

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

循環器疾患における集団間の健康格差の
実態把握とその対策を目的とした
大規模コホート共同研究
平成27年度総括・分担研究報告書
(平成28年3月)

(研究代表者)

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

教授岡村智教

目次

. はじめに	-----	1
. 総括研究報告書		
1 . 循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模 コホート共同研究：2015 年度総括報告		
	岡村 智教、岡山 明、村上 義孝 -----	3
2 . EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いたコホート間差に関する基礎的検討		
	村上 義孝、三浦 克之、上島 弘嗣 -----	15
3 . 統合研究論文の要約		
(1) NIPPON DATA80 のリスクスコアの妥当性の検討		
	中井 陸運、宮本 恵宏ほか -----	25
(2) 血中 γ -GTP 濃度と循環器疾患死亡との関連：EPOCH-JAPAN		
	李 媛英、磯 博康ほか -----	29
(3) Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study.		
	章 ぶん、磯 博康ほか -----	33
. 個別・分担研究報告書		
1 . 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究：新規コホートの立ち上げ支援		
	岡村 智教ほか -----	35
2 . 茨城県健康研究（茨城県コホート）		
	松岡 輝昌、入江ふじこ、西連地 利己 -----	49
3 . 都市部一般住民における循環器病リスクの検討 - 吹田研究 -		
	宮本 恵宏ほか -----	55
4 . 地域住民における心血管病とその危険因子の疫学研究：久山町研究		
	清原 裕ほか -----	63
5 . 放射線影響研究所成人健康調査コホート		
	山田 美智子 -----	71

6 . 北海道における疫学研究（端野・壮瞥町研究）	齋藤 重幸ほか -----	79
7 . JACC Study	磯 博康、玉腰 暁子 -----	91
8 . 大崎国保コホート研究および大崎コホート 2006 研究の進捗状況	辻 一郎ほか -----	95
9 . 大迫コホート	大久保 孝義ほか -----	101
10 . 富山職域コホート研究	中川 秀昭ほか -----	107
11 . 岩手県北地域コホート研究	坂田 清美、丹野 高三 -----	113
12 . 地域住民健診受診者における高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常等の有所見率と食習慣の地域差および推移（大阪・秋田コホート、1990 年代～最近まで）	木山 昌彦 -----	121
13 . 塩分嗜好と心血管疾患の発症 - JMS コホート研究 -	石川 鎮清ほか -----	129
14 . 愛知職域コホート研究	八谷 寛ほか -----	139
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	147
. 研究成果の刊行物・別刷	-----	153

平成 27 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

1. 循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート
共同研究 (H26 - 循環器等 (政策) - 一般 - 001) : 2015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 岡山 明 生活習慣病予防研究センター 代表
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

要旨

厚生労働省の健康日本 2 1 (第二次) は「健康格差」の縮小を目標にしているが、貧困など社会的要因の改善を通じて格差の是正を行うのは容易ではない。わが国の循環器疾患の疫学は脳卒中死亡率の東高西低の原因究明から始まり、この格差の上流に塩分摂取量や血圧レベルの差があることを明らかにしてきた。現在でも循環器疾患の健康格差を解決する上で危険因子 (高血圧、喫煙等) の違いは無視できない課題であり、その是正は即効性をもった対策となり得る。循環器疾患の健康格差を考える上で、栄養や運動などの生活習慣と比べてより発症に近い古典的危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙など) の差は重要であり、その適切な管理は速攻性のある格差是正への糸口となる。

本研究は健康日本 2 1 (第二次) の循環器疾患分野の目標設定にも用いられた先行研究等 (厚生労働科学研究 : H23-循環器等 (生習) - 一般-005) で構築したデータベースを拡充し、危険因子の格差に焦点をあてた解析を行った。昨年度拡充した 17 コホート計 203,980 人の平均 14.4 年追跡データ (EPOCH-JAPAN 拡大データベース ; 256 万人年、17 コホート) から、循環器疾患イベントの情報がある 14 コホート (105,945 人) を用いて、ポワソン回帰で男女別の年齢調整循環器疾患死亡率、多変量調整死亡率 (収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、BMI を調整) を算出した。集団全体の男女別の年齢調整循環器疾患死亡率は、最も高いコホートで 1432 と 874、最も低いコホートで 114 と 40 であった。そして多変量調整 (年齢、収縮期血圧、総コレステロール、喫煙、BMI) により、最も死亡率が高いコホートと低いコホートの循環器疾患死亡率の差は男女とも約 20% 縮小した。なお死亡率の高い 5 コホートおよび死亡率の低い 2 コホートは男女で共通であった。死亡率が最も高いコホートは一般住民から無作為抽出された集団でありかつコホートのベースライン年が古かった。一方、循環器疾患死亡率が極端に低い 2 コホートはいずれも勤務者集団であった。また勤務者集団の次に死亡率の低い 3 つのコホートのベースライン調査年は他の地域コホートと比べて 10 ~ 15 年ほど新しかった。これらの結果は脳卒中と虚血性心疾患を分けて分析してもほぼ同様であった。以上の結果から循環器疾患死亡率のコホート間差には、事前に予測された危険因子の差や勤務者コホートにおける Healthy Worker's Effect 以外に、ベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響が大きいことが示唆された。

一方、絶対リスクと異なり、危険因子との関連において循環器疾患の相対リスクには大きな集団間の差はない。そこで異質性の有無に留意しつつ複数のコホートを統合した巨大なデータセットを用いて単独のコホートでは検証困難なエビデンスを構築することも本研究のもう一つの目的であり、今年度も多くの知見が得られた。今後、危険因子からみた循環器疾患死亡率の格差の解明、危険因子管理による格差の是正策の検討を行い、集団対象の循環器疾患リスク評価ツールの開発を行っていく予定である。本研究はアジア人単独としては最大規模のコホート研究統合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質の高い疫学研究情報が蓄積されており、本研究により集団間の循環器疾患等の格差是正に資する有用な知見を得ることができる」と期待される。

研究組織

(研究代表者)

岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

(研究分担者)

清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学	教授
大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座	主任教授
磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学	教授
玉腰 暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学講座	教授
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部	部長
三浦 克之	滋賀医科大学医学部社会医学講座	教授
斎藤 重幸	札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床医学講座	教授
辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野	教授
中川 秀昭	金沢医科大学総合医学研究所	嘱託教授
山田美智子	(公財)放射線影響研究所臨床研究部	主任研究員
坂田 清美	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座	教授
岡山 明	(同)生活習慣病予防研究センター	代表
村上 義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学	教授
木山 昌彦	(公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター	副所長
上島 弘嗣	滋賀医科大学アジア疫学研究センター	特任教授
石川 鎮清	自治医科大学医学部医学教育センター	教授
八谷 寛	藤田保健衛生大学医学部公衆衛生学	教授

A. 研究目的

貧困など社会的な指標の改善を通じた健康格差の解消は、抜本的なものであり長期的には重要である。しかし医学的

にはより即効性のある格差是正策も必要である。特に循環器疾患領域では危険因子管理の延長線上で格差是正を考えて行くのが現実的である。本研究は、先行研究で構築した 14 コホートの統合デー

データベースを継承・拡充し、危険因子とアウトカムの関連の解析を継続すると同時に集団間の格差の規定要因や是正法を検討する。

1950年から1960年代に特に東北日本で多発した脳出血の原因究明が行われ、地域比較を通じて塩分の過剰摂取とそれによる高血圧の影響が指摘された。そしてその後、地域、続いて国をあげての高血圧対策が結実して、脳卒中死亡の地域差はかなり縮小したが、脳卒中死亡率は未だに東高西低の傾向が残っている。またこれも以前から指摘されているが、地域と職域、中小企業と大企業で循環器疾患の発症リスクや死亡リスクは異なる。このような集団間の循環器疾患リスクの違いを決定している原因を明らかにするためには複数の集団の比較が有用であり、特に脳・心血管疾患の発症や死亡をきちんと追跡できている信頼性の高いコホート間の比較は有用な知見を与えてくれる。われわれは先行研究として国内の複数のコホートをまとめた統合研究を実施しており（**Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan, EPOCH-JAPAN**）この集団はコホート間の比較を行うには最適の集団である

