における最もリスクの小さい BMI 群と比較し、小さかった。

【結論】全対象者・健康状態の良好な対象者のいずれにおいても、BMI は総死亡と U 型の関連を示し、BMI 22.0-24.9kg/m² 群で総死亡リスクが最も小さかった。喫煙は総死亡と強く関連しており、効果的な禁煙プログラムの策定が必要であると考えられた。



図：全解析対象者における BMI と総死亡の関連（横軸：BMI(kg/m²)、縦軸：全死亡 HR)



図：全解析対象者における BMI と総死亡の関連 現在喫煙、非喫煙層別化
 非喫煙者の総死亡リスク最大群と比べ喫煙者の総死亡リスク最低群でリスクが高い
 （横軸：BMI(kg/m²)、縦軸：全死亡 HR)

6. 総コレステロール層別後の血圧分類と冠動脈疾患死の生涯リスク

題名 : Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increase Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN.

著者 : Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka-Mizuno S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group.

書誌情報 : J Atheroscler Thromb 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. [Epub ahead of print]

【目的】生涯リスクとは、一生を通じて対象アウトカムが発生する確率であり、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 データベースを用い、総コレステロール値(TC)で層別後の、血圧レベル別の冠動脈疾患(CHD)死の生涯リスクを、日本高血圧学会によって近年改定された高血圧基準値を考慮して算出した。

【方法】日本の 13 コホート研究より、105,432 名(男性 42.5%、平均年齢 55.1 歳)のデータを抽出した。正常・正常高値血圧([収縮期/拡張期]<130/<80 mmHg)、高値血圧 (130-139/80-89 mmHg)、I 度高血圧 (140-159/90-99 mmHg)、II-III 度高血圧 ($\geq 160/\geq 100$ mmHg)の 4 群を、TC ≥ 220 mg/dL でさらに層別化した。計 8 群の CHD 死の生涯リスクを、CHD 死以外の死亡を競合リスクとして考慮したモデルで算出した。

【結果】平均追跡期間 15 年(1,553,735 人年)の間に、冠動脈疾患死 889 例が認められた。各血圧・TC グループの 35 歳時点の CHD 死 10 年リスクは、0.11%以下であった。一方、CHD 死生涯リスクは、最小で 1.84%であり、血圧高値となるごとに上昇し、TC ≥ 220 mg/dL かつ II-III 度高血圧群の男性/女性でそれぞれ 7.73%/5.77% (95%信頼区間: 3.53%-10.28%/ 3.83%-7.25%)であった。正常血圧・正常高値血圧群では、TC ≥ 220 mg/dL 群と TC<220 mg/dL 群の CHD 死生涯リスクの差が男性で $\leq 0.25\%$ 、女性で $\leq 0.40\%$ であった。高血圧かつ TC 高値群の CHD 死生涯リスクは、若年ほど高値を示した。

【考察】TC 高値は、特に高血圧群における CHD 死生涯リスクを上昇させることが示唆された。本研究結果は、若年者に高血圧・脂質異常症予防を促すための保健指導に役立つと考えられる。

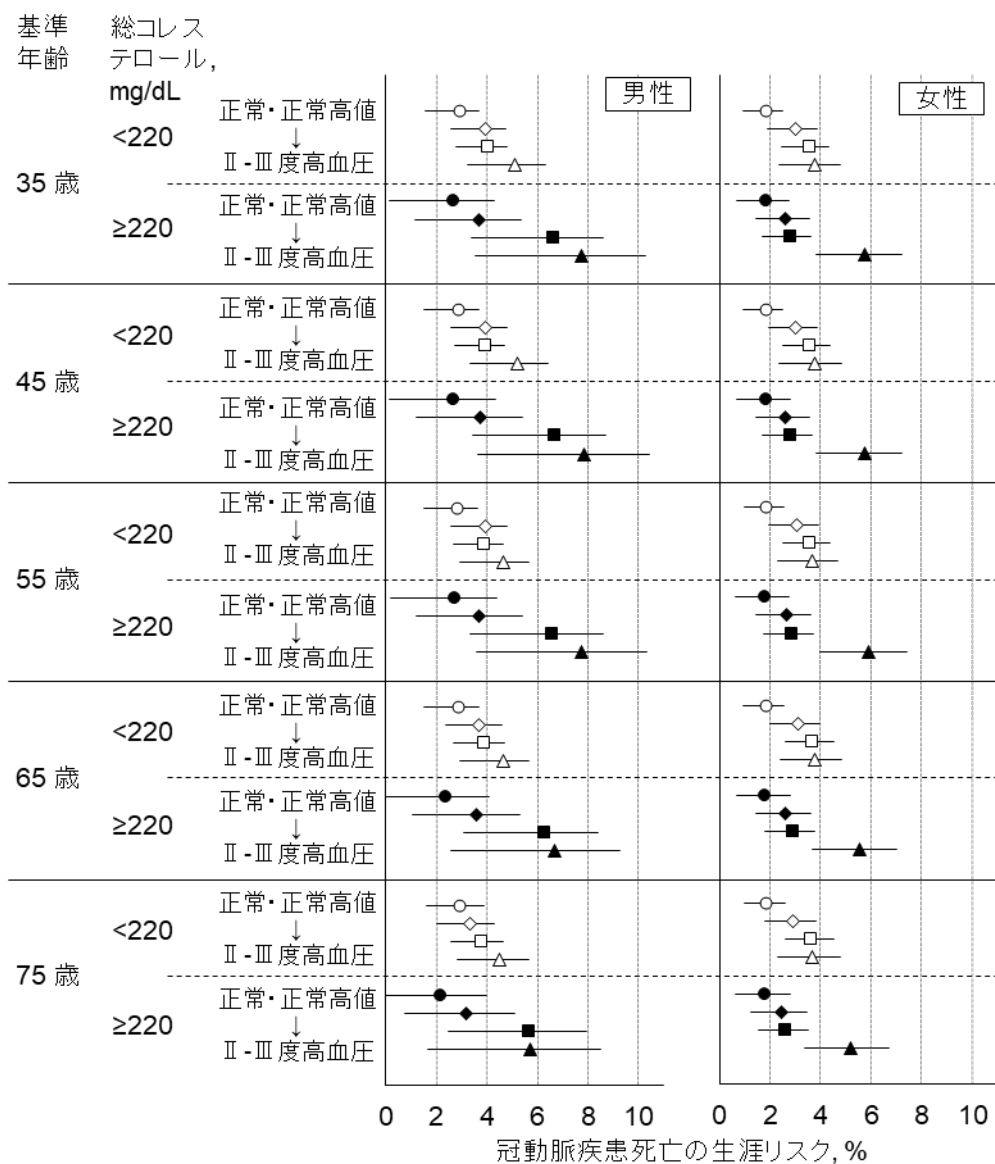


図. 血圧・総コレステロール値分類ごとの冠動脈疾患死亡生涯リスク
 対象者は、血圧レベルにより正常・正常高値血圧(○)、高値血圧(◇)、I度高血圧(□)、およびII-III度高血圧(△)の4分類に、脂質レベルによりさらに<220 mg/dL(closed symbol)および≥220 mg/dL(closed symbol)の2群に分割されている。

(備考)これ以降は論文投稿中または執筆中の課題)

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

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 BMI23.4kg/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に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）、本解析でも同様か検討する。

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 グルタ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、AST、ALT に独立した GGTP と心血管疾患（冠血管疾患および脳卒中：CVD）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も十分でない。そこで、AST、ALT それぞれと CVD 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 61,083 人、女性 86,382 人のうち、40 歳未満あるいは 80 歳以上の者(N=17,301)、循環器疾患既往歴ある者(N=6,602)、肝逸脱酵素の情報がないコホート(N=44,180)、糖尿病の既往歴のないサブコホート及びその他の調整変数の欠損がある者(N=19,708)を除外し、最終的に 56,190 人（男性 24,116 人、女性 32,074 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 未満を男女別に四分位で 4 群に分け、50 IU/L 以上の群と合わせ、5 群に分けた。モデル 1 では年齢（連続量）を補正し、モデル 2 では更に喫煙状況（現、過去、非）、飲酒状況（現、過去、非）、body mass index（男女別五分位）、収縮期血圧（男女別五分位）、血清トリグリセライド（男女別五分位）、血清総コレステロール（男女別五分位）、血清 HDL コレステロール（男女別五分位）、糖尿病の既往歴の有無を補正した。モデル 3 ではさらに GGTP（男女別五分位）、ALT、AST（いずれも男女別 5 群）を補正し、CVD 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（4-19 IU/L）に比し、第二群（20-23 IU/L）、第三群（24-28 IU/L）、第四群（29-49 IU/L）第五群（50-2256 IU/L）の CVD 死亡の多変量調整（モデル 3）HR は 1.34 (1.05-1.71)、1.23 (0.93-1.63)、1.57 (1.15-2.15)、2.81 (1.65-4.78) であり、Log-AST の 1SD 増加の多変量調整（モデル 3）HR は 1.21 (1.08-1.36)であった。女性において AST 濃度が最も低い群（5-18 IU/L）に比し、第二群（19-21 IU/L）、第三群（22-25 IU/L）、第四群（26-49 IU/L）第五群（50-602 IU/L）の CVD 死亡の多変量調整（モデル 3）HR は 1.05 (0.77-1.42)、1.12 (0.82-1.54)、1.55 (1.10-2.20)、2.59 (1.23-5.48) であり、Log-AST の 1SD 増加の多変量調整（モデル 3）HR は 1.20 (1.06-1.35)であった。

(Table 3)。

男性においてALT濃度が最も低い群(2-15 IU/L)に比し、第二群(16-20 IU/L)、第三群(21-27 IU/L)、第四群(28-49 IU/L)、第五群(50-1347 IU/L)のCVD死亡の多変量調整(モデル3)HRは0.95(0.76-1.19)、0.89(0.67-1.16)、0.55(0.39-0.78)、0.62(0.37-1.06)であり、Log-ALTの1SD増加の多変量調整(モデル3)HRは0.83(0.73-0.95)であった。女性においてALT濃度が最も低い群(2-13 IU/L)に比し、第二群(14-17 IU/L)、第三群(18-22 IU/L)、第四群(23-49 IU/L)、第五群(50-1016 IU/L)のCVD死亡の多変量調整(モデル3)HRは0.75(0.57-0.99)、0.84(0.61-1.16)、0.66(0.45-0.98)、0.53(0.24-1.16)であり、Log-ALTの1SD増加の多変量調整(モデル3)HRは0.84(0.73-0.97)であった(Table 4)。しかし、ASTを調整しないモデル2での第五群のHRは男性で1.56(1.11-2.20)、女性で1.58(0.98-2.56)であった。

考察：

男女ともAST高値、ALTの低値はCVD死亡のリスク上昇に関連する可能性が示唆されたが、特にALTについてASTとの組み合わせでの評価などさらなる検討が必要である。

Table 1. Sex-specific means (standard deviation) or proportions according to 5 groups of aspartate aminotransferase (AST).