本研究では、EPOCH-JAPANに参加しているコホート研究の追跡期間を延長すると同時に、新規参加コホートデータの追加、新しいコホート研究の立ち上げを行って統合データベースを拡張する。これにより規模と多様性を増したEPOCH-JAPANデータベースを用いて、集団間の高血圧など危険因子の平均値や有病率等を比較し、その集団間の差で循環器疾患の死亡リスクの差をどの程度説明できるかを明らかにする。これにより集団間の脳・心血管疾患死亡率の格差を是正するために必要な危険因子への介入

強度を推計することができる。また危険因子の差をもたらしている生活環境等の背景要因も明らかにできる。

本研究は世界最大規模のアジア人の循環器疾患のコホート研究統合データベースを用いて実施される。既にそれぞれのコホートで質の高い疫学研究情報が蓄積されており、先行研究では統合コホートを用いた研究成果が複数出されており、危険因子と発症・死亡等の関連を定量的に評価できる。本研究により、集団間の循環器疾患等の格差是正に資する有用な知見を得ることができる。

B. 研究方法

本研究では、本邦における循環器疾患発症率・死亡率の集団間格差の原因を、より死亡や発症に近い要因である所謂、危険因子の差という面から検証し、格差是正のために必要な危険因子への介入強度を明らかにする。また単独のコホートでは検証できないエビデンスを本研究から公表することも目指している。そのため研究期間内に、

- 1) 危険因子の意義を詳細にみるために単独のコホートでは検証できない課題（Study Question）について、先行研究から継承した既存データを解析（EPOCH-JAPAN データベース, 14 コホート）。
- 2) 現存コホートでの継続研究を実施し（特に追跡期間の延長）統合コホートの拡大につなげる。
- 3) 集団の格差をより明確に検証するために今まで加わっていなかった特徴を持つ新規コホートの研究班への参加（農山漁村地域や公務員集団など）
- 4) 2)3)を受けて EPOCH-JAPAN データベースの拡充（17 コホート）
- 5) 地域・集団の危険因子レベルや有病率の違いを明らかにし、その違いが危険因子と循環器疾患の関連に及ぼす影響を明らかにする（変量効果モデル）

6) 格差是正のために必要な危険因子への介入強度を推計し、保健事業の指標等から介入のために必要な予算、マンパワー等を提示する。

7) 危険因子の変化が集団全体の循環器疾患の発症者数等の増減にどの程度影響を与えるかを予測するツールを開発し、今後の健康日本21の評価や特定健診制度の見直しに生かしていく。

以上を3年計画で順次実施する。

研究代表者(岡村)は研究全体を統括し、循環器疾患分野における格差の実態についてのエビデンスを収集して全体の研究方針を決める。データベースの管理は、先行研究に引き続き大規模データ管理の経験を有する三浦が滋賀医科大学で行う。これは既存データベースの移動には保守管理上のリスクが伴うこと、倫理性を担保するためには研究代表者とデータ管理者が分離していることが望ましいからである。岡村、清原、磯、大久保、玉腰、辻、斎藤、中川、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれが担当している地域コホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等について解析を行う。村上、岡村は追加データ統合、変量効果モデルを用いた統計解析、予測ツールの開発を行う。岡山、上島は危険因子対策の市町村等における導入や保健施策への導入について検討する。

平成26年度(昨年度)

コホートデータの集積を行い計17コホートのデータセット(EPOCH-JAPAN 拡大データベース)の作成を開始する。そのデータを用いて集団間の危険因子レベル、循環器疾患死亡率等を明らかにする。また最近数年以内に開始された新しいコホート(鶴岡コホート、神戸コホート、JMSコホート等)において人口動態統計の利用申請など追跡調査の支援を行う。また既存の統合データを用いて単独のコホートでは検討が難しい課題についてエビデンスの創出を行う。また個々のコホートでの追跡調査を継続する。

平成27年度(今年度)

EPOCH-JAPAN 拡大データベースを完成させるとともに、これを用いて危険因子と循環器疾患の関連を検討し、循環器疾患死亡率の地域差がどこまで危険因子レベルの差で説明できるのかを明らかにする。また危険因子以外にコホート間の循環器疾患死亡率の違いをもたらしている要因がないかも検証する。これに基づき危険因子の管理が地域差の縮小に与えるインパクトを推計する。また引き続き各コホートで追跡を継続すると同時に、本研究の統合データを用いた診療ガイドライン等に貢献できるエビデンスを創出する。

平成28年度

拡大データベースに基づき危険因子レベルと管理状況から個人の循環器疾患リスクや集団での患者数等を推計する統計モデルを作成し、危険因子管理の効果を評価できるツールの開発につなげる。また複数の市町村等でその有用性について検証する。新たに立ちあげたコホートデータも含めて最終データベースを完成させ、循環器疾患の発症・死亡率の集団間格差が、危険因子の管理でどこまで縮小できるかについて明らかにする。

格差の解明に関する解析は、研究分担者である生物統計家(村上)を中心として進められ、迅速かつ質の高い統計解析が保証されている。本研究に参加している各コホート研究については、研究成果を創出するための環境・人的資源が長い年月をかけて蓄積されている。本研究では個人データをプールしたコホート研究のメタアナリシスを行い(pooled analysis)危険因子と循環器疾患の発症・死亡の関連はポワソン回帰で分析するが、その際、集団特性を変動効果モデルとして取り込みその影響を明らかにする。

C. 研究結果

本年度は、昨年度構築した17コホートの計203,980人の平均14.4年追跡データ

(EPOCH-JAPAN 拡大データベース ; 256 万人年) を用いて検討を行った。17 コホートのうち循環器疾患イベントについての情報がある 14 コホート (105,945 人) のデータを用いて、ポワソン回帰で年齢調整循環器疾患死亡率 (男女別のコホート全体の年齢分布を基準集団として使用)、多変量調整死亡率 (収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙、BMI を調整) を算出した。

集団全体の年齢調整循環器疾患死亡率は、男性で 577、女性で 286 (10 万人年あたり) であり、最も死亡率が高いコホートでそれぞれ 1432 と 874、最も低いコホートで 114 と 40 であった。そして多変量調整 (年齢に加えて収縮期血圧、総コレステロール、喫煙、BMI) により、最も死亡率が高いコホートと低いコホートの循環器疾患死亡率の差は男女とも約 20% 縮小した。また年齢調整モデルでも多変量調整モデルでも、順位変動はあるものの死亡率の高い上位 5 コホートは男女で共通であり、また死亡率の低い 2 コホートも共通であった。死亡率が最も高いコホートは健診受診集団ではなく、一般住民から無作為抽出された集団であり、かつコホートのベースライン年が古かった。一方、循環器疾患死亡率が極端に低い 2 コホートはいずれも勤務者集団であった。また勤務者集団の次に死亡率の低い 3 つのコホートの地域分布はばらばらであったが、ベースライン調査年が他の地域コホートと比べて 10 ~ 15 年ほど新しかった。これらの結果は脳卒中と冠動脈疾患を分けて分析してもほぼ同様であったが、冠動脈疾患のコホート間差のほうがより大きい傾向を認めた。

以上の結果から循環器疾患死亡率のコ

ホート間差には、事前に予測された危険因子レベルの差や勤務者コホートにおける Healthy Worker's Effect 以外に、ベースライン調査の実施時期による「時代効果」の影響が大きいことが示唆された。すなわち治療や危険因子の管理の進歩、生活習慣の変化により、新しいコホートほど循環器疾患死亡率が低くなるためその影響が大きかった。次年度はこの時代効果の補正および今回検討していない危険因子である糖尿病と肥満の影響についても検討を加えて、危険因子の差で説明可能な循環器疾患死亡率の格差がどのくらいあるかを明らかにしていく予定であり、現在、統計モデルの吟味と実装を検証中である。

一方、絶対リスクと異なり、危険因子との関連において循環器疾患の相対リスクには大きな集団間の差はない。そこで異質性の有無に留意しつつ複数のコホートを統合した巨大なデータセットを用いて単独のコホートでは検証困難なエビデンスを構築することも本研究のもう一つの目的である。今年度は、統合データの解析を通じて以下の知見を得た。冠動脈疾患リスクは血圧および総コレステロールがそれぞれ高くなるほど複合的に増大するが、脳内出血のリスクはコレステロールが低い群で高く、これは血圧が低い群でも認められること (*Hypertension* 2015、発表論文 1)、喫煙を伴わない慢性腎臓病単独の冠動脈疾患の相対危険度は 1.5 程度であるのに対し、喫煙が伴うと 3 倍以上に増加すること (*Kidney International* 2015、発表論文 2)、診療ガイドラインで用いられている循環器疾患死亡予測チャートの予測能を外部集団で検証し、ハイリスク群の循環器疾