	Quintiles of AST				
Men					
AST, Range, median (IU/L)	4-19, 17	20-23, 22	24-28, 26	29-49, 33	50-2256, 66
Number of men	5061	6125	5886	6041	1003
Age at study entry, years	57.3 (10.6)	59.5 (10.5)	60.2 (10.4)	60.5 (10.3)	60.3 (9.6)
Aspartate aminotransferase, IU/L	17.0 (2.0)	21.5 (1.1)	25.9 (1.4)	34.5 (5.1)	82.7 (81.0)
Alanine aminotransferase, IU/L	15.4 (4.9)	19.7 (6.2)	24.2 (8.2)	34.2 (14.9)	80.8 (65.6)
γ -Glutamyltransferase, IU/L	29.8 (22.5)	35.9 (28.0)	43.7 (37.8)	68.6 (72.5)	194.8 (231.9)
Serum total cholesterol, mg/dl	197.2 (33.8)	198.6 (33.9)	199.3 (33.6)	198.7 (36.0)	182.9 (42.6)
Serum triglycerides, mg/dl	125.6 (76.4)	129.1 (84.5)	132.3 (89.1)	145.4 (112.5)	177.7 (162.2)
HDL cholesterol, mg/dl	50.6 (13.4)	52.6 (14.0)	54.3 (14.6)	55.6 (15.9)	52.8 (17.7)
Body mass index, kg/m ²	23.0 (2.7)	23.3 (2.8)	23.6 (2.8)	23.9 (3.1)	23.8 (3.7)
Systolic blood pressure, mm Hg	129.0 (18.9)	131.1 (18.6)	132.8 (18.9)	134.9 (18.9)	139.6 (21.0)
Former drinkers (%)	5.47	6.32	5.95	5.4	6.88
Current drinkers (%)	67.54	69.37	74.07	78.22	78.36
Former smokers (%)	27.45	29.47	31.14	29.6	29.01
Current smokers (%)	48.03	42.2	38.84	39.94	49.95
History of diabetes (%)	8.44	6.42	5.69	6.37	13.56
Women					
AST, Range, median (IU/L)	5-18, 16	19-21, 20	22-25, 23	26-49, 29	50-602, 63
Number of women	7773	7305	8298	8131	567
Age at study entry, years	54.3 (10.3)	59.4 (10.0)	61.8 (8.9)	63.0 (8.6)	62.0 (8.7)
Aspartate aminotransferase, IU/L	16.0 (1.9)	20.0 (0.8)	23.4 (1.1)	30.8 (5.0)	76.3 (44.0)
Alanine aminotransferase, IU/L	13.1 (3.9)	16.5 (4.5)	19.5 (5.5)	28.1 (11.4)	84.1 (59.9)
γ -Glutamyltransferase, IU/L	16.4 (10.0)	19.0 (14.1)	21.5 (15.8)	30.5 (32.3)	75.1 (86.7)
Serum total cholesterol, mg/dl	205.8 (35.1)	211.5 (33.9)	213.1 (33.9)	213.6 (34.6)	204.5 (43.6)
Serum triglycerides, mg/dl	106.3 (65.2)	115.3 (69.2)	117.1 (69.1)	122.3 (77.5)	139.8 (129.6)
HDL cholesterol, mg/dl	57.7 (14.0)	58.5 (14.1)	59.5 (14.5)	59.5 (15.3)	55.7 (14.3)
Body mass index, kg/m ²	23.2 (3.1)	23.6 (3.2)	23.8 (3.4)	24.1 (3.6)	25.4 (4.2)
Systolic blood pressure, mm Hg	125.4 (19.6)	128.0 (20.0)	129.5 (20.3)	131.3 (20.2)	137.7 (21.7)
Former drinkers (%)	1.67	1.46	1.42	1.66	2.82
Current drinkers (%)	22.89	18.66	17.85	16.3	17.64
Former smokers (%)	2.73	1.75	1.37	1.32	2.47
Current smokers (%)	7.92	4.78	3.24	3.49	7.58
History of diabetes (%)	4.46	3.29	3.12	3.39	7.94

Table 2. Sex-specific means (standard deviation) or proportions according to 5 groups of aspartate aminotransferase (ALT).

	Quintiles of ALT				
	Men				
ALT, Range, median (IU/L)	2-15, 13	16-20, 18	21-27, 23	28-49, 34	50-1347, 64
Number of men	5146	6087	5760	5494	1629
Age at study entry, years	60.5 (10.9)	60.6 (10.4)	59.9 (10.2)	57.9 (10.2)	56.3 (10.1)
Aspartate aminotransferase, IU/L	19.4 (4.3)	22.8 (5.0)	25.9 (5.9)	31.8 (10.9)	61.0 (67.4)
Alanine aminotransferase, IU/L	12.5 (2.2)	18.0 (1.4)	23.7 (1.9)	35.0 (5.8)	77.5 (51.3)
γ-Glutamyltransferase, IU/L	27.0 (21.6)	34.1 (28.8)	45.5 (40.7)	71.3 (78.1)	146.1 (184.8)
Serum total cholesterol, mg/dl	192.5 (33.3)	196.7 (33.2)	198.6 (34.0)	202.9 (35.7)	199.7 (42.8)
Serum triglycerides, mg/dl	110.0 (66.7)	120.6 (79.0)	134.6 (88.0)	160.7 (117.9)	186.6 (139.4)
HDL cholesterol, mg/dl	53.4 (14.2)	54.4 (14.7)	54.0 (14.9)	52.6 (14.9)	49.3 (15.2)
Body mass index, kg/m ²	22.1 (2.6)	23.0 (2.6)	23.7 (2.7)	24.5 (2.9)	25.3 (3.5)
Systolic blood pressure, mm Hg	130.6 (19.7)	131.5 (19.0)	132.4 (18.7)	133.8 (18.7)	136.3 (19.0)
Former drinkers (%)	5.69	5.91	5.75	5.62	7.12
Current drinkers (%)	70.13	72.22	73.61	75.01	71.95
Former smokers (%)	28.27	30.13	29.97	29.27	29.65
Current smokers (%)	49.48	41.66	38.96	39.55	44.01
History of diabetes (%)	5.97	6.37	6.23	7.86	11.66
Women					
ALT, Range, median (IU/L)	2-13, 11	14-17, 16	18-22, 20	23-49, 28	50-1016, 64
Number of women	7582	8297	7575	7688	932
Age at study entry, years	56.8 (11.3)	60.1 (10.1)	61.1 (9.3)	60.9 (8.8)	59.9 (8.5)
Aspartate aminotransferase, IU/L	17.8 (3.6)	20.8 (3.7)	23.2 (4.2)	28.4 (6.9)	60.0 (39.1)
Alanine aminotransferase, IU/L	11.0 (1.9)	15.5 (1.1)	19.8 (1.4)	29.6 (6.4)	76.4 (47.6)
γ-Glutamyltransferase, IU/L	14.6 (7.6)	17.7 (10.4)	21.4 (14.4)	32.8 (31.2)	68.3 (78.2)
Serum total cholesterol, mg/dl	205.9 (35.0)	210.2 (33.4)	212.8 (33.7)	214.8 (35.3)	211.4 (40.9)
Serum triglycerides, mg/dl	100.6 (59.7)	109.6 (63.1)	117.4 (70.9)	132.5 (85.0)	144.1 (96.9)
HDL cholesterol, mg/dl	58.4 (14.3)	59.4 (14.4)	59.5 (14.5)	58.1 (14.8)	55.5 (14.1)
Body mass index, kg/m ²	22.4 (2.9)	23.3 (3.1)	24.0 (3.3)	24.9 (3.6)	26.1 (4.1)
Systolic blood pressure, mm Hg	124.3 (19.7)	128.0 (20.0)	129.9 (20.3)	132.3 (20.2)	138.9 (21.8)
Former drinkers (%)	1.54	1.48	1.35	1.81	2.68
Current drinkers (%)	19.9	19.44	18.75	17.47	17.49
Former smokers (%)	2.57	1.51	1.47	1.57	2.47
Current smokers (%)	7.07	4.27	4.11	3.98	5.79
History of diabetes (%)	2.66	3.1	3.38	4.89	8.15

Table 3. Age- and multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confident intervals for mortality from cardiovascular disease according to quintiles of AST and one SD increment of log AST.