患死亡率は予測される死亡率より低いこと (*J Atheroscler Thromb* 2016、発表論文 3) 尿酸値と循環器疾患死亡の関連は J-Shape であり低い群でも高くなること (*J Atheroscler Thromb*, in press、発表論文 4) γ -GTP は飲酒と独立して循環器疾患のリスクを上げること (*J Atheroscler Thromb*, in press、発表論文 5) 青・壮年期から老年期のいずれの年代でも糖尿病の循環器疾患に対する相対リスクは同程度に大きいこと、など多くの知見が得られた (論文投稿中)。この他にも論文投稿中のものが 1 件、論文準備中のものが 5 件 (2 件は国際学会で発表済み) がある (表 1)。なお当初予定していた研究課題の解析と論文公表が順調に進んだため、新たな統合研究の課題を設定して役割分担を決定した (表 2)。新たな視点として生涯リスクとリスク評価が加わり、更なる研究成果が期待できる。

さらに個々のコホートで追跡期間の延長を行い、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個々のコホートからも数多くの論文が公表されており、現在、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ている。

D. 考察

本研究は当初予定した 3 年の研究計画のうち 2 年が経過したが、ほぼ当初の計画通りに進行している。新規参加の JMS コホートと愛知職域コホートについてはデータ提供が行われ、既にデータ統合が行われ、現在、この 2 集団も含めた拡大データとして解析が行われている。

本邦の循環器疾患の疫学研究の黎明期には、東北日本で多発した脳出血の原因究明

が行われ、当時から脳出血死亡率の地域差とその原因としての生活環境の相違、例えば塩分摂取量やカリウム摂取量、についての考察がなされていた(1)。さらに脳卒中の発症調査法の確立や危険因子の標準的な測定法の整備に伴って、より大規模な地域比較が行われ、塩分摂取量とそれによる高血圧有病率への影響が指摘されるようになった(2)。そして脳卒中対策特別事業など国をあげた脳卒中予防対策が結実して全国民を対象とした健診制度が整備された (老人保健法基本健康診査)。また全国で行われた減塩対策、冷蔵庫の普及や物流拠点の整備などにより塩分摂取量も減少した。これにより 1965 年をピークに脳卒中死亡率は減少を続け、世界のワーストから脱却して現在ではほぼ欧米なみの死亡率となっている。この間、虚血性心疾患の死亡率は国際的に低いまま増加しなかったため、これが日本人の長寿の要因の一つになっている。そして国内の脳卒中死亡率の地域差についてもかなり縮小した。

しかしながら今なお脳卒中死亡率は東高西低の傾向が残っており、東北、北関東で高い。また地域間だけでなく、地域と職域、中小企業と大企業の間で、循環器疾患の発症・死亡リスクは異なり(3)、最近の雇用情勢の悪化を受けてむしろ健康格差が拡大しているような印象さえある。このような集団間の差の原因を明らかにするためには複数のコホートの比較が有用であり、先行研究から継続してきた日本を代表する複数のコホートをまとめた統合研究 (EPOCH-JAPAN) の場(4)を活用して、この格差の問題に手を付けることが可能となった。

昨年度の基礎的な検討により、年齢を調整しても集団間で、収縮期血圧で12mg/dl、総コレステロールで20mg/dl等の危険因子レベルの差を認め、今年度の多変量解析の結果、危険因子の差が集団間の循環器疾患死亡率の格差をある程度説明し得る要因であることが示された。健康日本21（第二次）では、10年間で国民の平均血圧（収縮期血圧）を4mmHg下げることが目標としており、これだけで脳卒中や虚血性心疾患死亡率を5~10%程度低下させ得ることが示されており、本研究の集団間の血圧差は途方もなく大きな数字であることが理解できる。しかし循環器疾患死亡率の差は危険因子の違いだけでは説明できないことも明らかとなり、ベースライン調査の時期による時代効果、集団特性（勤務者のHealthy worker's effect）、危険因子の治療状況などを加味して慎重に吟味する必要があると考えられた。しかしこれらを考慮した上で、コホート集団間で高血圧や脂質異常症、糖尿病などの個々の危険因子が循環器疾患の発症や死亡に与える寄与の大きさを明らかにすることができれば、危険因子への介入の優先順位の決定やその効果の推定に有用な知見を得ることも可能となる。また今後は、集団間の危険因子のレベルの違いをもたらした生活習慣などを明らかにする必要があるだろう。

一方、異質性の低い複数のコホート集団を統合して大規模なデータを作り、これを解析することで、危険因子の変化が集団全体の循環器疾患死亡リスクの変化にどの程度影響を与えるかを予測するツールを作成可能である。これを用いることで市町村等の危険因子の推移から将来の循環器疾患死

亡率等を予測でき、健康日本21の評価に応用できる。生活習慣病の予防対策としては、生活習慣や危険因子の管理により脳卒中等の年齢調整死亡率を減少させることとされているが、危険因子の変化と死亡率等の変化にはタイムラグがある。そこで健診情報等から集団全体の予測死亡率を推計するツールがあると、対策の効果をすぐ見ることができ、これは健康日本21の循環器疾患領域の効果のモニタリングに有用であり、目標達成のために重点的に取り組む課題を絞る際の道標となる。

またこれを個人に応用すれば、医療や保健指導が必要なハイリスク者の選定に利用できる。現在の特定健診では個々の危険因子のレベルに基づいて医療や保健指導の対象者を選定しているが、これは他の危険因子との重複を考慮していないため非効率的であり、このツールはその欠点の克服にも有用と考えられる。

E. 結論

本研究では本邦の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進している。大規模データの強みを生かして単独のコホートだと検証できない個々の危険因子の組み合わせが、個人や集団の循環器疾患リスクにどのような影響を与えているかを明らかにすることができる。一方、本研究独自の取り組みとして危険因子からみた循環器疾患死亡率の格差の解明、危険因子管理による格差の是正策の検討を行っており、健康日本21（第二次）の最終目標にも直結した研究である。

(参考文献)

1. 佐々木直亮, 他. 脳卒中死亡率の地域差、とくに秋田県、青森県および岡山県における小集団についての比較検討. 日本公衛誌 7: 419-20, 1960.
2. 嶋本 喬, 他. 地域における循環器疾患の疫学研究と予防対策の発展. 日本公衆衛生協会 2007.
3. Okamura T, et al. Progress in Cardiovascular Diseases; 56: 515-21, 2014.
4. Murakami Y, Miura K, Okamura T, Ueshima H. Prev Med; 52 :60-5, 2011.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため以下、統合解析研究で今年度中に公表された論文のみ掲示した。全体の業績は巻末にリストとしてまとめた。学会発表は総括的なものだけ示した。

(発表論文)

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sakurai M, Nakagawa H, Iso H, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension* 65: 517-24, 2015.

2. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN research group. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 88: 1144-52, 2015.
3. Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN). *J Atheroscler Thromb* 23: 176-95, 2016.
4. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb*, in press.
5. Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa SY, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women.

J Atheroscler Thromb, in press.