	Quintiles of AST					HR1 [†]	Trend p
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4	Q5 (high)		
Men							
Range, median (IU/L)	4-19, 17	20-23, 22	24-28, 26	29-49, 33	50-2256, 66		
No. at risk	5061	6125	5886	6041	1003		
Person-years	49,338	53,756	49,284	49,364	8,147		
Stroke							
No. of mortality	33	63	48	62	22		
Mortality rate	0.67	1.17	0.97	1.26	2.70		
Model 1	1	1.59 (1.04-2.42)	1.27 (0.81-2.00)	1.68 (1.09-2.57)	3.81 (2.22-6.56)	1.27 (1.14-1.41)	<.0001
Model 2	1	1.57 (1.03-2.40)	1.29 (0.82-2.04)	1.58 (1.02-2.44)	2.98 (1.71-5.21)	1.22 (1.09-1.36)	0.001
Model 3	1	1.60 (1.03-2.48)	1.33 (0.81-2.19)	1.64 (0.95-2.83)	2.55 (1.08-6.03)	1.17 (0.97-1.41)	0.10
Ischemic stroke							
No. of mortality	19	34	22	26	12		
Mortality rate	0.39	0.63	0.45	0.53	1.47		
Model 1	1	1.44 (0.82-2.53)	0.97 (0.53-1.81)	1.19 (0.65-2.16)	3.93 (1.90-8.13)	1.22 (1.03-1.44)	0.02
Model 2	1	1.48 (0.84-2.61)	0.99 (0.53-1.86)	1.15 (0.62-2.12)	3.25 (1.53-6.89)	1.17 (0.99-1.39)	0.06
Model 3	1	1.66 (0.92-3.00)	1.19 (0.60-2.37)	1.39 (0.64-3.02)	2.81 (0.82-9.56)	1.07 (0.81-1.39)	0.65
Hemorrhagic stroke							
No. of mortality	7	16	15	24	5		
Mortality rate	0.14	0.30	0.30	0.49	0.61		
Model 1	1	1.91 (0.78-4.66)	1.87 (0.76-4.63)	2.92 (1.24-6.88)	3.84 (1.21-12.16)	1.33 (1.11-1.60)	0.002
Model 2	1	1.97 (0.80-4.82)	2.10 (0.84-5.25)	3.11 (1.30-7.47)	3.21 (0.98-10.46)	1.30 (1.07-1.58)	0.01
Model 3	1	1.63 (0.65-4.09)	1.55 (0.58-4.15)	2.37 (0.84-6.66)	2.58 (0.49-13.43)	1.34 (0.95-1.90)	0.10
Coronary heart disease							
No. of mortality	33	48	35	44	13		
Mortality rate	0.67	0.89	0.71	0.89	1.60		
Model 1	1	1.28 (0.82-1.99)	1.02 (0.63-1.65)	1.31 (0.83-2.07)	2.15 (1.13-4.10)	1.12 (0.97-1.28)	0.11
Model 2	1	1.35 (0.86-2.11)	1.15 (0.70-1.87)	1.48 (0.92-2.38)	2.29 (1.18-4.45)	1.14 (1.00-1.31)	0.06
Model 3	1	1.30 (0.82-2.08)	1.13 (0.66-1.93)	1.69 (0.94-3.04)	3.59 (1.31-9.83)	1.20 (0.96-1.50)	0.12
Cardiovascular disease							
No. of mortality	117	175	137	158	49		
Mortality rate	2.37	3.26	2.78	3.20	6.01		
Age-adjusted HR	1	1.28 (1.01-1.62)	1.08 (0.84-1.39)	1.28 (1.00-1.63)	2.34 (1.67-3.27)	1.16 (1.08-1.24)	<.0001
Model 1	1	1.31 (1.03-1.66)	1.15 (0.90-1.49)	1.32 (1.03-1.69)	2.15 (1.52-3.03)	1.14 (1.07-1.23)	0.000
Model 2	1	1.34 (1.05-1.71)	1.23 (0.93-1.63)	1.57 (1.15-2.15)	2.81 (1.65-4.78)	1.21 (1.08-1.36)	0.001
Women							
Range, median (IU/L)	5-18, 16	19-21, 20	22-25, 23	26-49, 29	50-602, 63		
No. at risk	7773	7305	8298	8131	567		
Person-years	70,971	58,399	60,020	57,184	4,787		
Stroke							
No. of mortality	35	43	50	62	12		
Mortality rate	0.49	0.74	0.83	1.08	2.51		
Model 1	1	1.09 (0.70-1.71)	1.13 (0.73-1.76)	1.41 (0.93-2.16)	2.94 (1.52-5.68)	1.19 (1.07-1.32)	0.002
Model 2	1	1.17 (0.74-1.84)	1.24 (0.80-1.93)	1.50 (0.98-2.31)	2.78 (1.42-5.42)	1.17 (1.06-1.30)	0.003
Model 3	1	1.25 (0.79-1.99)	1.40 (0.87-2.24)	1.73 (1.02-2.95)	5.81 (2.22-15.24)	1.30 (1.09-1.55)	0.003
Ischemic stroke							
No. of mortality	19	16	26	29	3		
Mortality rate	0.27	0.27	0.43	0.51	0.63		
Model 1	1	0.74 (0.38-1.45)	1.12 (0.62-2.04)	1.23 (0.68-2.22)	1.29 (0.38-4.36)	1.08 (0.90-1.29)	0.40
Model 2	1	0.78 (0.40-1.52)	1.17 (0.64-2.14)	1.29 (0.71-2.35)	1.22 (0.36-4.20)	1.07 (0.90-1.27)	0.47
Model 3	1	0.90 (0.45-1.78)	1.46 (0.76-2.81)	1.69 (0.79-3.63)	4.25 (0.92-19.53)	1.27 (0.96-1.67)	0.10
Hemorrhagic stroke							
No. of mortality	6	13	7	10	6		
Mortality rate	0.08	0.22	0.12	0.17	1.25		
Model 1	1	2.01 (0.75-5.35)	0.93 (0.31-2.81)	1.33 (0.47-3.76)	9.29 (2.96-29.19)	1.38 (1.15-1.66)	0.001
Model 2	1	2.13 (0.79-5.70)	0.96 (0.31-2.92)	1.23 (0.43-3.53)	7.14 (2.23-22.89)	1.30 (1.08-1.57)	0.01
Model 3	1	1.90 (0.69-5.22)	0.78 (0.24-2.54)	0.73 (0.20-2.59)	3.81 (0.57-25.36)	1.10 (0.78-1.56)	0.59
Coronary heart disease							
No. of mortality	17	11	15	26	4		
Mortality rate	0.24	0.19	0.25	0.45	0.84		
Model 1	1	0.56 (0.26-1.20)	0.73 (0.36-1.48)	1.28 (0.68-2.38)	1.92 (0.65-5.73)	1.21 (1.01-1.45)	0.04
Model 2	1	0.58 (0.27-1.25)	0.73 (0.36-1.49)	1.23 (0.65-2.32)	1.81 (0.59-5.54)	1.18 (0.98-1.41)	0.08
Model 3	1	1.30 (0.82-2.08)	1.13 (0.66-1.93)	1.69 (0.94-3.04)	3.59 (1.31-9.83)	1.10 (0.81-1.49)	0.56
Cardiovascular disease							
No. of mortality	88	91	103	141	22		
Mortality rate	1.24	1.56	1.72	2.47	4.60		
Model 1	1	0.93 (0.69-1.25)	0.96 (0.72-1.28)	1.31 (1.00-1.73)	2.13 (1.33-3.40)	1.16 (1.08-1.25)	0.0001
Model 2	1	1.00 (0.75-1.35)	1.04 (0.78-1.39)	1.38 (1.05-1.82)	2.09 (1.30-3.36)	1.15 (1.07-1.24)	0.0002
Model 3	1	1.05 (0.77-1.42)	1.12 (0.82-1.54)	1.55 (1.10-2.20)	2.59 (1.23-5.48)	1.20 (1.06-1.35)	0.003

Mortality rate is expressed as /1000 person-years. ☐

†HR1: HR for 1 SD of log AST (0.36 for men, 0.30 for women).

Model 1: adjusted for age (continuous). Model 2: further adjusted for smoking status (never, former, and current), alcohol drinking status (never, former, and current), body mass index (sex-specific quintiles), systolic blood pressure (sex-specific quintiles), serum triglycerides levels (sex-specific quintiles), serum total cholesterol levels (sex-specific quintiles), serum HDL cholesterol levels (sex-specific quintiles), and history of diabetes mellitus. Model 3: further adjusted for γ-glutamyltransferase (sex-specific quintiles) and aspartate aminotransferase (sex-specific 5 groups).

Table 4. Age- and multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confident intervals for mortality from cardiovascular disease according to quintiles of ALT and one SD increment of log AST.

	Quintiles of ALT					HR1 [†]	Trend p
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4	Q5 (high)		
Men							
Range, median (IU/L)	2-15, 13	16-20, 18	21-27, 23	28-49, 34	50-1347, 64		
No. at risk	5,146	6,087	5,760	5,494	1,629		
Person-years	50,845	53,850	47,055	44,261	13,877		
Stroke							
No. of mortality	66	59	47	34	22		
Mortality rate	1.30	1.10	1.00	0.77	1.59		
Model 1	1	1.01 (0.64-1.59)	1.13 (0.61-2.07)	1.09 (0.47-2.55)	2.52 (0.65-9.81)	1.16 (1.02-1.32)	0.02
Model 2	1	1.04 (0.72-1.50)	1.16 (0.78-1.72)	1.04 (0.67-1.61)	2.20 (1.31-3.69)	1.15 (1.01-1.31)	0.04
Model 3	1	0.88 (0.59-1.29)	0.86 (0.54-1.37)	0.62 (0.35-1.11)	0.89 (0.39-2.04)	0.86 (0.69-1.06)	0.15
Ischemic stroke							
No. of mortality	39	27	20	15	12		
Mortality rate	0.77	0.50	0.43	0.34	0.86		
Model 1	1	0.95 (0.50-1.80)	1.16 (0.48-2.81)	1.15 (0.43-3.96)	2.06 (0.93-4.67)	1.12 (0.93-1.35)	0.24
Model 2	1	0.76 (0.45-1.25)	0.79 (0.45-1.39)	0.77 (0.41-1.44)	2.09 (1.04-4.18)	1.07 (0.88-1.30)	0.51
Model 3	1	0.64 (0.37-1.10)	0.60 (0.31-1.16)	0.46 (0.20-1.06)	0.70 (0.22-2.29)	0.71 (0.53-0.96)	0.03
Hemorrhagic stroke							
No. of mortality	11	22	18	11	5		
Mortality rate	0.22	0.41	0.38	0.25	0.36		
Model 1	1	1.66 (0.68-4.04)	1.48 (0.46-4.74)	1.88 (0.77-4.54)	3.95 (0.95-6.36)	1.42 (0.97-4.53)	0.09
Model 2	1	2.65 (1.25-5.61)	2.95 (1.34-6.50)	2.27 (0.93-5.53)	3.38 (1.10-10.40)	1.31 (1.04-1.64)	0.02
Model 3	1	2.10 (0.95-4.63)	1.96 (0.80-4.82)	1.25 (0.42-3.76)	1.56 (0.31-7.80)	1.12 (0.76-1.66)	0.57
Coronary heart disease							
No. of mortality	45	52	41	23	12		
Mortality rate	0.89	0.97	0.87	0.52	0.86		
Model 1	1	1.28 (0.75-2.18)	1.42 (0.69-2.96)	1.00 (0.35-2.89)	1.67 (0.30-9.42)	1.08 (0.93-1.25)	0.31
Model 2	1	1.36 (0.90-2.05)	1.56 (1.00-2.44)	1.04 (0.61-1.78)	1.62 (0.83-3.17)	1.08 (0.93-1.27)	0.31
Model 3	1	1.19 (0.77-1.85)	1.21 (0.72-2.04)	0.65 (0.33-1.28)	0.58 (0.21-1.61)	0.84 (0.66-1.07)	0.17
Cardiovascular disease							
No. of mortality	197	179	132	82	46		
Mortality rate	3.87	3.32	2.81	1.85	3.31		
Age-adjusted HR	1	1.01 (0.77-1.32)	1.02 (0.70-1.47)	0.78 (0.46-1.32)	1.37 (0.58-3.23)	1.06 (0.98-1.15)	0.13