(学会発表)

- 1 .岡村 智教. エビデンスに基づく高血圧対策のためのポピュレーション戦略 .シンポジウム . 第 38 回日本高血圧学会総会、松山、2015.
- 2 .村上義孝、岡村 智教、三浦克之、上島弘嗣 . 大規模コホート統合研究 EPOCH-JAPAN におけるコホート間差の基礎的検討. 第 26 回日本疫学会学術総会、米子、2016.
- 3 .岡村 智教. 日本人の脳・心血管疾患の絶対リスクをどのように評価するのか . 第 16 回動脈硬化教育フォーラム、東京、2016.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究
(H26 - 循環器等 (政策) - 一般 - 001)
分担研究報告書

2. EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用いたコホート間差に関する基礎的検討

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

研究要旨

EPOCH-JAPANの循環器死亡データベース拡充が完了し、同データベース対象者は10万5945人となった。コホート間差の検討を目的に、各コホートの年齢調整および多変量調整死亡率を比較した。またコホート間差の要因検討として各コホートの追跡期間の中央値、ベースライン年との相関を検討した。その結果、多変量調整によって年齢調整よりコホート間差が若干縮小すること、各コホートの多変量調整死亡率はベースライン年、追跡年の中央値と相関があることが示された。

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、これまで多数のコホート統合解析を進めてきた。本年はコホート間差に関する検討として、各コホートの年齢調整および多変量調整死亡率の比較を実施した。またコホート間差の要因検討の一環として、各コホートの追跡期間の中央値、ベースライン年との相関を検討したので報告する。

B. 研究方法

今までの研究班データベースに新規参入の 2 コホート研究データ (JMS コホート研究、名古屋職域コホート) を追加したデータベースを構築した。更新された EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースは 14 コホート、対象者数は 105,945 人である。このデータベースを利用し、危険因子および死亡率 (比) におけるコホート間差を検討した。今回対象としたイベント は CVD 死亡、全脳卒中死亡、CHD 死亡の 3 つ、検討に用いた危険因子は収縮期血圧(以下 SBP)、

BMI、総コレステロール(以下 TC)、現在喫煙の 4 つとした。男女別に検討をおこない、統計モデルを用いて、年齢調整および多変量調整を行った。

背景因子のコホート間比較では、連続量(SBP, BMI, TC)では共分散分析、二値変数(喫煙)については Zou の提案した混合効果モデルによる方法を用いた。死亡率のコホート間比較ではポワソン回帰モデルを用いた。なお、コホート間の背景因子の比較では本データベースの平均年齢 (58.4 歳) とした年齢調整の結果を、死亡率の比較では、本データベースの全体平均を代入し多変量調整した結果を用いた。

死亡率比については、コホート間差の要因となるものを探るべく、コホートのベースライン年、追跡期間の中央値との相関を、バブルプロットによる相関図により検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、連結不可能匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関する問題は生じない。「疫学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。

C．研究結果

1．対象者

表1に更新されたEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースの対象者数を示す。コホート数は14、対象者数は男性44,471人、女性61,474人であった。追跡年数の中央値は男性15.6年、女性16.1年であった。

2．危険因子、死亡率のコホート間差

表2に上記データベースにおける各コホートの危険因子の平均値、割合を男女別に示した。粗平均値・割合および年齢調整値の両方を算定したが、ともに値の傾向は同じく、コホート間のバラツキも大きくなかった。表3に上記データベースにおける各コホートのイベント数をまとめた。イベント数はCVDで5314(男性：2710、女性：5314)、脳卒中：2314(男性：2710、女性：2604)、CHD：1123(男性：638、女性485)であった。図1に各コホートの年齢調整死亡率を、図2に多変量調整死亡率を男女別に各々示した。図1と図2を比較すると、コホート間差が複数危険因子(収縮期血圧、BMI、総コレステロール、現在喫煙)の調整を行うことで、縮小することが示された。

3．コホート間差に関連する要因検討

図3に各コホートにおける多変量調整した死亡率と追跡期間中央値との相関を、バブルプロットで示した。バブルの大きさは対象者数を示しており、JACC研究の多変量調整死亡率比を基準とした、各コホートの死亡率比と追跡期間の中央値との相関を検討した。相関係数の値は循環器死亡では男性0.62、女性0.71、脳卒中死亡では男性0.46、女性0.53、CHD死亡では男性0.26、女性0.83であり、追跡期間の中央値が大きくなるにつれ、死亡率比が大きくなる傾向が、各イベントで観察された。

図4に各コホートにおける多変量調整した死亡率とベースライン調査年との相関を、バブル

プロットで示した。バブルの大きさは図3と同様に対象者数を示しており、JACC研究の多変量調整死亡率比を基準とした、各コホートの死亡率比とベースライン調査年との相関を検討した。相関係数の値は循環器死亡では男性-0.70、女性-0.79、脳卒中死亡では男性-0.65、女性-0.73、CHD死亡では男性-0.24、女性-0.89であり、ベースライン調査年が新しくなるにつれ、死亡率比が小さくなる傾向が各イベントで観察された。

D．考察

今回、コホート間差に関して検討するために、各コホートの年齢調整および多変量調整死亡率の比較を実施し、コホート間差の要因検討の一環として、各コホートの追跡期間の中央値、ベースライン年との相関を検討した。

危険因子については、粗/年齢調整した結果ではばらつきは大きくなかった(例：収縮期血圧(130-40mmHg))。なお男性喫煙では一部高値を示したが、これは「喫煙(経験)あり、なし」と他コホートと集計が異なるためである。一方、死亡率ではコホート間での違いがみられ、多変量調整によって若干格差は縮まるものの、各コホートで大きなばらつきが見られた。この理由として、ベースライン調査年の違い、職域と地域の違いなどコホートに関する要因に関係すると思われるため、今回、各コホートの追跡期間およびベースライン年との相関を検討した。

相関分析の結果、追跡期間が長い、ベースライン調査が古いコホートでは死亡率が高い傾向が示された。近年の日本では死亡率は一貫して減少傾向を示しており、ベースライン調査年と死亡率の相関はそのことを一部反映していると思われる。またベースライン調査年が比較的古いコホートでは、追跡期間の中央値が長い傾向があるため、追跡期間の中央値と死亡率との間に逆相関が見られたと思われる。いずれの結果からも、コホート間の死亡率(比)の差を検討する際に、年齢調整の他、ベースライン年(暦年)も考慮した解析の必要性があることが示された

といえる。

死亡率のコホート間差の検討で、コホートの時代効果、追跡期間などの影響を考慮するためには、追跡期間を一定期間(例：10年)にしぼった一部データベースを用いた検討が有効かもしれない。ただデータベース全体を有効利用する方法として、対象者の暦年、年齢を同時に加えた統計モデルに検討が、より多くのデータを取り扱うことができ、検出力の高い方法として有効であると思われる。また統計モデルを導入することで危険因子と、暦年・年齢の交互作用の検討も可能となる。今後は、今回の解析を一歩進め、暦年、年齢を考慮し人年を単位とした解析のデータセットを準備しポワソン回帰による、暦年、年齢を含めた危険因子とコホートとの関連分析を実施する予定である。

E . 結論

EPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充の整備が完了し、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースが 10 万人を超える対象者数となった。コホート間差の検討では、多変量調整によって年齢調整より、コホート間差が若干縮小すること、各コホートの多変量調整死亡率はベースライン年、追跡年の中央値と相関があることが示された。

F . 健康危機情報 なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

村上義孝 . 特集 わが国における脳・心血管疾患予防のための研究 EPOCH-JAPAN . 呼吸と循環 2016. 64;1:57-63 .

2 . 学会発表

村上義孝、岡村智教、三浦克之、上島弘嗣、EPOCH-JAPAN Research Group . 大規模コホート統合研究 EPOCH-JAPAN におけるコホート間差の基礎的検討 . 第 26 回日本疫学会総会(米子) . 2016;26(Suppl.1):121 .

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

表1 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける
各コホートのベースライン年(概数)、追跡年、対象者数

コホート ID	コホート名	ベースライン 年(概数)	追跡年(中央値)		対象者数	
			男性	女性	男性	女性
1	端野・壮瞥	1978	23.8	28.0	844	970
2	大崎国保	1995	12.7	12.7	6,907	9,299
3	大迫	1990	13.4	14.7	1,122	1,678
4	小矢部	1988	10.4	10.4	1,509	3,208
5	YKK	1990	20.7	20.7	2,010	1,048
7	吹田	1991	14.4	15.1	2,606	2,793
9	放影研	1987	19.7	19.9	1,509	3,124
10	久山町	1988	14.0	14.0	1,159	1,562
11	JACC	1989	18.4	18.6	11,044	19,221
12	NIPPON DATA 80	1980	24.0	24.0	3,113	3,957
13	NIPPON DATA 90	1990	15.0	15.0	2,731	3,644
15	大阪健康科学	1996	12.8	13.6	1,987	3,378
16	JMS	1994	11.1	11.2	4,207	6,661
17	愛知職域	2002	10.9	9.9	3,723	931
総計			15.6	16.1	44,471	61,474