Model 1	1	1.10 (0.89-1.36)	1.16 (0.92-1.46)	0.88 (0.67-1.16)	1.56 (1.11-2.20)	1.06 (0.98-1.15)	0.14
Model 2	1	0.95 (0.76-1.19)	0.89 (0.67-1.16)	0.55 (0.39-0.78)	0.62 (0.37-1.06)	0.83 (0.73-0.95)	0.005
Women							
Range, median (IU/L)	2-13, 11	14-17, 16	18-22, 20	23-49, 28	50-1016, 64		
No. at risk	7582	8297	7575	7688	932		
Person-years	74,416	65,491	52,557	51,728	7,168		
Stroke							
No. of mortality	72	38	41	44	7		
Mortality rate	0.97	0.58	0.78	0.85	0.98		
Model 1	1	0.65 (0.42-0.99)	1.10 (0.73-1.66)	1.28 (0.85-1.91)	1.21 (0.52-2.81)	1.05 (0.92-1.20)	0.47
Model 2	1	0.70 (0.46-1.05)	1.07 (0.71-1.61)	1.23 (0.82-1.85)	1.15 (0.52-2.56)	1.06 (0.92-1.21)	0.43
Model 3	1	0.60 (0.39-0.92)	0.80 (0.50-1.27)	1.23 (0.82-1.86)	0.22 (0.07-0.70)	0.74 (0.60-0.91)	0.004
Ischemic stroke							
No. of mortality	39	12	22	19	1		
Mortality rate	0.52	0.18	0.42	0.37	0.14		
Model 1	1	0.46 (0.21-1.01)	1.34 (0.55-3.28)	1.45 (0.40-5.27)	0.69 (0.04-13.03)	0.94 (0.76-1.16)	0.56
Model 2	1	0.42 (0.22-0.81)	1.14 (0.66-1.99)	1.06 (0.59-1.91)	0.31 (0.04-2.31)	0.96 (0.78-1.18)	0.67
Model 3	1	0.37 (0.19-0.75)	0.94 (0.49-1.80)	0.68 (0.31-1.52)	0.09 (0.01-1.01)	0.76 (0.56-1.04)	0.08
Hemorrhagic stroke							
No. of mortality	12	9	6	11	4		
Mortality rate	0.16	0.14	0.11	0.21	0.56		
Model 1	1	0.86 (0.33-2.26)	1.04 (0.37-2.95)	2.06 (0.85-5.03)	5.29 (1.64-17.04)	1.23 (0.94-1.61)	0.13
Model 2	1	1.18 (0.47-2.93)	1.09 (0.38-3.10)	2.05 (0.83-5.10)	4.23 (1.28-14.02)	1.20 (0.92-1.56)	0.17
Model 3	1	1.14 (0.44-2.96)	1.04 (0.33-3.32)	1.63 (0.47-5.64)	0.77 (0.10-6.04)	0.68 (0.45-1.05)	0.08
Coronary heart disease							
No. of mortality	17	19	16	17	4		
Mortality rate	0.23	0.29	0.30	0.33	0.56		
Model 1	1	1.78 (0.85-3.76)	2.04 (0.93-4.46)	2.42 (1.11-5.24)	3.05 (0.85-10.97)	1.25 (1.03-1.53)	0.03
Model 2	1	1.26 (0.65-2.47)	1.41 (0.69-2.86)	1.55 (0.76-3.15)	2.26 (0.73-7.03)	1.19 (0.97-1.46)	0.10
Model 3	1	1.20 (0.59-2.44)	1.11 (0.49-2.52)	0.89 (0.34-2.33)	0.72 (0.11-4.66)	0.93 (0.66-1.30)	0.66
Cardiovascular disease							
No. of mortality	152	97	90	86	20		
Mortality rate	2.04	1.48	1.71	1.66	2.79		
Model 1	1	0.83 (0.60-1.14)	1.10 (0.73-1.67)	1.15 (0.64-2.08)	1.84 (0.61-5.54)	1.09 (1.00-1.19)	0.06
Model 2	1	0.86 (0.66-1.12)	1.11 (0.84-1.46)	1.12 (0.84-1.50)	1.58 (0.98-2.56)	1.09 (0.99-1.19)	0.08
Model 3	1	0.75 (0.57-0.99)	0.84 (0.61-1.16)	0.66 (0.45-0.98)	0.53 (0.24-1.16)	0.84 (0.73-0.97)	0.01

Mortality rate is expressed as /1000 person-years. □

†HR1: HR for 1 SD of log ALT (0.45 for men, 0.50 for women).

Model 1: adjusted for age (continuous). Model 2: further adjusted for smoking status (never, former, and current), alcohol drinking status (never, former, and current), body mass index (sex-specific quintiles), systolic blood pressure (sex-specific quintiles), serum triglycerides levels (sex-specific quintiles), serum total cholesterol levels (sex-specific quintiles), serum HDL cholesterol levels (sex-specific quintiles), and history of diabetes mellitus. Model 3: further adjusted for γ-glutamyltransferase (sex-specific quintiles) and aspartate aminotransferase (sex-specific 5 groups).