表2 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける各コホートの危険因子の平均値、割合

		対象者数	粗平均値			
			収縮期血圧	総コレステロール	BMI	喫煙率(%)
男性	端野・壮瞥	844	131.6	186.0	23.1	69.6
	大崎国保	6907	132.7	193.9	23.6	48.3
	大迫	1122	134.6	186.9	23.1	47.9
	小矢部	1509	131.3	181.4	22.6	54.3
	YKK	2010	120.9	201.5	22.7	57.8
	吹田	2606	131.8	201.9	22.7	48.5
	放影研	1509	135.1	198.7	22.1	54.3
	久山町	1159	135.2	196.5	22.8	49.7
	JACC	11044	135.4	187.8	22.8	52.6
	NIPPON DATA 80	3113	142.2	186.0	22.5	61.0
	NIPPON DATA 90	2731	140.3	199.0	22.9	52.5
	大阪健康科学	1987	137.7	202.6	23.3	51.9
	JMS	4207	132.4	185.6	23.0	48.1
	愛知職域	3723	128.8	210.6	23.3	36.5
	全体***	44471	133.9	193.5	23.0	50.9
	女性	端野・壮瞥	970	133.8	194.5	24.2
大崎国保		9299	130.4	212.3	24.2	5.0
大迫		1678	130.1	204.8	24.0	2.3
小矢部		3208	126.1	202.4	23.2	2.6
YKK		1048	116.9	205.4	22.3	1.1
吹田		2793	129.6	218.5	22.5	11.6
放影研		3124	134.6	216.1	22.9	9.9
久山町		1562	133.3	214.0	22.9	6.9
JACC		19221	131.7	204.1	23.3	3.7
NIPPON DATA 80		3957	138.7	196.3	23.1	8.7
NIPPON DATA 90		3644	137.8	212.5	23.1	8.9
大阪健康科学		3378	135.2	219.3	23.3	6.7
JMS		6661	129.8	199.6	23.3	4.8
愛知職域		931	121.5	216.0	22.2	7.8
全体***		61474	131.7	207.2	23.3	5.6
			年齢調整値(平均、率)*			
			収縮期血圧	総コレステロール	BMI	喫煙率(%)**
男性	端野・壮瞥		134.9	184.2	22.8	64.5
	大崎国保		130.3	195.2	23.8	50.4
	大迫		133.0	187.5	23.2	49.2
	小矢部		130.0	182.2	22.7	55.6
	YKK		126.0	198.7	22.3	51.9
	吹田		130.7	202.6	22.8	49.3
	放影研		134.1	199.2	22.2	54.3
	久山町		134.8	196.7	22.8	49.8
	JACC		135.1	188.0	22.8	52.6
	NIPPON DATA 80		143.0	185.5	22.4	59.6
	NIPPON DATA 90		140.4	198.9	22.9	52.0
	大阪健康科学		136.9	203.0	23.4	52.5
	JMS		132.5	185.6	23.0	47.9
	愛知職域		132.4	208.6	23.0	33.8
	全体***		134.0	193.9	22.9	51.3
	女性	端野・壮瞥		138.7	199.2	24.2
大崎国保			127.6	209.6	24.2	5.2
大迫			128.7	204.3	24.0	2.4
小矢部			126.1	202.3	23.2	2.5
YKK			124.0	212.3	22.3	0.9
吹田			129.2	218.1	22.5	11.5
放影研			131.2	212.9	22.9	10.5
久山町			132.1	212.9	22.9	7.0
JACC			132.4	204.8	23.3	3.6
NIPPON DATA 80			139.8	197.2	23.1	8.4
NIPPON DATA 90			138.1	213.0	23.1	8.7
大阪健康科学			135.5	219.6	23.3	6.6
JMS			130.1	199.9	23.3	4.7
愛知職域			127.2	221.5	22.2	6.8
全体***			131.6	209.0	23.2	5.2

*:EPOCH-JAPAN の全体対象者(n=105,945)の平均年齢(男性 57.8 歳、女性 58.0 歳)としたときの平均値を、コホートと年齢を共変量とした共分散分析により推定した。

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

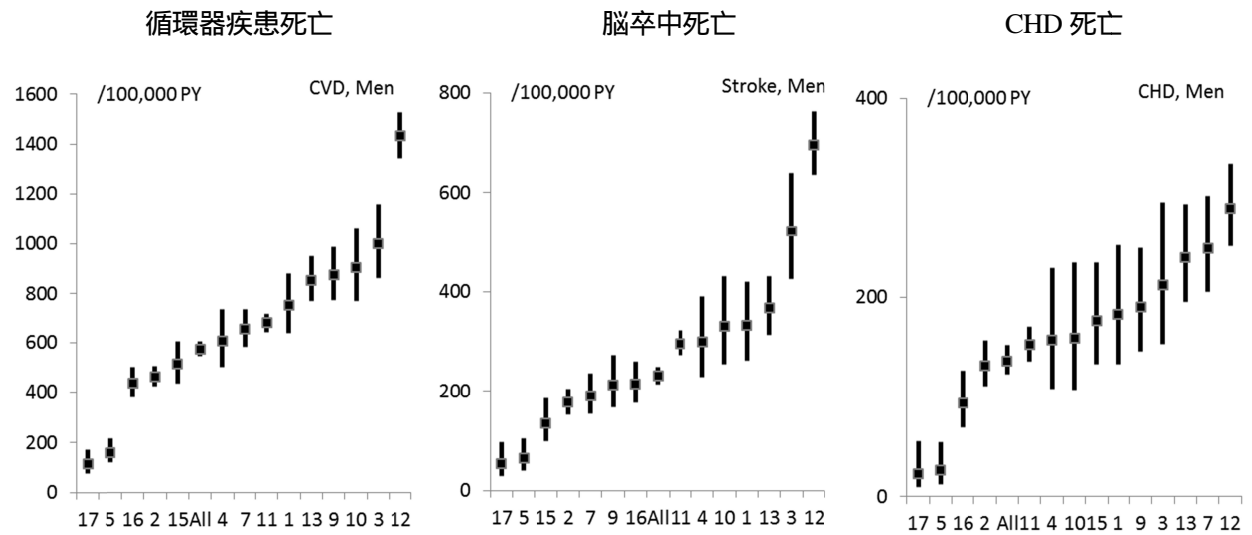
*** :全コホートの平均値は、全体に占める各コホートの割合を重みとして統計モデルに代入・推定した。

表3 EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースにおける各コホートのイベント数

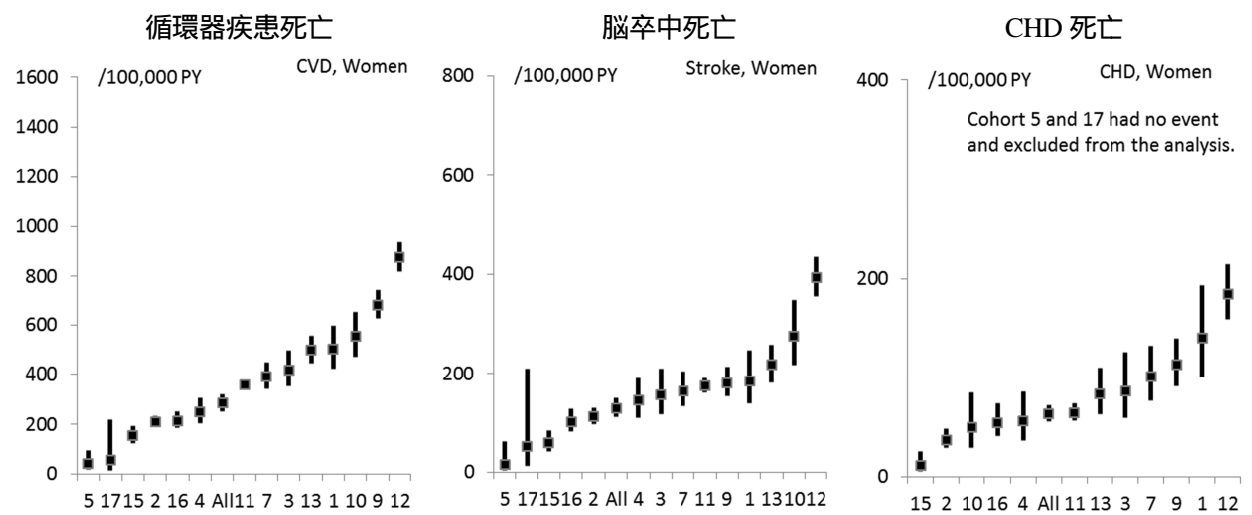
		対象者数	イベント数		
			CVD	Stroke	CHD
男性	端野・壮瞥	844	59	27	14
	大崎国保	6,907	317	124	88
	大迫	1,122	101	53	24
	小矢部	1,509	71	35	17
	YKK	2,010	24	9	4
	吹田	2,606	173	53	62
	放影研	1,509	120	34	28
	久山町	1,159	90	35	15
	JACC	11,044	831	381	181
	NIPPON DATA 80	3,113	480	241	90
	NIPPON DATA 90	2,731	206	87	55
	大阪健康科学	1,987	89	27	29
	JMS	4,207	133	67	28
	愛知職域	3,723	16	7	3
	全体	44,471	2,710	1,180	638
女性	端野・壮瞥	970	49	20	13
	大崎国保	9,299	219	108	39
	大迫	1,678	79	31	15
	小矢部	3,208	61	34	12
	YKK	1,048	3	1	0
	吹田	2,793	121	48	32
	放影研	3,124	320	85	58
	久山町	1,562	103	46	13
	JACC	19,221	815	394	145
	NIPPON DATA 80	3,957	478	210	96
	NIPPON DATA 90	3,644	195	81	33
	大阪健康科学	3,378	52	20	4
	JMS	6,661	108	55	25
	愛知職域	931	1	1	0
	全体	61,474	2,604	1,134	485
総計		105,945	5,314	2,314	1,123

図1 各コホートの年齢調整死亡率の比較

男性



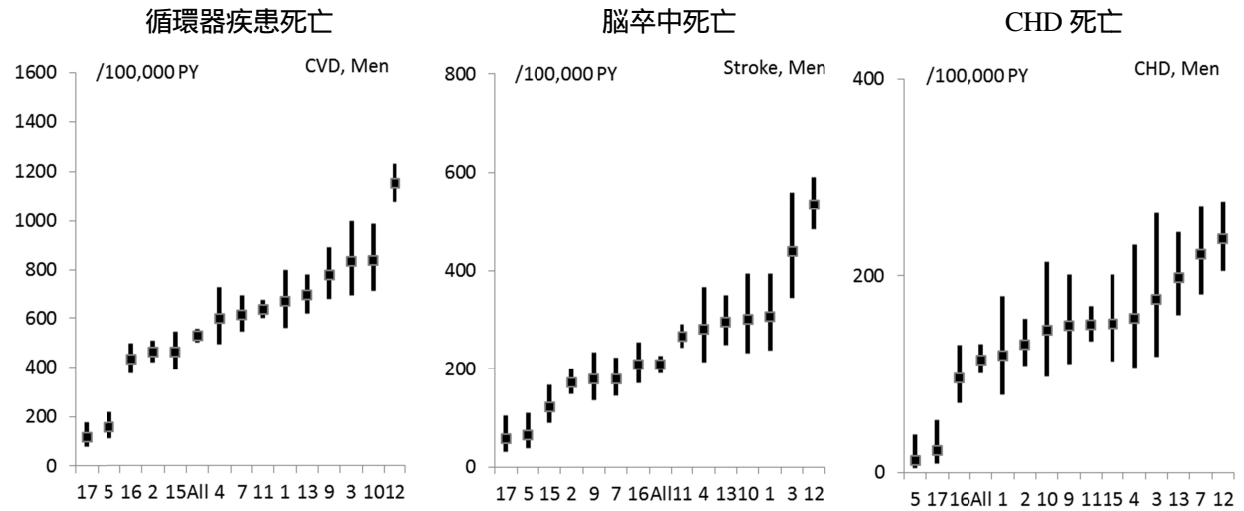
女性



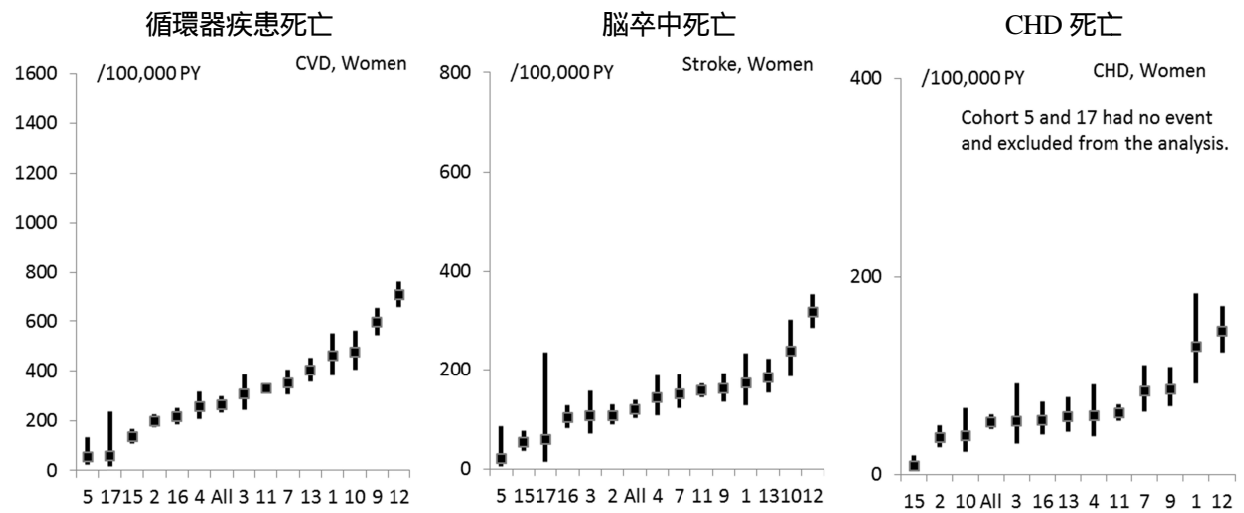
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10万人年あたり)を示す。各コホートの年齢調整死亡率と95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