9. 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院公衆衛生学
	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
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

【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。

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

		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)

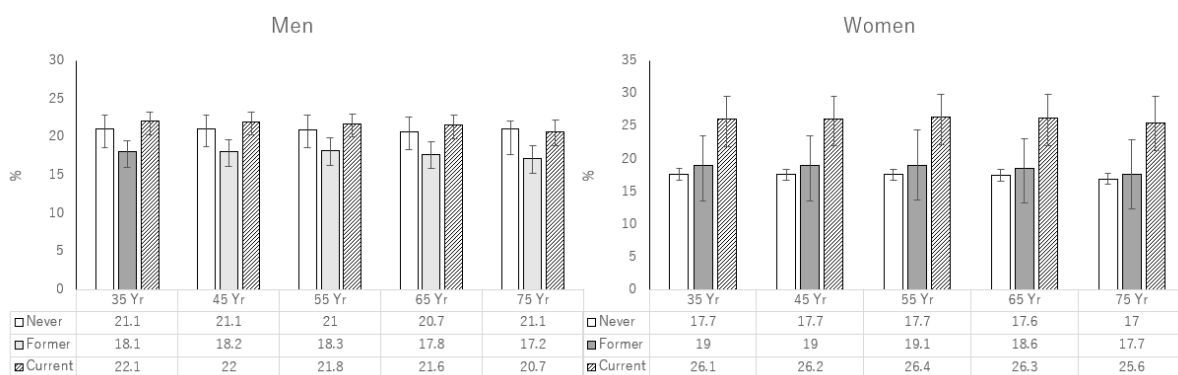


図 1 喫煙分類による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

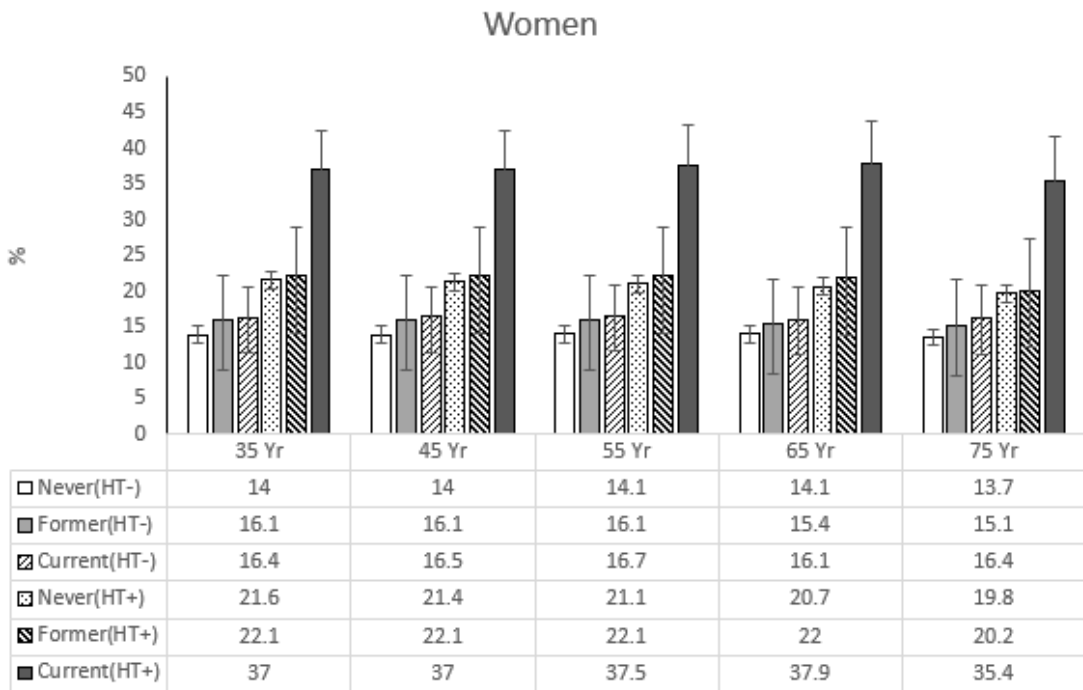
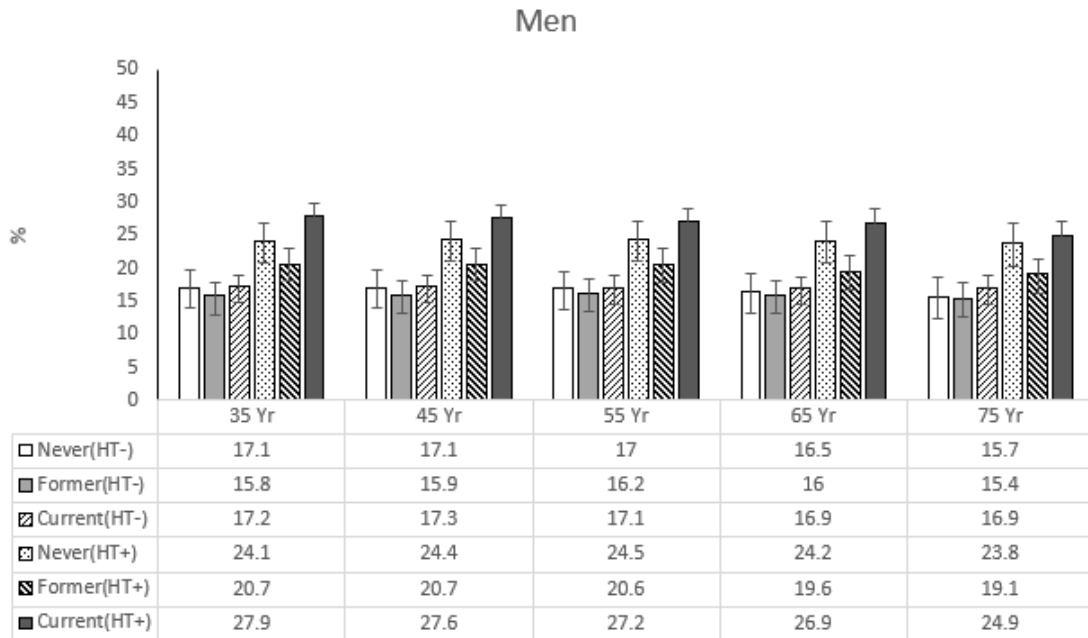


図 2 喫煙分類と血圧の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

10 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健診部
	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院公衆衛生学
	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
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

【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、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、糖尿病無では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。

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

		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)