図2 各コホートの多変量調整死亡率の比較

男性



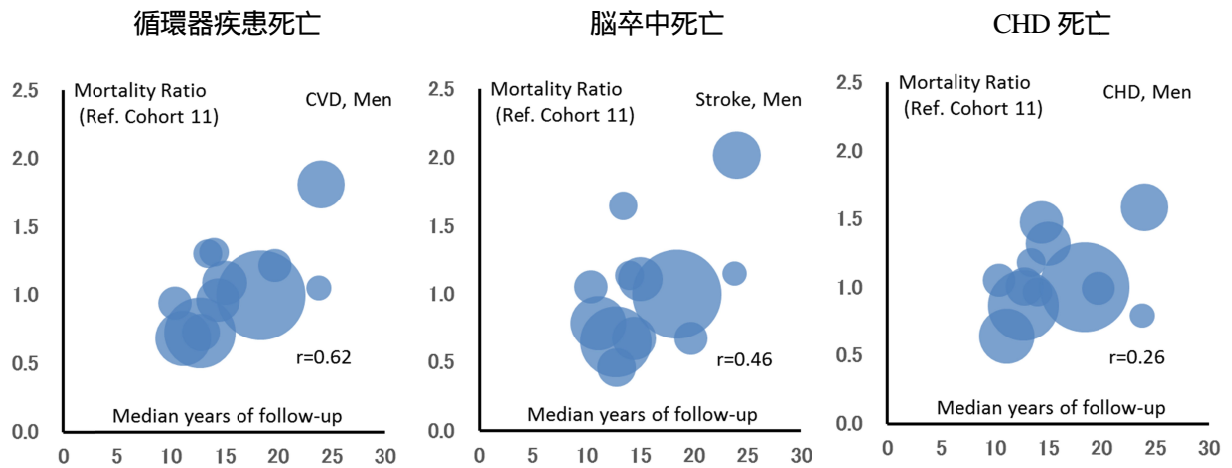
女性



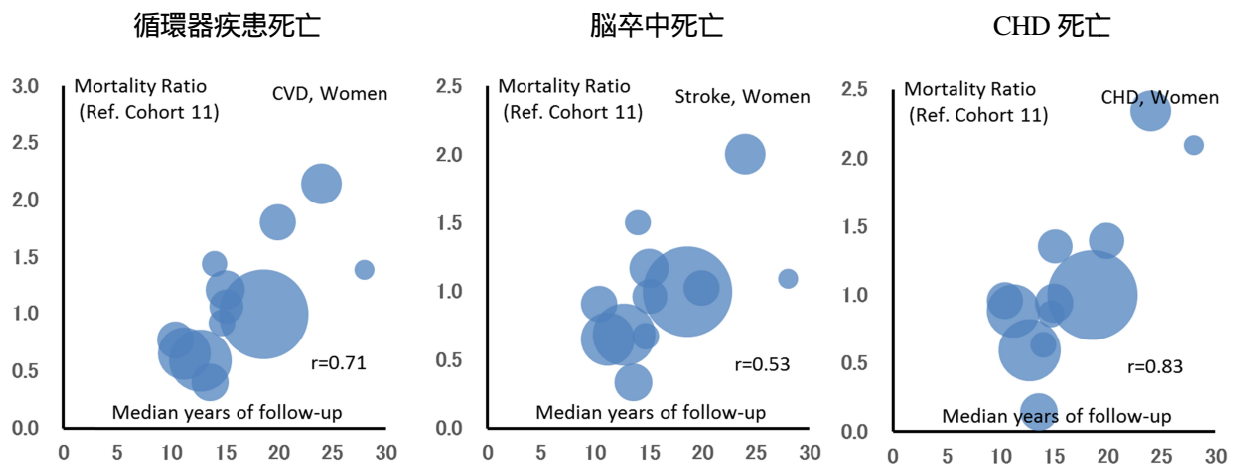
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10 万人年あたり)を示す。各コホートの多変量調整死亡率と 95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。検討に用いた調整因子は収縮期血圧、BMI、総コレステロール、現在喫煙の 4 つである。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

図3 各コホートにおける多変量調整死亡率と追跡期間中央値との相関

男性



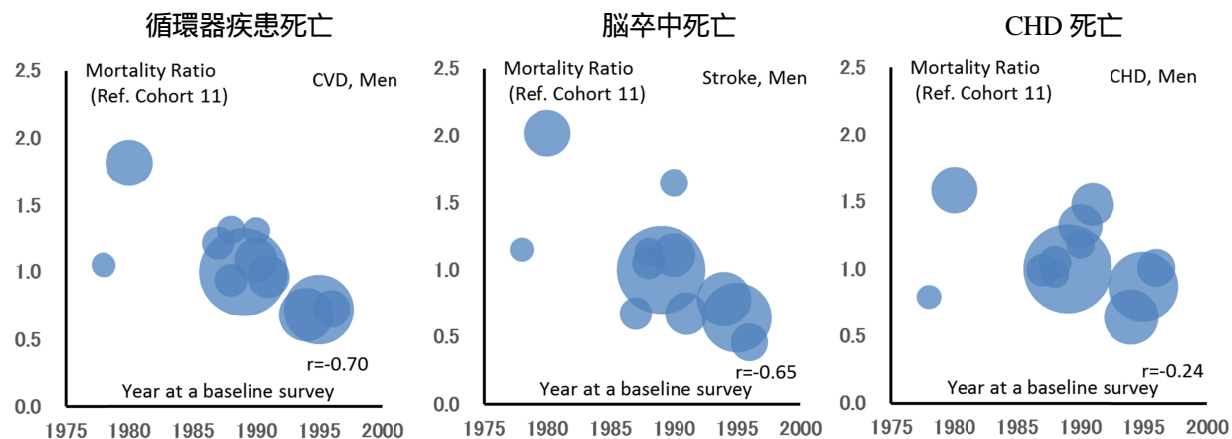
女性



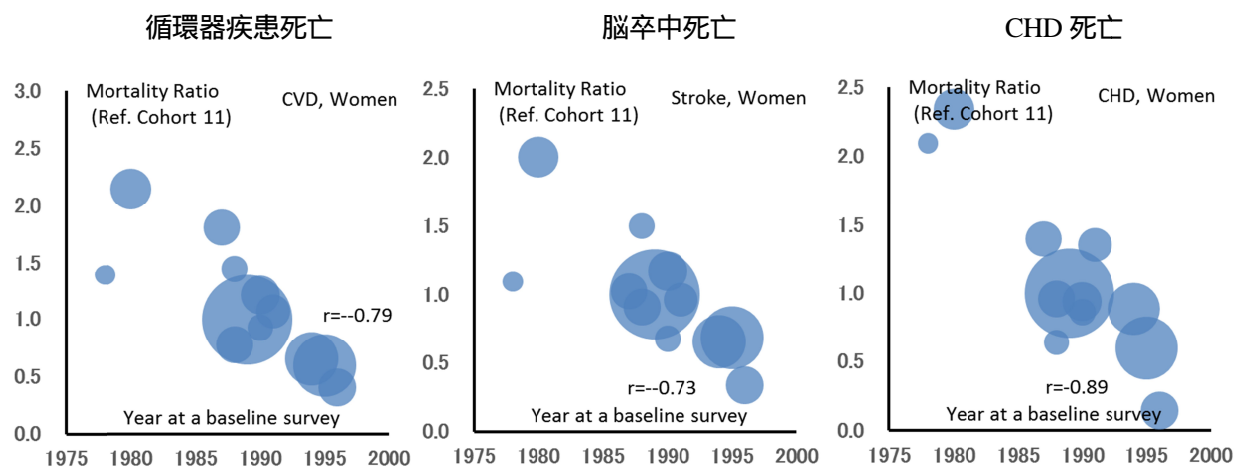
左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を示し、コホート 11 を参照水準とした多変量調整死亡率比を算出した。各コホートの対象者数をバブルの大きさとし、死亡率比と追跡期間の中央値との相関をプロットした。

図4 各コホートにおける多変量調整死亡率とベースライン調査年との相関

男性



女性



左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を示し、コホート 11 を参照水準とした多変量調整死亡率比を算出した。各コホートの対象者数をバブルの大きさとし、死亡率比とベースライン年との相関をプロットした。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Nakai M, Miyamoto Y, Higashiyama A, Murakami Y, Nishimura K, Yatsuya H, Saitoh S, Sakata K, Iso H, Miura K, Ueshima H, Okamura T (EPOCH-JAPAN Research Group).	Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN).	J Atheroscler Thromb.	23(2)	176-95	2016
2	Li Y, Iso H, Cui R, Murakami Y, Yatsuya H, Miura K, Nagasawa S, Ueshima H, Okamura T; EPOCH- JAPAN Research Group.	Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women.	J Atheroscler Thromb.		In press	2016
3	Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN GROUP.	Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study.	J Atheroscler Thromb.		In press	2016
4	Kubota Y, Higashiyama A, Imano H, Sugiyama D, Kawamura K, Kadota A, Nishimura K, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Serum polyunsaturated fatty acid composition and serum high-sensitivity C-reactive protein levels in healthy Japanese residents: the KOBE study.	J Nutr Health Aging.	19	719-28	2015
5	Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Nishida Y, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: the KOBE Study.	J Epidemiol.	25	407-14	2015
6	Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.	Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study.	J Epidemiol.		In press	2016
7	西田陽子、原田成、武林亨、岡村智教	新しいコホート研究の立ち上げと今後の展望：神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究	呼吸と循環	64(1)	71-77	2016
8	Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y.	Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study.	Am J Hypertens.	28(11)	1355-61	2015
9	Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, Hirose S, Wada M, Nakajima I, Okamura H, Noda T, Nagatsuka K, Noguchi T, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W, Miyamoto Y, Toyoda K,	Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.	Heart Vessels.		In press	2015

	Kusano K.					
10	Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, Matsumoto M, Minematsu K, Miyamoto Y.	Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	24(10)	2385-89	2015
11	Tatsumi Y, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Kobayashi T, Takegami M, Nakao YM, Watanabe T, Okayama A, Okamura T, Miyamoto Y.	Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study.	J Epidemiol.	25(7)	489-95	2015
12	Kokubo Y, Iwashima Y.	Higher blood pressure as a risk factor for diseases other than stroke and ischemic heart disease.	Hypertension.	66(2)	254-59	2015
13	Murai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y.	Association of hemoglobin A _{1c} and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	Cardiovasc Diabetol.	14	84	2015
14	Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Murai N, Fukuhara M, Ikeda F, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y.	Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study.	Atherosclerosis.	242	199-204	2015
15	Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yochida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanbe S, Kiyohara Y.	Midlife and late-life smoking and risk of dementia in the community: the Hisayama Study.	J Am Geriatr Soc.	63	2332-39	2015
16	Kondo H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Arima H, Nagata M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y.	Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	J Atheroscler Thromb.	22	390-403	2015
17	Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H.	Trajectories of cognitive function in dementia-free subjects: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study.	J Neurol Sci.	351	115-19	2015
18	Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera, N, Neriishi, K, Yamada, M, Tatsukawa Y, Takahashi I, Fujiwara S, Sugino K, Ando T, Usa T, Kawakami A, Akahoshi M, Hida A.	Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011).	JAMA intern medicine.	175	228-36	2015
19	Yamada M, Landes RD, Mimori Y, Nagano Y, Sasaki H.	Radiation effects on cognitive function among atomic bomb survivors exposed at or after adolescence.	Am J Med.		In press	2015

20	Izumi S, Sakata R, Yamada M, Cologne J.	Interaction between a single exposure and age in cohort-based hazard rate models impacted the statistical distribution of age at onset.	J Clin Epidemiol.	71	43-50	2016
21	齋藤重幸	高血圧治療における RAS 抑制薬の位置づけ - わが国のガイドラインの立場から	Angiotensin Research	12(1)	17-21	2015
22	齋藤重幸	高血圧	Modern Physician	35(2)	213-15	2015
23	齋藤重幸	JSH2009 から JSH2014 への変更の概要	プラクティス	32(2)	155-61	2015
24	齋藤重幸、赤坂憲、大西浩文、島本和明、甲斐久史	JSH2014 理解と応用 - 実地医家へのアンケート調査より -	血圧	22	893-97	2015
25	齋藤重幸	どうして高血圧を治療しなければならないのか	循環器ナーシング	6	23-31	2016
26	Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T.	Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. Clinical Medicine Insights: Cardiology. Supplementary Issue: Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.	Clin Med Insights Cardiol .	8(3)	23-33	2015
27	齋藤重幸	体質を考慮した高血圧の予防と治療	日本体質学会雑誌	78	32-36	2016
28	Midori Sato M, Ohnishi H, Ohnishi-Kameyama M, Matsunaga I, Naito S, Ippoushi K, Oike H, Nagata T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Kobori M.	Estimated Daily Intake and Seasonal Food Sources of Quercetin in Japan .	Nutrients.	7	2345-58	2015
29	Fujii M, Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Miura T, Mori M.	The combination of abdominal obesity and high-sensitivity C-reactive protein predicts new-onset hypertension in the general Japanese population: the Tanno-Sobetsu study.	Hypertens Res .	38	426-32	2015
30	Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Furukawa T, Mori M, Miura T.	Combination of type 2 diabetes and smoking increases total cancer mortality in Japanese men using competing risk analysis: the Tanno-Sobetsu study.	Diabetol Int.		In press	2015
31	Ikehara S, Iso H, Wada Y, Tanabe N, Watanabe Y, Kikuchi S, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Television Viewing Time and Mortality From Stroke and Coronary Artery Disease Among Japanese Men and Women - The Japan Collaborative Cohort Study.	Circ J.	79(11)	2389-95	2015
32	Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.	Association of Measles and Mumps with Cardiovascular Disease: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	Atherosclerosis.	241	682-86	2015

33	Sugiyama K, Tomata Y, Kaiho Y, Honkura K, Sugawara Y, Tsuji I.	Association between Coffee Consumption and Incident Risk of Disabling Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	J Alzhimers Dis.	50(2)	491-500	2015
34	Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I.	Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study.	Atherosclerosis.	246	251-56	2016
35	Tsubota-Utsugi M, Kikuya M, Satoh M, Inoue R, Hosaka M, Metoki H, Hirose T, Asayama K, Imai Y, Ohkubo T.	Living situations associated with poor dietary intake among healthy Japanese elderly: the Ohasama Study.	J Nutr Health Aging.	19	375 -82	2015
36	Satoh M, Hosaka M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Metoki H, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Node K, Imai Y, Ohkubo T.	Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: the Ohasama study.	J Hypertens.	33	1536-41	2015
37	Satoh M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Metoki H, Hosaka M, Tsubota-Utsugi M, Obara T, Ishiguro A, Murakami K, Matsuda A, Yasui D, Murakami T, Mano N, Imai Y, Ohkubo T.	Long-Term Stroke Risk Due to Partial White-Coat or Masked Hypertension Based on Home and Ambulatory Blood Pressure Measurements: The Ohasama Study.	Hypertension.	67	48-55	2016
38	Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakashima M, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H.	Dietary carbohydrate intake, presence of obesity, and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men.	J Diabetes Invest.		In press	2016
39	Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Omama S, Yoshida Y, Ogasawara K, Ishibashi Y, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M; Iwate-Kenco Study Group.	Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals.	J Hypertens.	34(3)	506-12	2016
40	Ohsawa M, Tanno K, Okamura T, Yonekura Y, Kato K, Fujishima Y, Obara W, Abe T, Itai K, Ogasawara K, Omama S, Turin TC, Miyamatsu N, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.	Standardized Prevalence Ratios for Atrial Fibrillation in Adult Dialysis Patients in Japan.	J Epidemiol.		In press	2016
41	Ohsawa M, Okamura T, Ogasawara K, Ogawa A, Fujioka T, Tanno K,	Relative and absolute risks of all-cause and cause-specific deaths attributable to atrial	Int J Cardiol.	184	692-98	2015

	Yonekura Y, Omama S, Turin TC, Itai K, Ishibashi Y, Morino Y, Itoh T, Miyamatsu N, Onoda T, Kuribayashi T, Makita S, Yoshida Y, Nakamura M, Tanaka F, Ohta M, Sakata K, Okayama A.	fibrillation in middle-aged and elderly community dwellers.				
42	大澤 正樹、岡山 明	【わが国における脳・心血管疾患予防のための疫学研究】 岩手県北コホート	呼吸と循環	64	37-48	2016
43	Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, Tsuji I, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN research group.	Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease.	Kidney Int.	88(5)	1144-52	2015
44	Nakamura M, Iso H, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yokoyama S, Kayamori Y, Koyama I, Nishimura K, Nakai M, Dasti M, Vesper HW, Teramoto T, Miyamoto Y.	Total cholesterol performance of Abell-Levy-Brodie-Kendall reference measurement procedure: Certification of Japanese in-vitro diagnostic assay manufacturers through CDC's Cholesterol Reference Method Laboratory Network.	Clin Chim Acta.	445	127-32	2015
45	Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Okamura T, Kiyama M, Noda H, Nishimura K, Nakai M, Koyama I, Dasti M, Vesper HW, Teramoto T, Miyamoto Y.	HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method.	Clin Chim Acta.	439	185-90	2015
46	Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K.	Prolonged corrected QT interval is predictive of future stroke events even in subjects without ECG-diagnosed left ventricular hypertrophy.	Hypertension .	65	554-60	2015
47	Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K.	Relationships between the QTc interval and cardiovascular, stroke, or sudden cardiac mortality in the general Japanese population.	J Cardiol.	65	237-42	2015
48	Sakamaki, T, Hara M, Kayaba K, Kotani K, Ishikawa S.	Coffee Consumption and Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: The Jichi Medical School Cohort Study.	J Epidemiol.	26	71-75	2016
49	Mieno M. N, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M.	Accuracy of Death Certificates and Assessment of Factors for Misclassification of Underlying Cause of Death.	J Epidemiol.		In press	2016
50	Tadenuma S, Kanda H, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E.	Salt Preference and the Incidence of Cardiovascular Disease in a Japanese General Population: The Jichi Medical School Cohort Study.	Health.	8	105-15	2016

51	Uemura M, Yatsuya H, Hilawe EH, Li Y, Wang C, Chiang C, Otsuka R, Toyoshima, Tamakoshi K, Aoyama A.	Breakfast Skipping is Positively Associated with Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus - Evidence from Aichi Workers' Cohort Study.	J Epidemiol.	25(5)	351-58	2015
52	Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, Hilawe EH, Uemura M, Chiang C, Zhang Y, Otsuka R, Ota A, Hirakawa Y, Aoyama A.	Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study.	Prev Med.	81	49-53	2015

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kokubo Y, Iwashima Y, Kamide K.	Introduction to Hypertension: Types, Causes and Complications.	Jagadeesh G, Balakumar P, Khin Maung U, eds.	Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease	Springer	U.S.A.	2015	635-53
斎藤重幸	高血圧の疫学	浦信行編	高血圧診療のQ&A	中外医学社	東京	2015	1-15
斎藤重幸	メタボリックシンドローム	山口徹、北原光男編	今日の治療指針2015	医学書院	東京	2015	715-17