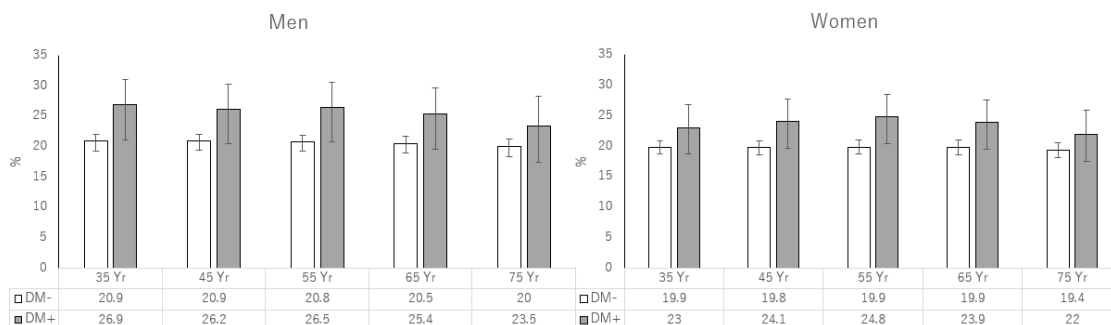


図 1 糖尿病有無による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

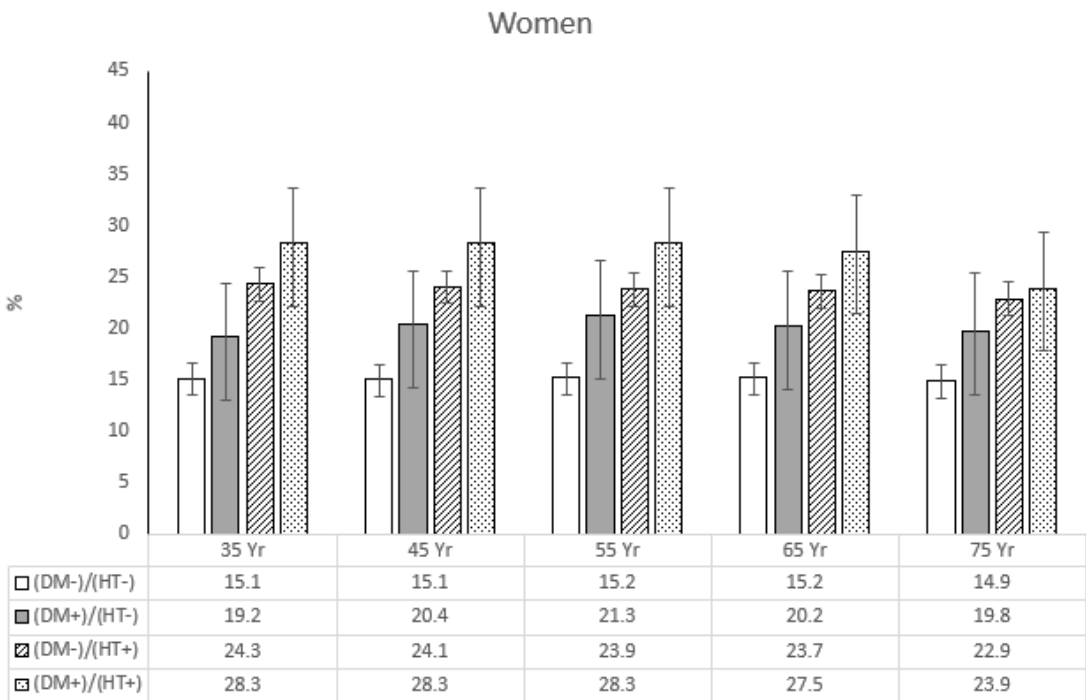
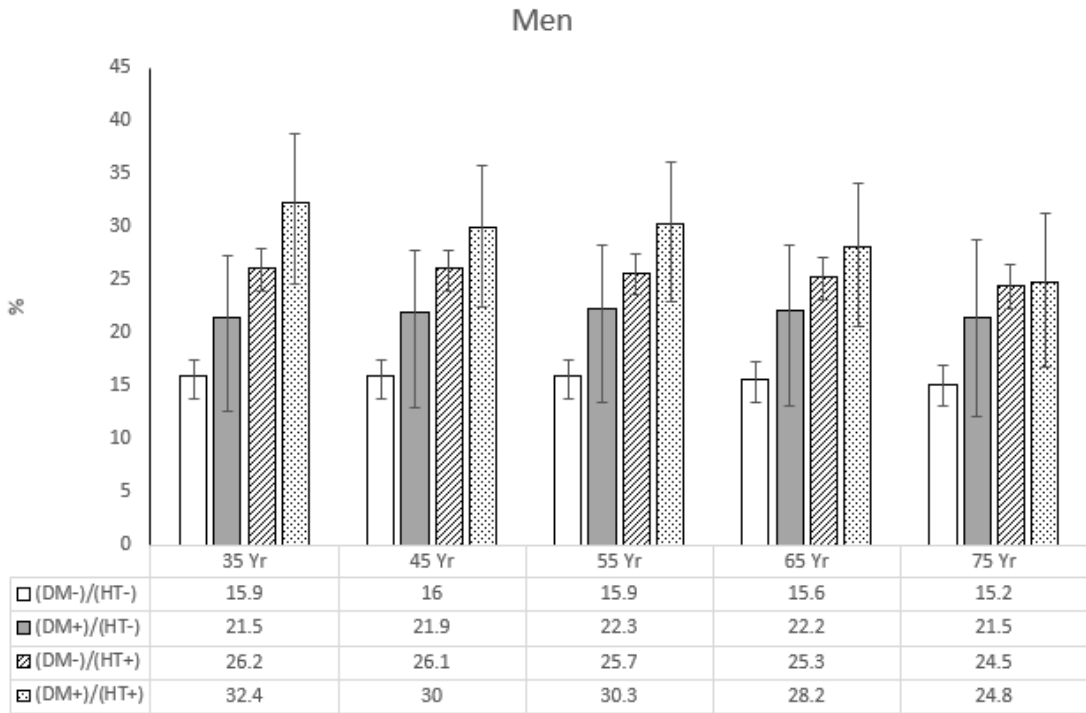


図 2 糖尿病と血圧の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク