

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

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

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

(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

令和 2 (2020) 年 3 月

目次

I. はじめに	1
II. 総合研究報告書	2
III. 総合研究報告書（統合研究分）	
1. 統合研究リスクエンジン（集団）	12
2. 統合研究リスクエンジン（個人）	23
3. 統合研究リスクエンジン（生涯）	30
4. 統合研究の概要	35
IV. 個別研究要旨	66
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	81

I. はじめに

はじめに

脳・心血管疾患を発症しやすいハイリスク者を同定することは、効果的なハイリスクアプローチの推進という観点から非常に重要である。そのために有用なのがリスクエンジンであり、国際的には米国のフラミンガムスコアと欧州の SCORE、英国の QRISK が著名である。いずれも血圧や総コレステロールなどの古典的な危険因子から 10 年以内の冠動脈疾患や脳・心血管疾患の発症や死亡を予測し、一部のものでは脳・心血管疾患の生涯リスクの推計も可能である。日本人と欧米人では冠動脈疾患の発症率等が大きく異なるため、外国のリスクエンジンを日本人に適用すべきではない。そのため NIPPON DATA80 リスクチャートや吹田スコアのような国内のコホート研究に基づいたリスクエンジンが 10 年以内の死亡・発症リスクの予測に活用されてきた。

しかし 10 年以内のリスクの予測は若年者や危険因子レベルの低い者にはあまり有用ではなく、効果的な動機付けを行うためには、欧米のように生涯リスクの算出も必要であるが、わが国では生涯リスクそのものを検討した研究が少ない。また個人のリスクではなく集団全体の発症者数や死亡者数を予測するルールも保健予防施策の決定に有用と考えられる。

本研究では、健康日本 21（第二次）の目標設定にも貢献した巨大なデータベース（17 コホート）を先行研究から引き継いで拡充し、そのデータに基づいたリスクエンジンの開発を 3 年間かけて実施した。本研究では 10 年以内の脳・心血管疾患を予測する精緻なリスクエンジンの開発だけでなく、わが国で初めて生涯リスクに着目したリスクエンジンの開発と個人ではなく集団全体の患者数を予測するリスクエンジンの開発を実施した。特に後者は世界的にも開発されていないものであり、市町村や保険者間の危険度の比較や保健事業の計画策定に用いることができる。まだまだ細部の詰めが必要なものもあるが、何とか研究期間内にこの 3 種類のリスクエンジンの開発に目途をつけることができた。

さらに、本研究では、先行研究から引き続いてわが国の質の高いコホート研究の統合研究、個別研究を推進し、3 年間の間に多くの研究成果を発信できた。本研究は、曝露要因として実際の検査所見等で評価した危険因子を持つコホート研究の統合解析としては、アジア諸国単独の研究としては最大規模であり、世界に冠たる疫学共同研究である。その研究成果は循環器疾患予防のための行政施策の決定に有用なだけでなく、様々な診療ガイドラインにも引用されることが期待される。

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

令和 2 年（2020 年）3 月

Ⅱ. 総合研究報告書

平成29～令和元年度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総合研究報告書

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）

（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公衆衛生学 教授
玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学 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

要旨

市町村や保険者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集団の健康度を把握できない。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診療ガイドラインで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。また個人向けのリスク評価も10年間のものが主流であり、若年者の啓発に重要な生涯リスクのスコアは日本では開発されていない。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を用いて生涯リスクを含む個人用のリスクエンジンと集団用のリスクエンジ

ン（公衆衛生モデル）を開発することを目的に開始された。公衆衛生モデルについては、コホート研究の危険因子別の循環器疾患ハザード係数と人口動態統計の融合により、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モデルを開発できた。また個人の10年間の循環器疾患予測モデルでは、識別能、適合度が高いモデルとして、年齢、性別、喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と喫煙の交互作用を用いた推計式が提示され、識別能は0.82 (0.75-0.88) で適合度は良好であった。生涯リスクについては、脂質異常症と高血圧の組み合わせによる冠動脈疾患の生涯リスクへの影響を検証して論文公表し、さらに高血圧、糖尿病、喫煙、脂質異常症という主要な4つの危険因子による脳・心血管疾患の生涯リスクの推定モデルを開発した。

また統合データベースを用いて、幾つかの仮説に基づく解析を複数の研究分担者、研究協力が共同して実施した。その結果、高血圧の詳細分類と循環器疾患の生涯リスク、高血圧と高コレステロール血症の組み合わせによる冠動脈疾患の生涯リスクについて論文を公表し、現在、糖尿病と高血圧の組み合わせによる生涯リスクについても論文投稿中である。さらに高齢者における高血圧と降圧剤の服薬が循環器死亡に与える影響、喫煙はどんな肥満度であっても非喫煙者と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明らかにした。さらに個々のコホートにおいて追跡期間の延長等を行って個別研究を進めると同時に、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個別研究からも多くの論文が公表され、3年間で合計148本の論文が公表されている。

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有用である。しかし一般の市町村や保険者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、予防対策の効果をみるのは困難である。また保健事業を評価する際も、血圧など個々の危険因子の変化などで評価していることが多いが、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集団の健康度を評価したことになる。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診療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ことを旨とした（公衆衛生モデル）。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。そして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した。また従来のような個人の循環器疾患予測のリスクエンジンも作成することも目指したが、既存の5年間や10年間のリスクエンジン（個人モデル）は、近い将来の絶

対リスクが低い若年者の啓発には向いていないため、10年間のリスクだけでなく生涯リスクも予測できるリスクエンジンの開発を目指した。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るため、特に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公的なデータベースと照合し、将来的により公的な指標としてリスクエンジンが活用可能かどうかを検証した。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した。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したが、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った。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. 開発したモデルの公的な利用可能性の検証、を順次行った。

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定した。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った。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実施した。村上、岡村は追加データ統合、リスクエンジンの開発を行い、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した。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、本研究成果の公的統計との連携可能性を検証した。

本研究は以下に示す年次計画に沿って進められた。

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ならないようにする。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（令和元年度）

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。またリスクエンジンの公的な場での利用可能性を検証し、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

個人の 10 年間の冠動脈疾患モデルでは、

年齢、性別、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、HDL/C/TC 比、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用が、脳卒中モデルでは、年齢、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用が、循環器疾患モデルでは、年齢、性別、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用が、推計式のための変数として採択された。冠動脈疾患モデルの識別能は 0.84 (95% 信頼区間 : 0.73-0.93)、脳卒中モデルは 0.81 (0.73-0.88)、循環器疾患モデルは 0.82 (0.75-0.88) であった。冠動脈疾患モデルと循環器疾患モデルの適合度は良好であった。脳卒中モデルも概ね適合していたが、Hosmer-Lemshow 検定は有意（非適合）であった。

公衆衛生モデルによる集団の循環器疾患死亡者数の予測については、まず各コホートにおける 10 年以内の実際の死亡率と予測値との関連を性別、疾患別に検証し、開発したモデルの実測値と予測値との関連は良好であり、相関係数も一部を除き 0.95 を超えていることを確認した。また男女別の傾向の違いはないものの、疾患別では女性の冠動脈疾患ではイベント数が少ない影響で、相関が明瞭でないコホートも一部見られた。次いでこのモデルが実際の某市の循環器疾患の死亡数の予測に有用かどうかを検証した。当該市の 40-75 歳の 2010 年の年齢、収縮期血圧、総コレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況を用い、死亡率の時代差の補正には、1990 年の EPOCH-JAPAN を基準集団とした標準化死亡比 (SMR) を使用した。なお予測された 5 年累積死亡率を

2010年の当該市40-80歳人口に乗じることで、当該市における5年間の疾患別死亡数を算定したが、当該市の40-80歳の死亡数は公開されている統計資料より直接知ることにはできないため、当該市の2010-2014年の疾患別死亡数（全年齢）に当該市が含まれる県の40-80歳死亡の占有割合を乗じることで算定した。当該市の5年間の累積死亡数の実測値と、リスク予測モデルによる予測値との比較を行うと、男性では実データと予測モデルの結果の比が循環器疾患：83.7%、脳卒中：92.7%、冠動脈疾患：71.4%と良好である一方、女性では循環器疾患：54.7%、脳卒中：54.8%と予測モデルの結果が観察値の半数程度となり、冠動脈疾患では19.8%と過小評価となっていた。

本研究における集団の死亡予測モデルの構築には1990年代スタートのコホートデータを用い、その妥当性検討には1995年スタートの3つのコホートを使用した。このようにモデル構築以外の外部コホートデータによる妥当性検証がなされたことは有意義であり、リスク予測モデルの信ぴょう性を高めたといえる。一方、死亡予測モデルを一般集団に適用した場合の死亡者の予測数を実際のデータと比較した結果、男性の循環器疾患や脳卒中では8~9割の一致が見られたのに対し、冠動脈疾患では低く、特に女性では約2割と過小評価の結果となった。冠動脈疾患の診断精度は市町村によりばらつくこと、リスク評価モデル作成時の投薬・治療状況が現在と異なっていることなど他因子の影響は否定できない。また当該市の人口規模での冠動脈疾患死亡数は少ないため、その中での死亡数予測の限界が示されたといえる。今回の死亡予測

モデルは県単位の集団におけるリスク評価を目的として開発されてきた。今後は県レベルの一般集団での妥当性評価も合わせて必要となると考えられた。

生涯リスクエンジンの開発には、ベースライン調査を2000年以降に行ったコホートと、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除いた、9コホートを用いた。除外基準を、35歳未満、糖尿病の情報なし、喫煙の情報なし、血圧の情報なし、降圧剤の情報なし、脂質の情報なし、CVD既往の情報なし、CVD既往者とする、54,741名が解析対象となり、このうち男性は47.2%であった。平均追跡期間は14.0年(765,279人年)で、同期間中の循環器疾患亡は2,322名(男性1,113人、女性1,209人)であった。生涯リスクは、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(競合リスク)を補正した解析手法を用いた。そして35歳時点から85歳時点までの10年毎の年齢において、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、糖尿病有(DM)、総コレステロール(TC)、現在喫煙あり(SMK)を以下で定義した統合リスクに基づいて生涯リスクの推定を行った。

群	統合リスク	定義
1	All risk factors optimal	TC<180 and (SBP<120 and DBP<80) and No DM and No SMK
2	>=1 Risk factor not optimal	(180<=TC<200 or (120<=SBP<140 or 80<=DBP<90)) and

		(No DM and No SMK)
3	>=1 Risk factor elevated	(200=<<TC<240 or (140=<SBP<160 or 90=<DBP<100)) and (No DM and No SMK)
4	1 Major risk factor	以下のリスクを1つ有する場合： TC>=240, (SBP>=160 or DBP>=100), DM, SMK
5	>=2 Major risk factors	以下のリスクを2つ以上有する場合： TC>=240, (SBP>=160 or DBP>=100), DM, SMK

35歳時点における”1群 (All risk factors optimal)”の生涯リスクは、男性において6.6(0.0-11.6)%,女性で6.8(1.2-11.4)%, ”2群 (>=1 Risk factor not optimal)”では男性で8.1(6.1-9.7)%,女性で7.1(5.8-8.2)%, ”3群 (>=1 Risk factor elevated)”において、男性で11.3(6.5-15.1)%,女性で7.6(5.1-9.8)%, ”4群 (1 Major risk factor)”において男性で12.3(10.6-13.6)%,女性で10.9(9.6-12.1)%, ”5群 (>=2 Major risk factors)”では男性で19.7(17.0-21.7)%,女性で14.7(12.2-16.9)%であった。男女共に、リスクが蓄積されるに従って生涯リスクが高くなる傾向があり、5群で最も高かった。一方、65歳時点における5群の生涯リスクは男性において18.2(15.5-20.2)%,女性において13.3(11.0-15.4)%であり、予想どおり35歳よりも低く、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られた。

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。そのため統合コホートデータを用いて、幾つかの仮説に基づく解析を複数の研究分担者、研究協力者が共同して進めてきた。その結果、高血圧の詳細分類と循環器疾患の生涯リスク、高血圧と高コレステロール血症の組み合わせによる冠動脈疾患の生涯リスクについて論文を公表し、現在、糖尿病と高血圧の組み合わせによる生涯リスクについても論文投稿中である。さらに高齢者における高血圧と降圧剤の服薬が循環器死亡に与える影響、喫煙はどんな肥満度であっても非喫煙者と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、肥満と血清総コレステロール値の組み合わせが肝臓がん死亡と関連することなどを明らかにした。またまた随時のトリグリセリドと循環器疾患の関連、くも膜下出血死亡の危険因子、肝機能検査の組み合わせと循環器疾患の関連等についての論文がまさに投稿準備中である。

さらに個々のコホートで追跡期間の延長等を行い、新規コホートの追跡調査の支援も行った。個々のコホートからも数多くの論文が公表されており、3年間で合計148本の論文が公表された。個別研究の詳細へ別章に示した。

D. 考察

本研究は3年計画で実施され、ほぼ予定通りの研究成果を得ることができた。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、本研究で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かった。

本研究では、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死亡者数等を予測するリスクエンジンを開発した。開発に際しては時代的な推移による死亡率の変化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し、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。実際に某市においてこのモデルを適用すると循環器疾患死亡数についてはほぼ予測数と実測数の合致をみた。ただし市町村単位の場合、イベント数の少ない疾患別の推計は厳しいことが示され、本来は都道府県の健康増進計画（都道府県版健康日本21）に資するという方向性が妥当と考えられた。ただし疾患別（脳卒中、冠動脈疾患、心不全）の検討については、特に心疾患の死亡小票の付け方に地域差があるため、実際の運用は循環器疾患を個人の循環器疾患のリスクエンジンの開

発については、10年間モデルについては、危険因子の交互作用を考慮した精緻なモデルを開発したが、これだけで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リスクエンジンを開発した。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った。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った。既に高血圧、高血圧と脂質異常症の組み合わせによる循環器疾患死亡の生涯リスクについて論文公表すると同時に、糖尿病と高血圧の組み合わせの検証を経て、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、糖尿病有(DM)、総コレステロール(TC)、現在喫煙あり(SMK)を用いた5分類の統合リスクに基づいた生涯リスクエンジンを開発することができた。

本研究で開発された集団のリスクエンジンは、都道府県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、都道府県版の健康日本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。開発されたそれぞれのリスクエンジンは様々な場での活用が期待される。

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た。もともと各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

きた。本研究では、健康日本 21（第二次）の目標設定にも貢献した巨大なデータベース（17 コホート）を先行研究から引き継いで拡充し、そのデータを用いた。本研究では 10 年以内の脳・心血管疾患を予測する精緻なリスクエンジンの開発だけでなく、わが国で初めて生涯リスクに着目したリスクエンジンの開発と個人ではなく集団全体の患者数を予測するリスクエンジンを開発した。特に後者は世界的にも開発されていないものであり、市町村や保険者間の危険度の比較や保健事業の計画策定に用いることができる。まだまだ細部の詰めが必要なものもあるが、何とか研究期間内にこの 3 種類のリスクエンジンの開発に目途をつけることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため研究期間中に統合コホートデータの解析結果として公表された論文のみ示した。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国際学会やシンポジウム等から代表的なものだけ示した。

（発表論文）

1. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. A pooled analysis of the association of

isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 547-557.

2. Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN. *Cancer Causes Control* 2017; 28:625-633.

3. 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; EPOCH-JAPAN Research Group. Cardiovascular risk and blood pressure lowering treatment among elderly individuals: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan. *J Hypertens* 2018; 36: 410-418.

4. 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.

5. 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.

6. 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* 2019; 29: 457-463
7. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H and Tomonori Okamura. Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increase Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb* 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. [Epub ahead of print]

(学会発表)

多数のため研究代表者が登壇した国際学会やシンポジウム等で代表的なもののみ示した。

1. Okamura T, Hirata A, Murakami Y, Miura K, Iso H, Yamada M, Tamakoshi A, Kiyama M, Ishikawa S, Ueshima H. Are extremely elevated serum HDL cholesterol levels protective against atherosclerotic diseases in a large pooled analysis of nine Japanese cohorts? *European Society of Cardiology Congress 2017*, Barcelona, 2017.
2. 岡村智教. 予測発症リスクに基づく脂質異常症管理:動脈硬化性疾患の一次予防のために. シンポジウム. 第53回日本循環器病予防学会, 京都, 2017.
3. 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
4. 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
5. Epidemiology of Cardiovascular Risk Factors in Japan. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Asia. *The 12th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular diseases*. Taipei, 2019.

6. 岡村 智教. 循環器疾患の絶対リスクの予測とその臨床応用. 第55回循環器病予防学会/第8回臨床高血圧フォーラム, 合同シンポジウム2. 久留米、2019

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

リスクエンジン（集団リスク）

集団における 10 年間の循環器疾患発症危険度を予測するリスク評価ツールの開発

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	教授

研究要旨

EPOCH-JAPAN循環器データベースを用いて死亡予測モデルの妥当性検討と、一般集団に適用した場合の死亡者数予測・妥当性の検討を実施した。死亡予測モデルの妥当性検討の結果、実測値と予測値との関連は良好であり、相関係数も一部を除き0.95を超えていること、男女別の傾向に違いはないこと、疾患別では女性CHDでイベントが少ない影響から相関図での関連が不明瞭であることが示された。死亡予測モデルを一般集団に適用した場合の死亡者数予測（5年間(2010-2014年)）では、男性では実データと予測モデルの比がCVD:83.7%, 脳卒中:92.7%, CHD:71.4%と良好である一方、女性ではCVD:54.7%、脳卒中:54.8%と予測モデルの結果が観察値の半数程度、CHDでは19.8%と過小評価であった。

EPOCH-JAPAN循環器データベースを用いた死亡予測モデルのモデル妥当性は良好であった。また一般集団に適用した場合の死亡者数予測の実施可能性が示され、男性での妥当性が確認された。

A. 研究目的

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る EPOCH-JAPAN のデータを用い、最終年である本年は、1) EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性検証と、2) その死亡予測モデルを一般集団に適用した場合の死亡者数予測と妥当性検討を実施したので報告する。

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妥当性検証

EPOCH-JAPAN を構成するコホートのうち 1990 年付近にベースライン調査を実施したコホートデータを用い、10年後の死亡予測モデルを作成した。またこの死亡予測モデルの妥当性検証を行うため、1995年

付近にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN の各コホートデータを用い、比較を実施した。

15 コホートで構成される EPOCH-JAPAN のコホートを、年代別に以下の3グループに分けて検討に用いた。なお 1990 年以前に開始した端野・壮警研究、NIPPON DATA80、職域コホートの YKK は今回の検討から除外した。

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、JACC 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

解析方法として上記のグループ 1 のコホート（大迫、吹田、放影研、久山、NIPPON DATA90）を用い、循環器疾患の死亡予測モデルを作成した。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。付録に男性の CVD を例として、パラメータ値（ハザード比）、集団平均値、CVD の死亡リスク予測モデルの作成法を示した。付表 1 に死亡予測モデルの回帰パラメータ、ハザード比、10 年間のベースライン生存関数を男女別、疾患別に示し、付表 2 に死亡予測モデルに使用する集団平均値（男女別）を示した。

作成した循環器疾患（CVD、脳卒中、CHD）死亡予測モデルについて、グループ 2（大崎、大阪、JMS）に含まれる 3 つのコホートデータを用い、モデル妥当性を検証した。検討法として 10 年以内の CVD 死亡率を対象に、実測値とモデル予測値を比較した。具体的には各個人の予測死亡率を低い値から順に並べ、10 等分したグループを構成し、実際の死亡割合と予測値の平均とをグラフにより比較した。また上記の 10 グループの実測値と予測値の相関図を各コホートで確認し、相関係数を算出した。

（2）一般集団の死亡率予測と妥当性の検討

（1）で作成した死亡予測モデルを集団の健診結果が実際に存在する市町村に適用し、5 年間の累積死亡数を算出した。また予測された累積死亡数を実際の死亡者数と比較し、死亡予測モデルの妥当性を検討した。対象となる市（以下、当該市）の 2010 年の特定健診データから検査値および問診票の情報（集団平均値および割合）を入手した。これら情報を前年度報告書で検討した修正係数(SMR)を使用した予測モ

デルに投入し、集団における累積死亡率を算出した。研究で使用した予測モデルは以下の通りである。

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

ここで $S(t, \bar{x})$ はベースライン生存関数、 z は以下に示す共変量の線形結合となる；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。今回の修正係数として 1990 年の EPOCH-JAPAN を基準集団とした標準化死亡比（SMR）を使用した。なお当該市の最新死亡数データが 2015 年であったため、推定期間を 5 年間に変更し、表 1 のように 5 年間のベースライン生存関数をデータより推定した。

解析方法として、予測された 5 年累積死亡率を 2010 年の当該市 40-80 歳人口に乗じることで、当該市における 5 年間の疾患別死亡数を算定した。なお当該市の 40-80 歳の死亡数は統計資料より直接知ることはできないため、当該市の 2010-2014 年の疾患別死亡数（全年齢）に当該市が含まれる県の 40-80 歳死亡の占有割合を乗じることで算定した。

（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。「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。また全体の研究計画については慶應義塾大学、データ管理についてはデータ管理機関である滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

（1）EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性検証

図 1 から図 3 に、各コホートにおける

10年以内の死亡率と予測値との関連を性別、疾患別に示した（便宜上、各コホート名はA,B,Cとした）。この結果から実測値と予測値との関連は良好であり、相関係数も一部を除き0.95を超えていた。男女別の傾向の違いはないものの、疾患別では女性CHDではイベントが少ない影響で、相関図での関連が明瞭でないコホートがあった。

（2）一般集団の死亡率予測と妥当性の検討

表2に妥当性検討で用いた当該市の40-75歳の2010年の検査値等の平均値、割合を示した。表3の当該市の死亡予測モデルに必要な修正係数（SMR）をみると男性CVDを除きSMRの値は100%以下であり、特にCHDで低い値を示した（男性41.6%、女性16.7%）。

表4に当該市の5年間（2010-2014年）の疾患別死亡数と、40-80歳の推計死亡数を示した。40-80歳の死亡%を見ると、男性では約半数（CVD;53.8%、脳卒中;51.3%、CHD;64.4%）であるのに対し、女性では約2-3割（CVD;23.4%、脳卒中;23.9%、CHD;31.4%）と全死亡に占める割合が低かった。

表5に表4で算定した当該市の5年間の累積死亡数の実測値と、リスク予測モデルによる予測値との比較を示した。男性では実データと予測モデルの結果の比がCVD:83.7%、脳卒中:92.7%、CHD:71.4%と良好である一方、女性ではCVD:54.7%、脳卒中:54.8%と予測モデルの結果が観察値の半数程度となり、CHDでは19.8%と過小評価となっていた。

D. 考察

今回、EPOCH-JAPAN循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性の検証

を行い、その予測能が良好であることを示した。またその死亡予測モデルを一般集団に適用した場合の死亡者数予測を実施し、実施可能性を確認した。実測データと比較した結果、男性での死亡者数での妥当性が確認された。

EPOCH-JAPANを用いた死亡予測モデルの構築には1990年代スタートのコホートデータを用い、その妥当性検討には1995年スタートの3つのコホートを使用した。このようにモデル構築以外の外部コホートデータによる妥当性検証がなされたことは有意義であり、リスク予測モデルの信ぴょう性を高めたといえる。今回は10年以上の観察期間をもつEPOCH-JAPANの3コホート研究のデータを用いた。これは2000年代以降にスタートしたコホートデータでは観察期間が10年未満と短く、今回の検討に不適と判断したからである。EPOCH-JAPAN内のコホートデータの更新により、現在に近い時期の10年観察データでの妥当性が検証可能となると思われる、今後期待される。

今回の検討では、昨年度提案した県間の地域間差、疾患の時代的変遷等の要因を修正する、乗数を含んだ死亡予測モデルを実際の市町村データに用いた。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に際しては、昨年度使用した直接法による比較法であるCMF(Comparative Mortality Figure)に代えて、間接法による較法のSMR(Standardized mortality ratio)を採用した。当該市では日本の全市町村と同様に、疾患別の年齢階級別死亡数の資料はない。そのため全年齢の死亡数を用いて修正係数を計算する方法としてSMRを使用した。CMFとSMRは基準集団と対象集団の年齢別死亡率で等比性が成り立つ場合、同様の数値になることが知られている。このこと

から今回 SMR を使用したことの問題は少ないと思われる。

死亡予測モデルを一般集団に適用した場合の死亡者の予測数を実際のデータと比較した結果、男性の CVD や脳卒中では 8,9 割の一致が見られたのに対し、CHD 特に女性では約 2 割と過小評価の結果となった。CHD の診断精度は市町村によりバラツクこと、リスク評価モデル作成時の投薬・治療状況と現在では変化があるなど他因子の影響は否定できない。また当該市の人口規模での CHD 死亡数は少ないため、その中での死亡数予測の限界が示されたといえる。今回の死亡予測モデルは県単位の集団におけるリスク評価を目的として開発されてきた。今後は県レベルの一般集団での妥当性評価も合わせて必要となると思われる。

E. 結論

EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルのモデル妥当性は良好であり、一般集団に適用した場合の死亡者数予測の結果、実施可能性が示され、一部の妥当性が確認された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Murakami Y, Okamura T, Miura K, Ueshima H, on behalf of the EPOCH-JAPAN research group. Development of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in JAPAN: EPOCH-JAPAN STUDY. Society for Social Medicine and Population Health and International Epidemiology Association European Congress Annual Scientific Meeting (Cork, Ireland) 2019.

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

付録 本研究のリスク予測モデルの説明

1990 年前後に追跡を開始した大迫、吹田、放影研、久山の 4 つのコホートデータを用い、エンドポイント(死亡)を全循環器疾患 (以下 CVD)、脳卒中、CHD とした、循環器疾患の死亡予測モデルを作成した。以下に男性 CVD を例に、死亡リスク予測モデルの作成法を説明する。

CVD男性		パラメータ	ハザード比	集団平均値
年齢		0.111	(1.12)	55.88
SBP		0.011	(1.01)	134.03
総コレステロール		0.001	(1.00)	199.02
糖尿病の有無		0.359	(1.43)	0.08
喫煙	禁煙	0.109	(1.12)	0.27
	現在喫煙	0.416	(1.52)	0.53

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、死亡確率 \hat{p} は以下の式によって求められる。

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

ここで $S(t, \bar{x})$ はベースライン生存関数、パラメータと共変量の線形結合の和を示す Z は以下のよ

うに示される。

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

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)

上式から、男性における 10 年間の CVD 死亡の予測確率は次のようになる。

$$p = 1 - 0.9846^Z$$

ここでベースライン生存関数は 0.9846 であり、 Z は以下になる。

$$z = \exp(0.111 \times (\text{age} - 55.88) + 0.011 \times (\text{sbp} - 134.03) - 0.001 \times (\text{tchol} - 199.02) + 0.359 \times (\text{dm} - 0.08) + 0.109 \times (\text{quit} - 0.27) + 0.416 \times (\text{smk} - 0.53))$$

今回使用した各疾患 (CVD、脳卒中、CHD) の予測モデルに必要な、男女別パラメータ値、ベースライン生存関数、変数のセンタリングに使用する集団平均値を以下に示す。

付表 1 死亡予測モデルの回帰パラメータ、ハザード比、10 年間のベースライン生存関数

(男女別、CVD・脳卒中・CHD 別)

		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	0.111	(1.12)	0.132	(1.14)	
	SBP	0.011	(1.01)	0.010	(1.01)	
	総コレステロール	0.001	(1.00)	-0.001	(1.00)	
	糖尿病の有無	0.359	(1.43)	0.445	(1.56)	
	喫煙	禁煙	0.109	(1.12)	0.393	(1.48)
		現在喫煙	0.416	(1.52)	0.491	(1.63)
		ベースライン生存関数(10年間)	0.9846	—	0.9954	—
脳卒中	年齢	0.119	(1.13)	0.120	(1.13)	
	SBP	0.012	(1.01)	0.009	(1.01)	
	総コレステロール	-0.002	(1.00)	-0.006	(0.99)	
	糖尿病の有無	0.209	(1.23)	0.087	(1.09)	
	喫煙	禁煙	-0.085	(0.92)	0.321	(1.38)
		現在喫煙	0.171	(1.19)	0.090	(1.09)
		ベースライン生存関数(10年間)	0.9951	—	0.9963	—
CHD	年齢	0.106	(1.11)	0.143	(1.15)	
	SBP	0.014	(1.01)	0.015	(1.01)	
	総コレステロール	0.008	(1.01)	0.005	(1.00)	
	糖尿病の有無	0.557	(1.75)	0.825	(2.28)	
	喫煙	禁煙	0.248	(1.28)	0.632	(1.88)
		現在喫煙	0.541	(1.72)	0.304	(1.35)
		ベースライン生存関数(10年間)	0.9954	—	0.9990	—

付表 2 死亡予測モデルに使用する集団平均値 (男女別)

集団平均値	男性	女性	
年齢	55.88	56.54	
SBP	134.03	131.58	
総コレステロール	199.02	211.42	
糖尿病の有無	0.08	0.07	
喫煙	禁煙	0.27	0.03
	現在喫煙	0.53	0.10

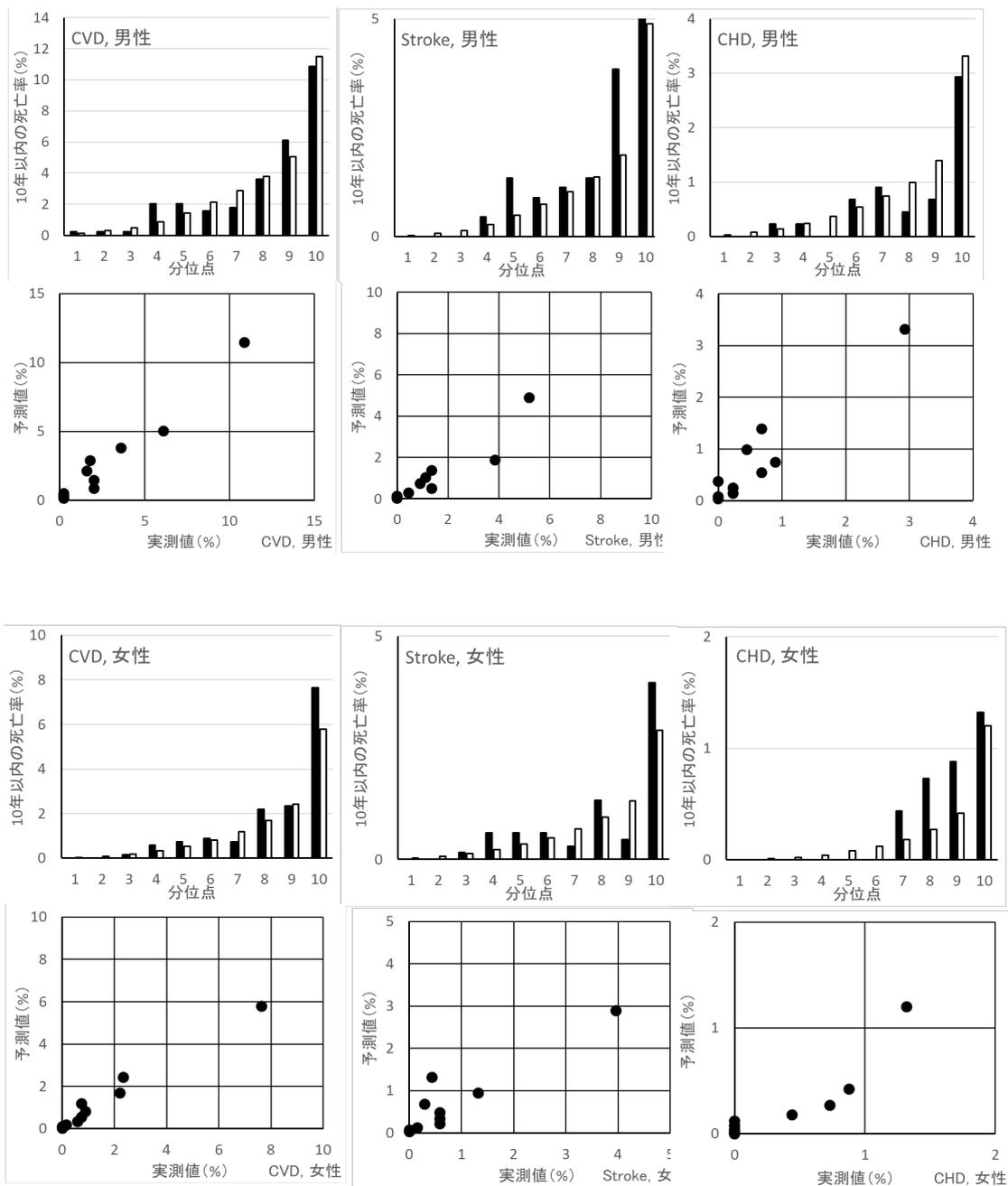


図1 コホート A における 10 年以内死亡率とその予測値との関連

- 一段：左から順に男性 CVD、脳卒中、CHD の 10 分位の実測値(黒)、予測値(白)の棒グラフ
- 二段：一段で示した実測値と予測値の間の相関図
- 三段：左から順に女性 CVD、脳卒中、CHD の 10 分位の実測値(黒)、予測値(白)の棒グラフ
- 四段：一段で示した実測値と予測値の間の相関図

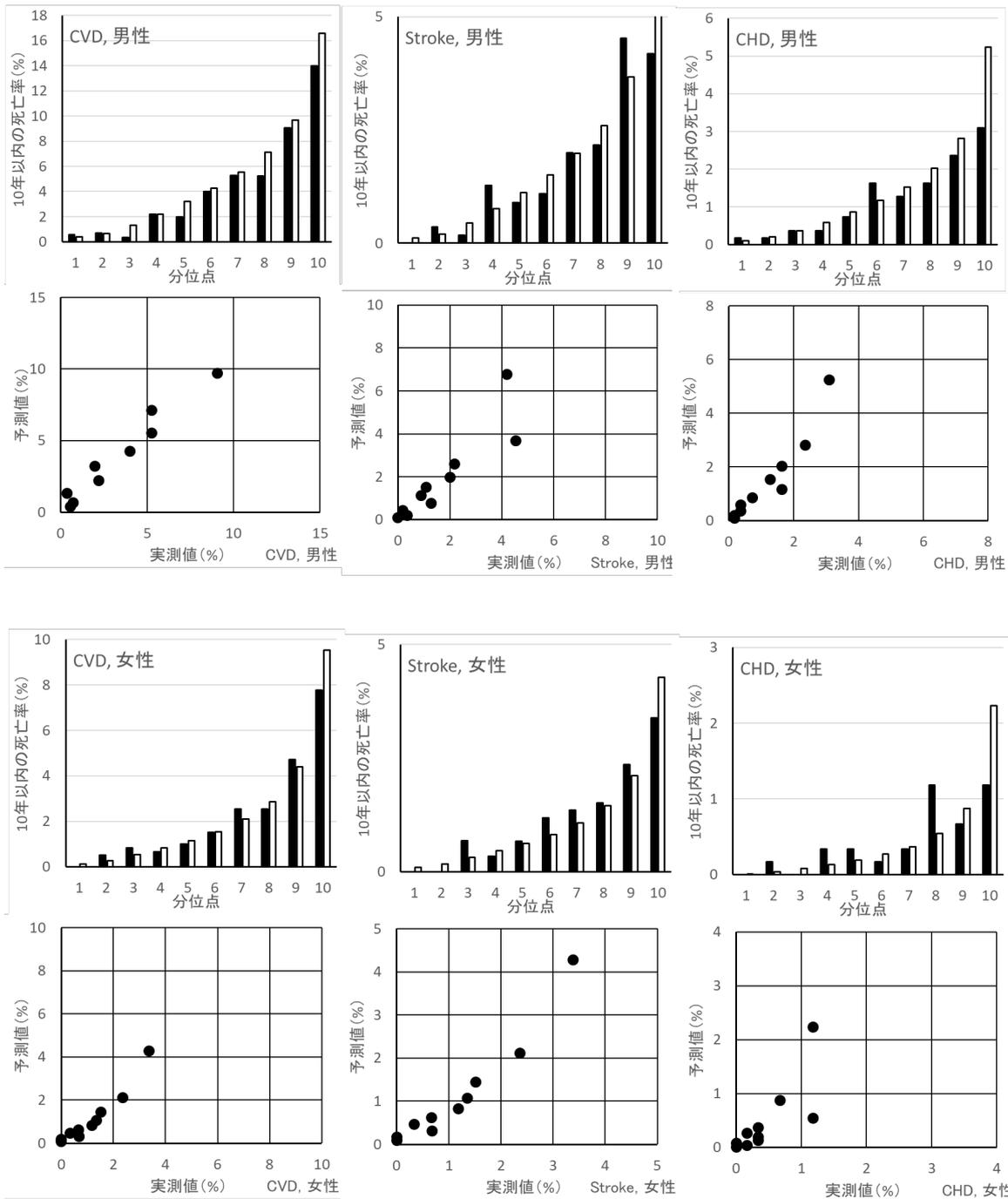


図2 コホート B における 10 年以内死亡率とその予測値との関連

- 一段：左から順に男性 CVD、脳卒中、CHD の 10 分位の実測値(黒)、予測値(白)の棒グラフ
- 二段：一段で示した実測値と予測値の間の相関図
- 三段：左から順に女性 CVD、脳卒中、CHD の 10 分位の実測値(黒)、予測値(白)の棒グラフ
- 四段：一段で示した実測値と予測値の間の相関図

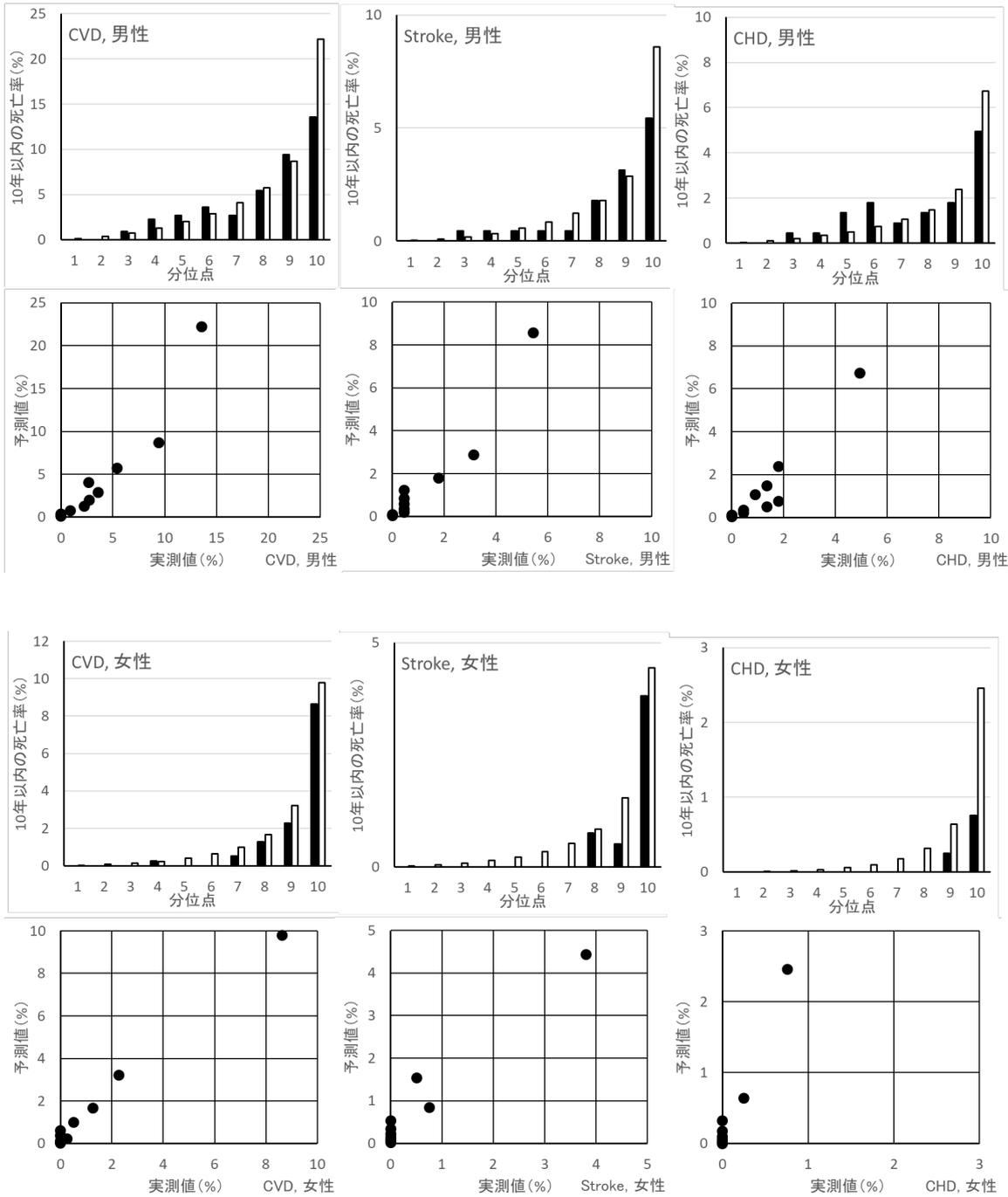


図3 コホート C における 10 年以内死亡率とその予測値との関連

- 一段：左から順に男性 CVD、脳卒中、CHD の 10 分位の実測値(黒)、予測値(白)の棒グラフ
- 二段：一段で示した実測値と予測値の間の相関図
- 三段：左から順に女性 CVD、脳卒中、CHD の 10 分位の実測値(黒)、予測値(白)の棒グラフ
- 四段：一段で示した実測値と予測値の間の相関図

表1 死亡予測モデルの回帰パラメータ、ハザード比、5年間のベースライン生存関数
(男女別、CVD・脳卒中・CHD別)

		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	0.111	(1.12)	0.132	(1.14)
	SBP	0.011	(1.01)	0.010	(1.01)
	総コレステロール	0.001	(1.00)	-0.001	(1.00)
	糖尿病の有無	0.359	(1.43)	0.445	(1.56)
	喫煙 禁煙	0.109	(1.12)	0.393	(1.48)
	現在喫煙	0.416	(1.52)	0.491	(1.63)
	ベースライン生存関数(5年間)	0.9945	—	0.9978	—
脳卒中	年齢	0.119	(1.13)	0.120	(1.13)
	SBP	0.012	(1.01)	0.009	(1.01)
	総コレステロール	-0.002	(1.00)	-0.006	(0.99)
	糖尿病の有無	0.209	(1.23)	0.087	(1.09)
	喫煙 禁煙	-0.085	(0.92)	0.321	(1.38)
	現在喫煙	0.171	(1.19)	0.090	(1.09)
	ベースライン生存関数(5年間)	0.9982	—	0.9986	—
CHD	年齢	0.106	(1.11)	0.143	(1.15)
	SBP	0.014	(1.01)	0.015	(1.01)
	総コレステロール	0.008	(1.01)	0.005	(1.00)
	糖尿病の有無	0.557	(1.75)	0.825	(2.28)
	喫煙 禁煙	0.248	(1.28)	0.632	(1.88)
	現在喫煙	0.541	(1.72)	0.304	(1.35)
	ベースライン生存関数(5年間)	0.9984	—	0.9997	—

表2 妥当性検討に使用した市データの検査値等の平均値・割合 (2010年、40-75歳)

		男性	女性
年齢(歳)	平均値	64.7	64.9
収縮期血圧(mmHg)	平均値	131.2	128.0
総コレステロール(mg/dl)	平均値	201.1	210.8
DM(%)	%	14.1	6.9
現在喫煙(%)	%	26.6	7.1

表 3 当該市に死亡予測モデルに必要な修正係数(SMR)

40-79歳	男性			女性		
	SMR	観察値	期待値	SMR	観察値	期待値
CVD	113.0	82.1	72.7	87.7	38.2	43.6
脳卒中	88.9	22.7	25.6	43.6	11.2	25.6
CHD	41.6	7.8	18.8	16.7	3.7	22.0

観察値：当該市の 2009-2011 年の死亡数の平均に、当該市がある県の 40-80 歳の死亡割合を乗じた値。

期待値：EPOCH-JAPAN から計算した 40-49、50-59、60-69、70-79 歳死亡率に、当該市の 2010 年人口を年齢カテゴリ別に乗じた値。

表 4 当該市の 2010-2014 年の疾患別死亡数と 40-80 歳の推計死亡数
(男女別、CVD・脳卒中・CHD 別)

総死亡数(人)	男性			女性		
	CVD	脳卒中	CHD	CVD	脳卒中	CHD
2010年	140	52	17	154	39	11
2011年	160	37	12	188	60	8
2012年	152	49	25	156	52	14
2013年	114	30	12	166	34	10
2014年	153	37	4	166	41	6
5年間の合計	719	205	70	830	226	49
40-80歳の死亡%*	53.8	51.3	64.4	23.4	23.9	31.4
5年間の累積	387.1	105.1	45.1	193.9	54.0	15.4
死亡数(40-80歳)						

*; 2015 年の県全体のデータより推計

表 5 当該市の 5 年間(2010-14 年)の累積死亡数の実測値とモデル予測値との比較
(男女別、CVD・脳卒中・CHD 別)

40-80歳人口 (2010年)	男性(28357人)			女性(31693人)		
	CVD	脳卒中	CHD	CVD	脳卒中	CHD
実データ	387.1	105.1	45.1	193.9	54.0	15.4
予測モデルによる	324.2	97.4	32.2	106.4	29.6	3.0
推定死亡者数						
実データとの比 (%)	83.7	92.7	71.4	54.9	54.8	19.8

リスクエンジン (個人の10年リスク)

個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発

八谷 寛 (藤田医科大学医学部公衆衛生学)

李 媛英 (藤田医科大学医学部公衆衛生学)

田中 佐智子 (滋賀医科大学社会医学講座医療統計学)

村上 義孝 (東邦大学医学部社会医学講座医療統計学)

三浦 克之 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学)

辻 一郎 (東北大学大学院医学系研究科情報健康医学講座公衆衛生学分野)

宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター)

坂田 清美 (岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)

磯 博康 (大阪大学院医学系研究科公衆衛生学)

岡山 明 (生活習慣病予防研究センター)

岡村 智教 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)

背景・意義

個々の人は、リスク因子を種々の組み合わせで有しているため、当該個人の予防介入を行うにあたっては、それらリスク因子の組み合わせから予測される疾病発生リスクの推定と、予測リスクカテゴリー別に定められた標準的方法を医師の判断により用いることが有用である。国内外で既に多くのリスク予測モデル(予測式、リスクエンジン)が開発され、使用されているが、欧米で開発されたモデルはイベント発生率および疾病構成割合が大きく異なるため、日本人へのそのままの適用は困難である。日本国内でも複数のリスクモデルが開発されているが、リスク因子の平均レベルや保有割合、疾病との関連性は時代によって異なる可能性があるため、1990年代後半から2000年代に開始されたコホートを含む最近の集団で開発する意義は大きい。また、職域コホート、都市部や農山村部コホートなど多様なコホートを含む日本を代表する集団でのリスクエンジンが望まれる。そのような広範な対象を含む大規模研究においては、エンドポイントを標準化が容易な死亡とすることが妥当である。さらに、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)が循環器疾患の重要なリスク因子であることが広く知られるようになっているが、CKDを含むリスクエンジンは少なく、特に循環器疾患死亡を標的としたモデルはない。CKDのような重要な新規リスク因子を含むモデルを開発することで、識別能、適合度をより高め、ハイリスク者の正確な同定を行うことが可能となる。また、適切な交互作用項をモデルに含めることもモデルの改善に重要で、そのためには検出力の高い大規模なデータセット(EPOCH-JAPAN 循環器データベース)での解析が有用である。

方法

対象：EPOCH-JAPAN 研究の 15 のコホート男性 61,083 人と女性 86,382 人のうち、ベースラインが 1985 年以前、追跡期間の中央値が 10 年未満、さらに本研究で用いるリスク因子の測定が実施されてない 7 コホートを除外した。残りの 8 コホート（大崎・YKK・吹田・久山・ND90・大阪・JMS・愛知職域）の男性 31,214 人と女性 34,552 人のうち、年齢が 40 歳未満あるいは 80 歳以上の者（N=10,579）、現在喫煙の有無・収縮期血圧（SBP）・総コレステロール（TC）・HDL コレステロール（HDL）・尿タンパク・糖尿病の有病者のいずれの変数に欠測がある者（N=8,392）、循環器疾患の既往者（N=1,926）を除外し、最終的に男性 21,491 人、女性 23,378 人を対象とした。

エンドポイント：エンドポイントは虚血性心疾患、脳卒中、虚血性心疾患と脳卒中（心血管疾患：CVD）3 種とした。

統計解析：解析は男女合わせて実施した。コホートを層化変数とした層化 COX 比例ハザードモデルを用いて解析した。性別・現在喫煙の有無・尿タンパクの有無・糖尿病の有病者は 2 値変数、年齢・SBP・HDL/TC 比は対数変換をした値を解析に用いた。単変量モデルで計学的に有意な（ $P < 0.10$ ）変数及び性別、年齢それぞれと残りの各変数の間の交互作用項（ $P < 0.10$ のもの）を多変量モデルに投入し、変数減少法（ $P < 0.10$ を基準）で最終モデルに含まれるリスク因子を決定した。なお、エンドポイントが脳卒中、CVD のモデルには HDL/TC 比の予測因子としての多変量モデルでの検討は行っていない。コホートごとの平均 10 年生存率に各コホートの該当エンドポイントの死亡者を重み付けし、集団全体の平均 10 年生存率を算出し、予測式のベースラインハザードとして当てはめた。予測モデルの識別能は解析集団全体における c-statistic を求め、適合度は予測リスクを 10 分位し、その平均予測リスクと観察リスクとの calibration plot で示し、Hosmer-Lemshow 検定で検証した。

研究結果

開発に用いたコホートのリスク因子の平均値または保有割合を Table 1 に、各リスク因子の冠動脈疾患、脳卒中、循環器疾患との関連（単変量解析）を Table 2 に示した。多変量モデルで選択された変数は冠動脈疾患モデルで年齢、性別、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、HDL/TC 比、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用であった（Table 3）。脳卒中モデルでは、年齢、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用、循環器疾患モデルでは、年齢、性別、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用であった。開発した冠動脈疾患モデルの識別能は 0.84（95%信頼区間：0.73-0.93）、脳卒中モデルは 0.81（0.73-0.88）、循環器疾患モデルは 0.82（0.75-0.88）であった。冠動脈疾患モデルと循環器疾患モデルの適合度は良好であった。脳卒中モデルも概ね適合していたが、Hosmer-Lemshow 検定は有意（非適合）であった。性年齢階級別の平均リスクを Table 4 に示した。

Table 1. Baseline characteristics of the participating cohorts, means (standard deviation) or percentage.

Cohort	N	Baseline year	Age (year)	Men (%)	Current smoking	SBP (mmHg)	HDLc (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDLc/TC ratio	Proteinuria +	Prevalent DM +
Osaki	10898	1995	61.5 (9.4)	47.6	26.0	131.2 (17.5)	51.7 (12.8)	204.0 (35.2)	0.26 (0.07)	1.7	5.5
YKK	2797	1990	47.1 (5.3)	67.4	39.2	119.2 (15.7)	52.9 (13.2)	202.6 (35.0)	0.27 (0.07)	4.0	2.5
Suita	5016	1991	58.6 (10.7)	47.5	29.3	129.8 (22.0)	52.7 (13.8)	210.8 (37.1)	0.26 (0.07)	6.1	4.6
Hisayama	2475	1988	57.5 (10.4)	42.5	25.2	132.4 (20.4)	50.4 (11.7)	207.0 (42.0)	0.25 (0.07)	5.7	8.8
ND 90	5367	1990	56.1 (10.5)	42.8	28.1	138.3 (20.3)	53.8 (15.4)	206.6 (37.9)	0.27 (0.08)	2.8	4.3
Osaka	4767	1996	57.3 (9.6)	36.3	23.7	135.4 (20.5)	59.4 (14.8)	213.4 (36.7)	0.28 (0.08)	2.0	3.5
JMS	9535	1994	57.3 (9.1)	38.7	21.9	130.3 (20.7)	51.2 (12.9)	194.2 (34.7)	0.27 (0.07)	1.8	3.0
Aichi	4014	2002	50.1 (5.6)	81.2	31.1	127.4 (15.7)	58.7 (15.8)	211.7 (34.8)	0.28 (0.08)	2.3	6.7
Overall	44869	-	57.0 (10.1)	47.9	26.7	131.1 (19.8)	53.4 (14.1)	204.8 (36.7)	0.27 (0.08)	2.8	4.6

SBP indicate systolic blood pressure, HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol, DM, diabetes mellitus.

Table 2. Univariable hazard ratios (HRs) and 95% confidence interval (95% CI).

	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	HRs (95% CI)	P	HRs (95% CI)	P	HRs (95% CI)	P
Ln-age (year)	1,469 (533-4,050)	<0.0001	2,486 (1,130-5,468)	<0.0001	2,047 (1,098-3,815)	<0.0001
Men (%)	2.65 (2.06-57.1)	<0.0001	1.43 (1.19-15.3)	<0.0001	1.77 (1.53-60.1)	<0.0001
Current smoking (%)	2.07 (1.63-35.3)	<0.0001	1.40 (1.16-11.9)	0.0006	1.62 (1.40-40.6)	<0.0001
Prevalent DM + (%)	2.69 (1.82-25.1)	<0.0001	2.26 (1.67-27.4)	<0.0001	2.41 (1.90-51.6)	<0.0001
proteinuria + (%)	3.04 (1.95-24.4)	<0.0001	2.72 (1.90-30.1)	<0.0001	2.83 (2.15-54.3)	<0.0001
Ln-SBP (mmHg)	34.9 (16.16-75.2)	<0.0001	28.4 (15.77-51.2)	<0.0001	30.6 (19.2-48.9)	<0.0001
Ln-(HDLc/TC ratio)	0.59 (0.41-0.83)	0.0028	-	-	-	-

DM indicates diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure, HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Table 3. Multivariate regression coefficients (standard errors).

	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	β (standard error)	P value	β (standard error)	P value	β (standard error)	P value
Ln-age (year)	61.1992 (15.7527)	0.0001	37.4061 (12.3059)	0.0024	45.5499 (9.7502)	<0.0001
Men (%)	0.6587 (0.1450)	<0.0001	-	-	0.3009 (0.0843)	0.0004
Current smoking (%)	15.3639 (4.3414)	0.0004	8.2429 (3.2749)	0.0118	10.6493 (2.5905)	<0.0001
Prevalent DM + (%)	0.5625 (0.1998)	0.0049	0.4568 (0.1570)	0.0036	0.4941 (0.1234)	<0.0001
proteinuria + (%)	0.5824 (0.2297)	0.0112	0.6362 (0.1847)	0.0006	0.6212 (0.1439)	<0.0001
Ln-SBP (mmHg)	46.3700 (13.3193)	0.0005	26.3995 (10.4481)	0.0115	33.3073 (8.2662)	<0.0001
Ln-(HDLc/TC ratio)	-0.3593 (0.1885)	0.0566	-	-	-	-
Ln-age*Ln-SBP	-10.6145 (3.1716)	0.0008	-5.9229 (2.4876)	0.0173	-7.5446 (1.9681)	0.0001
Ln-age*Current smoking	-3.5197 (1.0336)	0.0007	-1.8451 (0.7823)	0.0184	-2.4200 (0.6181)	<0.0001

DM indicates diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Table 4. Mean 10-year risk (%) of death from coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease according to 5- year age groups and sex.

Age range (year)	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	men	women	men	women	men	women
40-44	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.11	<0.1
45-49	0.12	<0.1	0.13	<0.1	0.24	<0.1
50-54	0.26	<0.1	0.28	0.16	0.51	0.21
55-59	0.50	0.13	0.58	0.35	1.03	0.45
60-64	0.89	0.28	1.09	0.74	1.89	0.94
65-69	1.38	0.54	1.78	1.38	3.03	1.76
70-74	2.29	1.03	3.01	2.54	5.05	3.25
75-80	3.63	1.83	4.83	4.38	8.00	5.60

Coronary heart disease

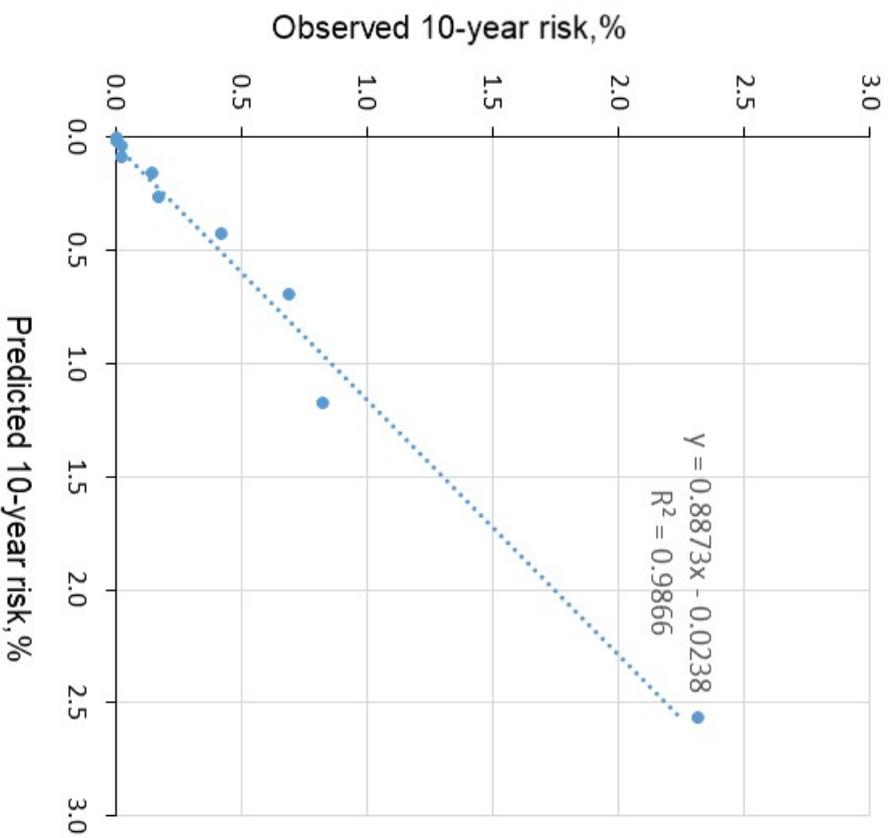


Figure 1. Calibration plots for death from coronary heart disease, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk.

Solid point denotes each decile.

Coefficient of the regression=0.8725, constant of the regression=-0.0238.

Calibration for $\chi^2=11.39$ P=0.18

stroke

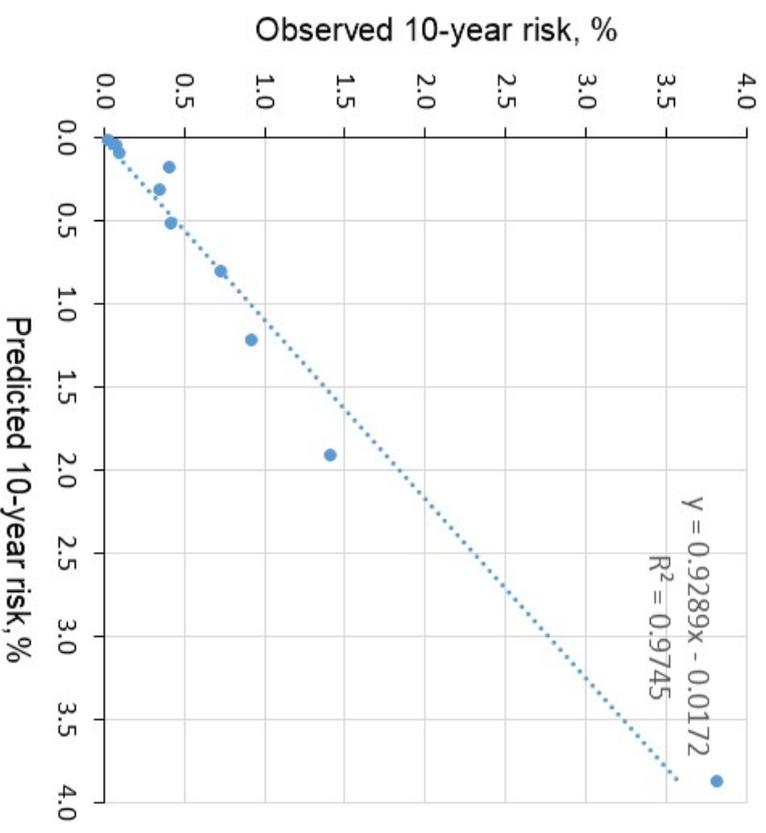


Figure 2. Calibration plots for death from stroke, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk.

Solid point denotes each decile.

Coefficient of the regression=0.9289, constant of the regression=-0.0172.

Calibration for $\chi^2=23.69$ P=0.003

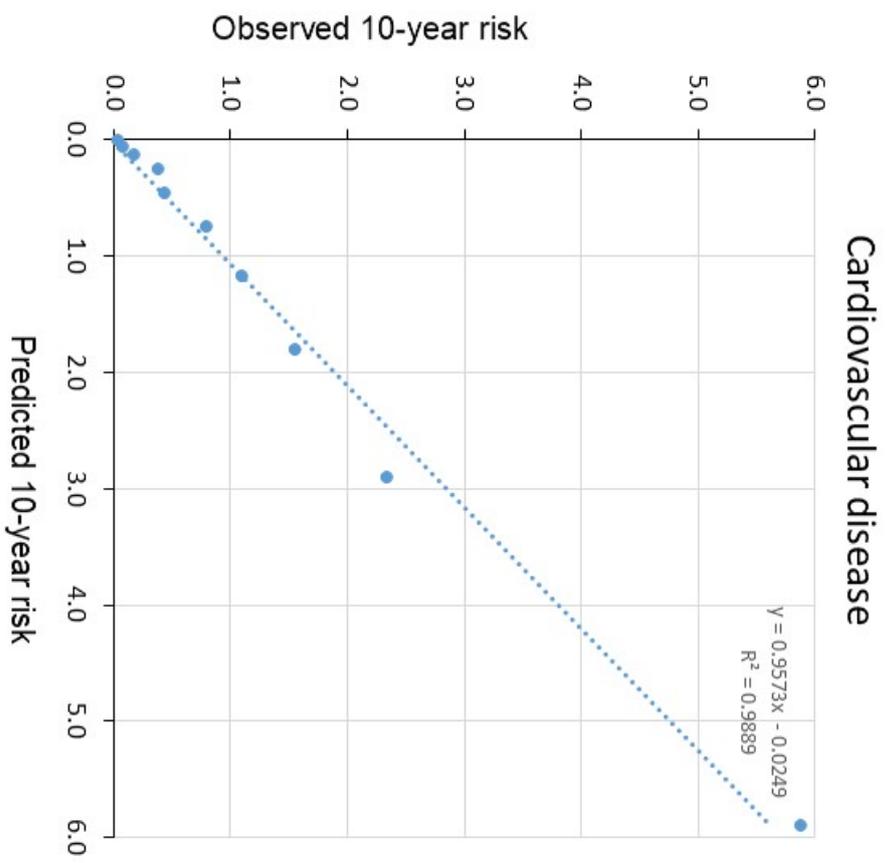


Figure 3. Calibration plots for death from cardiovascular disease, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk.
 Solid point denotes each decile.
 Coefficient of the regression=0.9573, constant of the regression=-0.0249.
 Calibration for $\chi^2=10.20$ P=0.25

リスクエンジン（生涯リスク）

複数の危険因子の統合リスクが心血管疾患死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	齋藤重幸	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
	坂田清美	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	中川秀昭	金沢医科大学総合医学研究所
	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	入江ふじこ	茨城県つくば保健所
	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
	岡山明	生活習慣病予防研究センター
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。心血管疾患（CVD）発症の古典的なリスク因子である高血圧、糖尿病、脂質、喫煙の組み合わせを曝露としたCVDによる死亡の生涯リスクについてアジア人を対象とした報告はない。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、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除き、9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、喫煙の情報なし、血圧の情報なし、降圧剤の情報なし、

脂質の情報なし、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とする、54,741 名が解析対象となり、男性は 47.2%であった。平均追跡期間は 14.0 年(765,279 人年)で、同期間中の CVD による死亡は 2,322 名(男性 1,113 名、女性 1,209 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、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧 (DBP)、糖尿病(DM)、脂質(TC)、喫煙(SMK)で定義した統合リスクに基づき生涯リスクの推定を行った。統合リスクの定義を表 1 に示す。

【解析結果】

ベースライン時点における” All risk factors optimal” の平均年齢は男性で 50.7 歳、女性では 45.4 歳、” ≥ 2 Major risk factors” では男性で 57.4 歳、女性で 62.9 歳であり、男女ともにリスクが蓄積されている” ≥ 2 Major risk factors” で平均年齢が高かった。収縮期血圧は、” All risk factors optimal” において男性で 108.7(mmHg)、女性で 107.3(mmHg)であり、” ≥ 2 Major risk factors” では男性においては 146.1(mmHg)、女性で 148.9(mmHg)であり、” ≥ 2 Major risk factors” において収縮期血圧が男女において高かった。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 2 に示す。

35 歳時点における” All risk factors optimal” の生涯リスクは、男性において 6.6(0.0 - 11.6)%、女性で 6.8(1.2 - 11.4)%、” ≥ 1 Risk factor not optimal” では男性で 8.1(6.1 - 9.7)%、女性で 7.1(5.8 - 8.2)%、” ≥ 1 Risk factor elevated” において、男性で 11.3(6.5 - 15.1)%、女性で 7.6(5.1 - 9.8)%、” 1 Major risk factor” において男性で 12.3(10.6 - 13.6)%、女性で 10.9(9.6 - 12.1)%、” ≥ 2 Major risk factors” では男性で 19.7(17.0 - 21.7)%、女性で 14.7(12.2 - 16.9)%であった。男女共に、リスクが蓄積されるに従って生涯リスクが高くなる傾向があり、” ≥ 2 Major risk factors” で最も高かった。一方、65 歳時点における” ≥ 2 Major risk factors” の生涯リスクは男性において 18.2(15.5 - 20.2)%、女性において 13.3(11.0 - 15.4)%であった。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。

【考察】

高血圧、糖尿病、脂質、喫煙の組み合わせに基づき統合リスクを 5 分類で定義し、生涯リスクへの影響を検討した結果、男女ともに” All risk factors optimal” において

生涯リスクが最も低く、“>=1 Risk factor not optimal”、“>=1 Risk factor elevated”、“1 Major risk factor”の順でリスクが蓄積される毎に生涯リスクが高くなる傾向があり、“>=2 Major risk factors”において最も高かった。

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。本検討でも全ての層において index age が若いほど生涯リスクが高い傾向を男女において認めた。

【結論】

CVD 発症のリスク因子である高血圧、糖尿病、脂質、喫煙のリスクが集積される程、生涯リスクが高くなることが示唆された。Index age が 35 歳時点において“>=2 Major risk factors”の層が“All risk factors optimal”に比べ男性において 3 倍程度、女性においては 2 倍程度生涯リスクが高くなる傾向が認められ、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】

本結果について学会で報告をし、論文公表を行う予定である。また、本結果を実装した生活習慣改善の動機付けに繋がるリスクエンジンの開発を行い、保健指導などでの活用を目指す。

表 1 統合リスクの定義

#	統合リスク	定義
1	All risk factors optimal	TC<180 and (SBP<120 and DBP<80) and No DM and No SMK
2	>=1 Risk factor not optimal	(180<=TC<200 or (120<=SBP<140 or 80<=DBP<90)) and (No DM and No SMK)
3	>=1 Risk factor elevated	(200<=TC<240 or (140<=SBP<160 or 90<=DBP<100)) and (No DM and No SMK)
4	1 Major risk factor	以下のリスクを 1 つ有する場合： TC>=240, (SBP>=160 or DBP>=100), DM, SMK
5	>=2 Major risk factors	以下のリスクを 2 つ以上有する場合： TC>=240, (SBP>=160 or DBP>=100), DM, SMK

表2 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 (mg/dL) Mean (SD)
男性	N					
All risk factors optimal	762	50.7 (12.0)	21.8 (2.5)	108.7 (7.1)	67.3 (6.5)	159.2 (15.8)
>=1 Risk factor not optimal	6055	53.1 (11.9)	23.1 (2.7)	129.0 (11.0)	79.7 (8.2)	191.1 (25.0)
>=1 Risk factor elevated	1517	53.4 (11.8)	23.0 (2.7)	127.1 (19.9)	77.5 (12.8)	204.8 (25.7)
1 Major risk factor	12974	53.0 (12.3)	22.8 (2.9)	130.3 (18.3)	79.5 (11.7)	192.2 (34.7)
>=2 Major risk factors	4257	57.4 (11.3)	23.5 (3.0)	146.1 (22.7)	87.4 (13.5)	213.5 (45.7)
女性						
All risk factors optimal	2622	45.4 (11.0)	21.6 (2.7)	107.3 (7.8)	65.6 (7.0)	159.0 (15.2)
>=1 Risk factor not optimal	11601	53.3 (12.1)	23.0 (3.2)	127.3 (12.4)	77.1 (8.7)	192.1 (24.5)
>=1 Risk factor elevated	3436	54.3 (11.7)	22.6 (3.1)	121.2 (19.4)	72.7 (11.7)	210.3 (20.6)
1 Major risk factor	8775	59.5 (11.5)	23.8 (3.5)	139.1 (22.8)	81.8 (12.6)	219.4 (39.6)
>=2 Major risk factors	2472	62.9 (10.1)	24.3 (3.7)	148.9 (23.3)	85.5 (13.2)	244.4 (39.3)

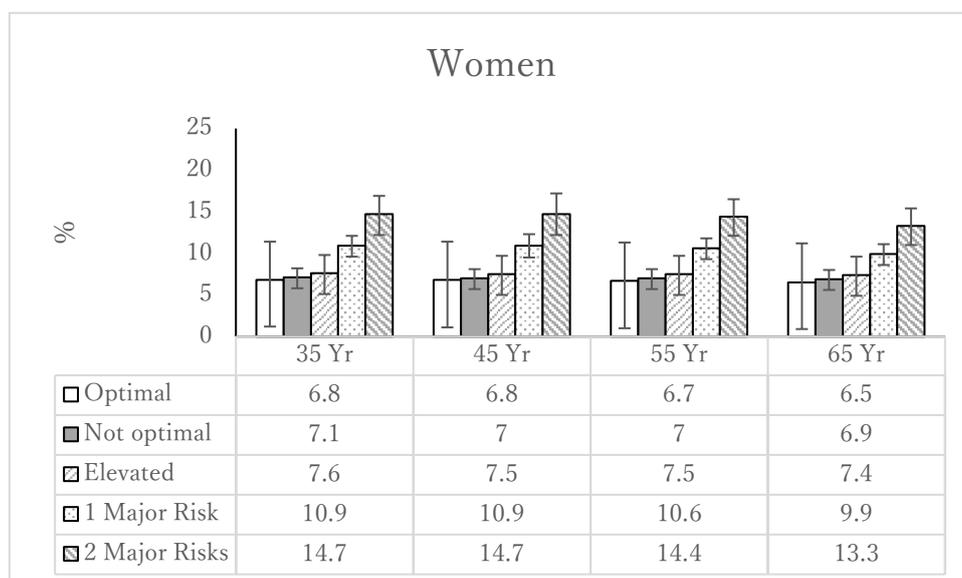
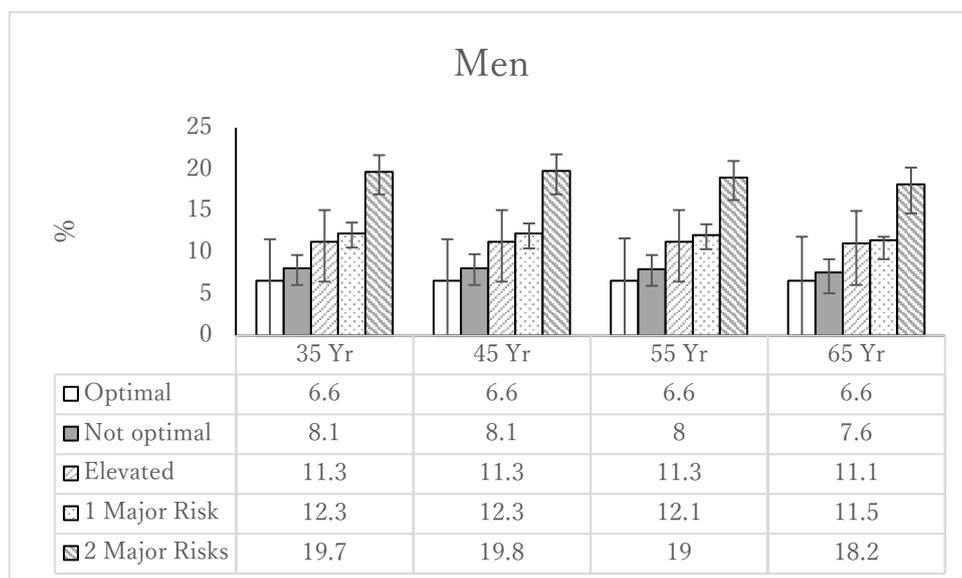


図1 統合リスクに基づく男女別のCVD死亡の生涯リスク

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。

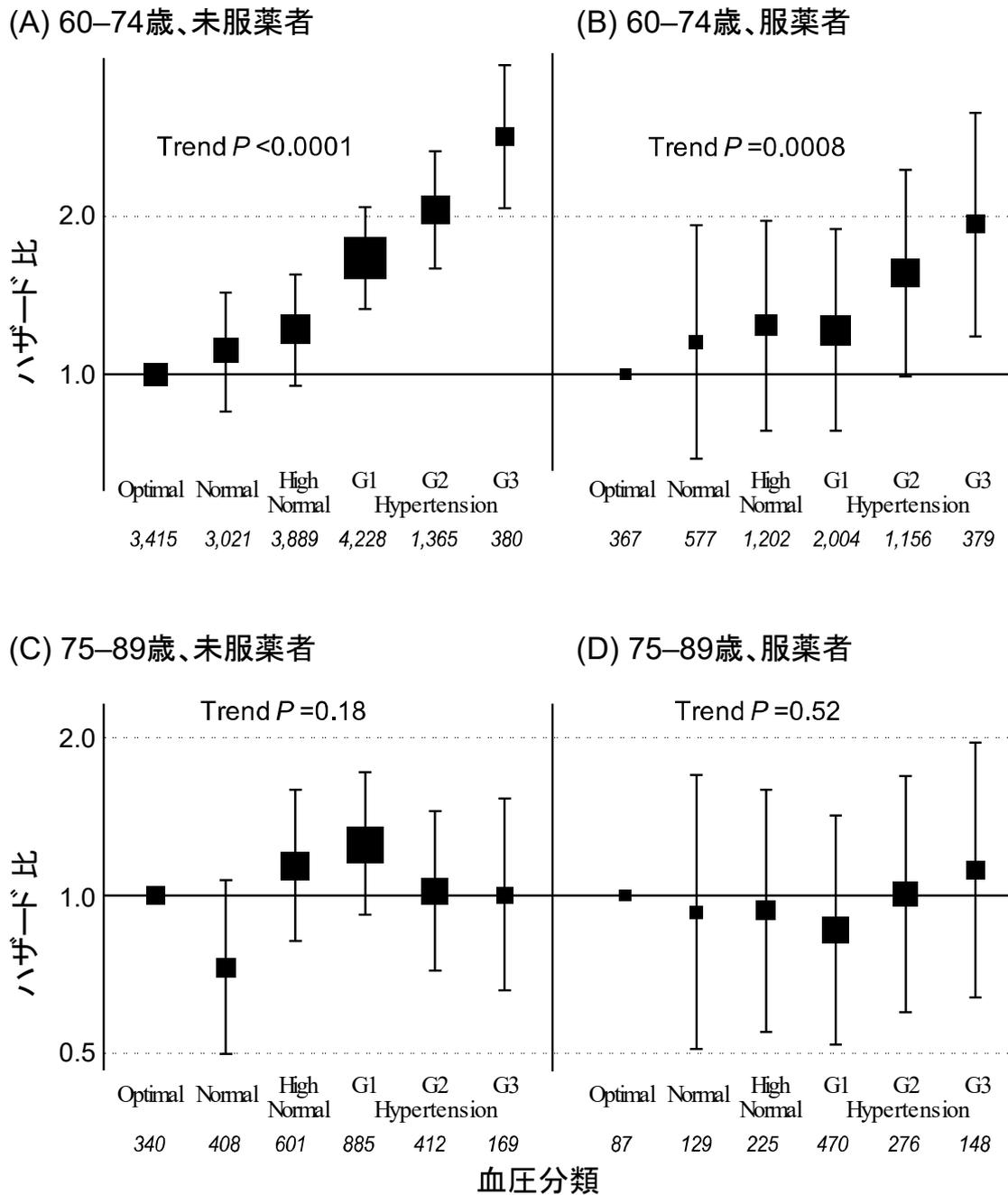


図: 血圧レベルで6階層に分けた総循環器死亡リスクを、60-74歳(パネルA, B)・75-89歳(パネルC, D)ならびに未服薬者(パネルA, C)・服薬者(パネルB, D)の4群別に表示。各群とも、Optimal(至適血圧)を対照として、他の5階層のハザード比を示している。縦軸のエラーバーは95%信頼区間で、点推定値の四角の大きさは各階層のイベント数に比例している。下のイタリックの数値は各階層の人数。

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の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。

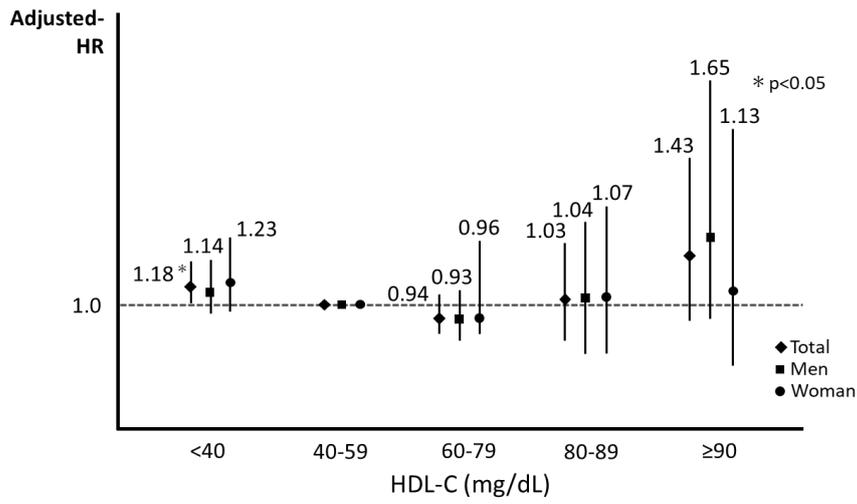


図 1. HDL-C 群別 脳・心血管疾患死亡に対する多変量調整ハザード比

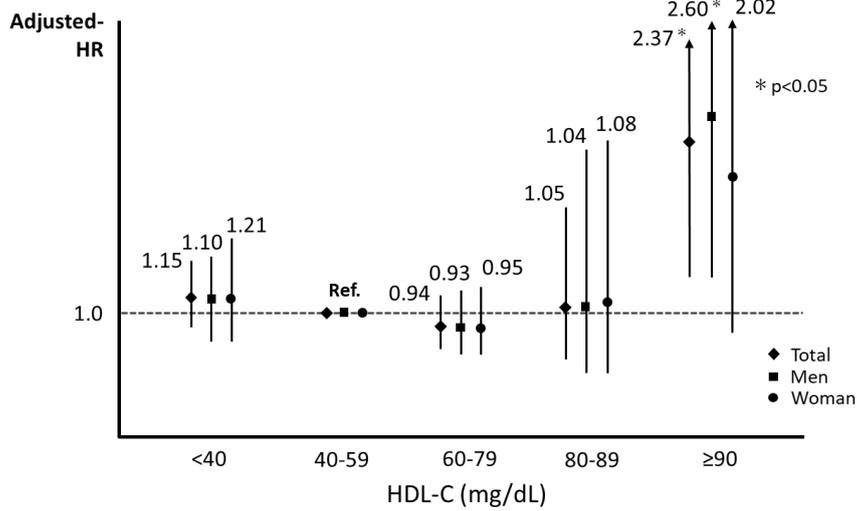


図 2. HDL-C 群別 動脈硬化性心血管死亡に対する多変量調整ハザード比

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。

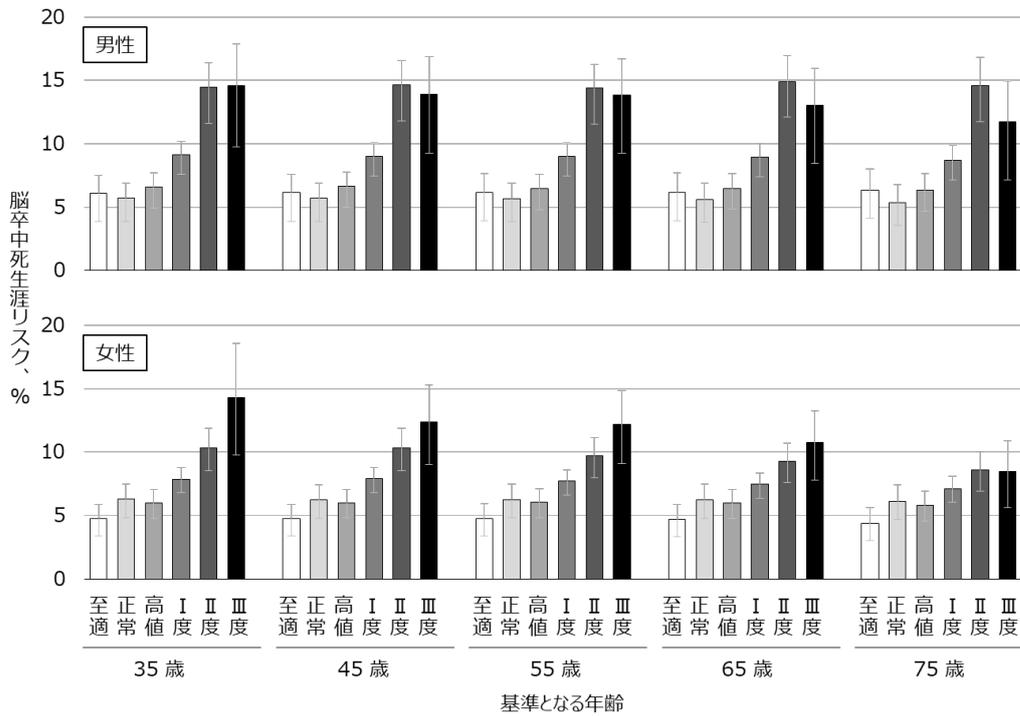


図1. 血圧レベルごとの脳卒中死生涯リスク

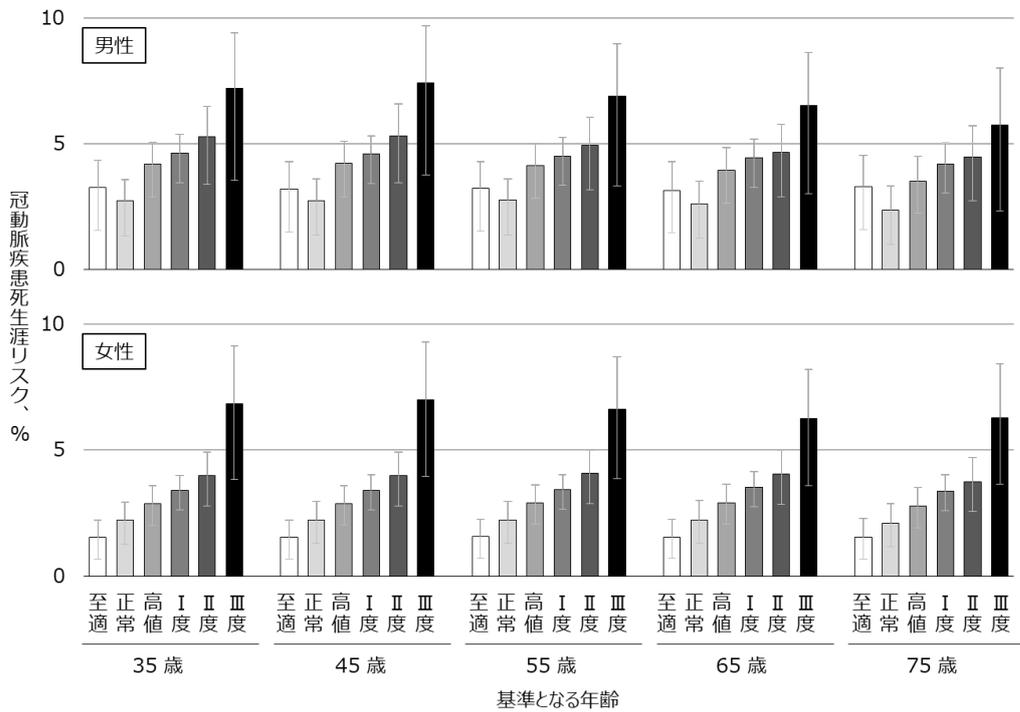


図2. 血圧レベルごとの冠動脈疾患死生涯リスク

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。

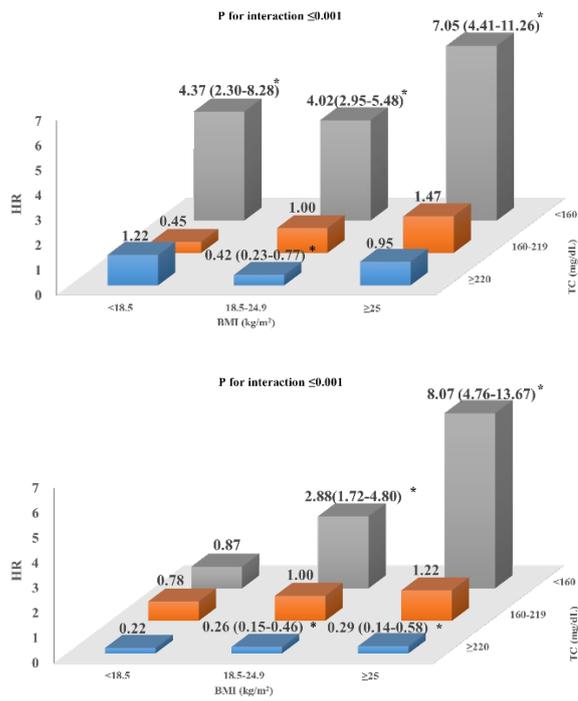


図1 体格、TCの組み合わせと肝がん死亡との関連(上段:男性、下段:女性), *P<0.05

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.

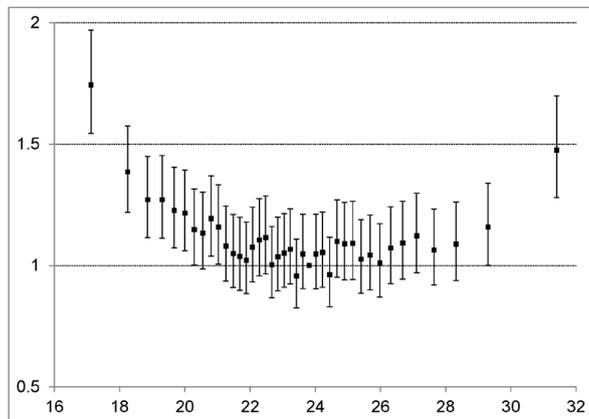
書誌情報：J Epidemiol. 2019; 29: 457-463

【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。

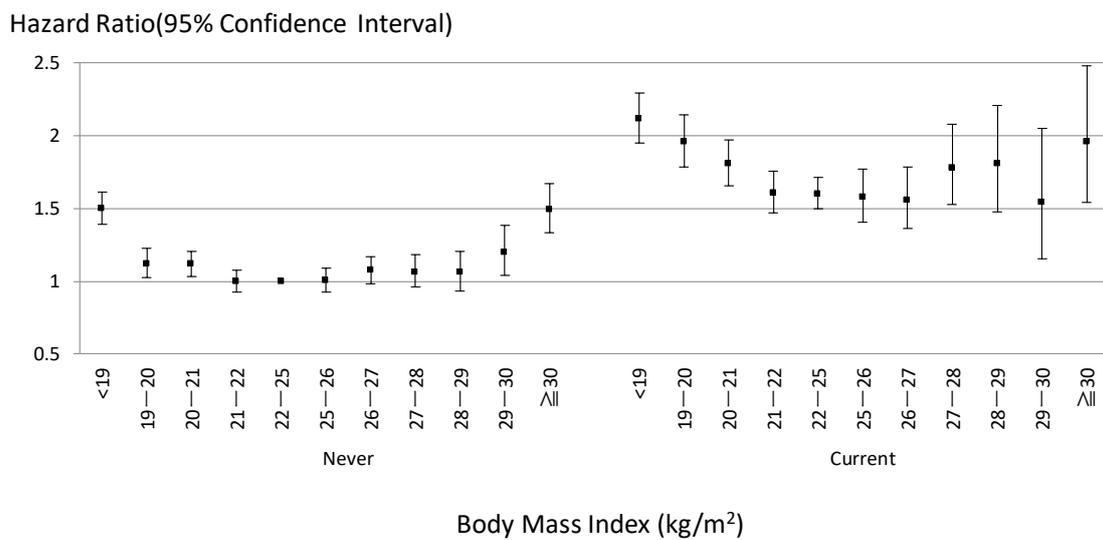
【方法】日本における 13 コホート 179,987 名（男性 68,282 名、女性 111,705 名、平均年齢 58.7 歳、平均 BMI 23.3kg/m²）を解析対象とした。BMI と総死亡の関連はコホート層別化 Cox 比例ハザードモデルを用いて検討し、年齢・性・喫煙歴による調整を行った。また BMI と年齢・性・喫煙歴の交互作用についても検討した。

【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。

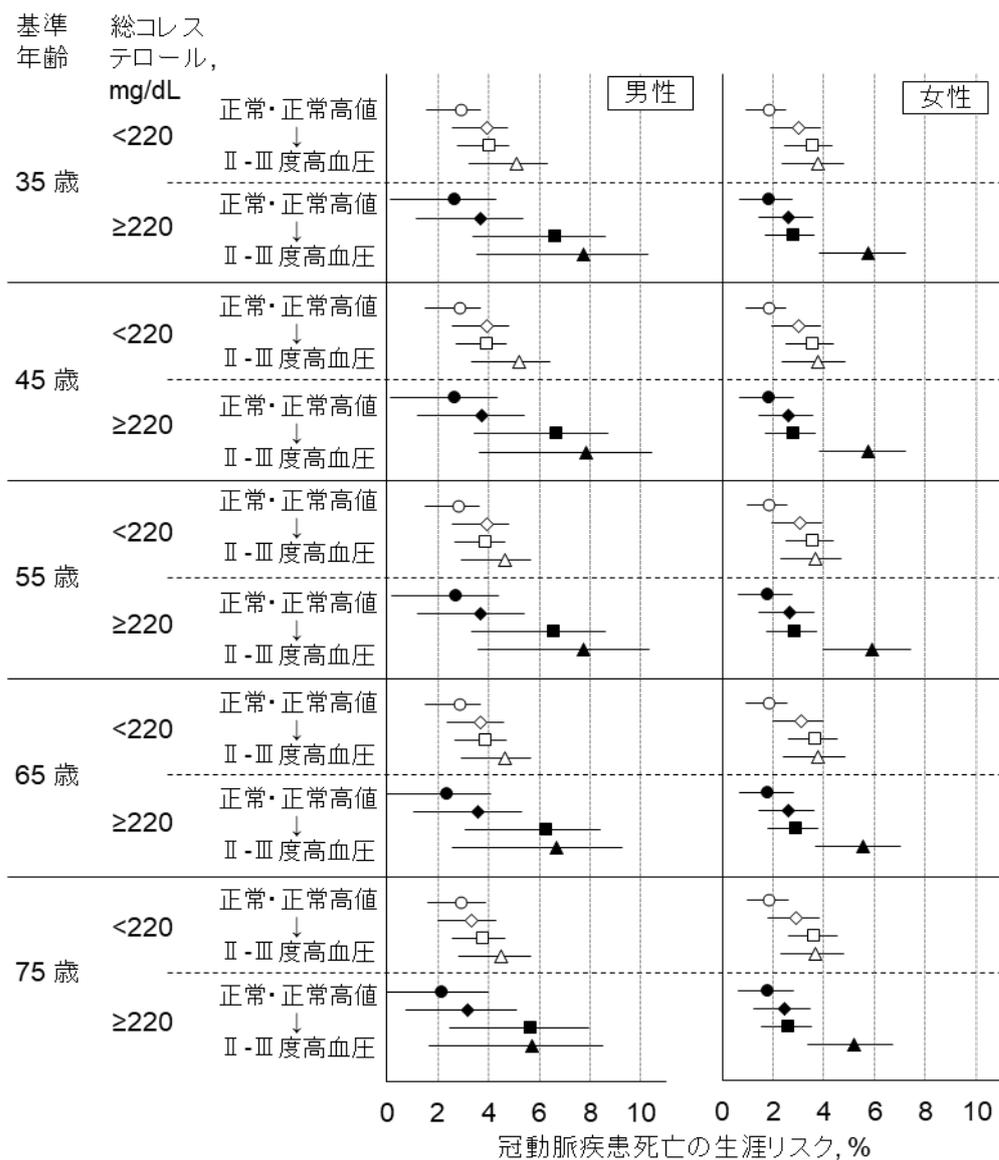


図. 血圧・総コレステロール値分類ごとの冠動脈疾患死亡生涯リスク
 対象者は、血圧レベルにより正常・正常高値血圧(○)、高値血圧(◇)、I度高血圧(□)、およびII-III度高血圧(△)の4分類に、脂質レベルによりさらに<220 mg/dL(closed symbol)および≥220 mg/dL(closed symbol)の2群に分割されている。

(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)

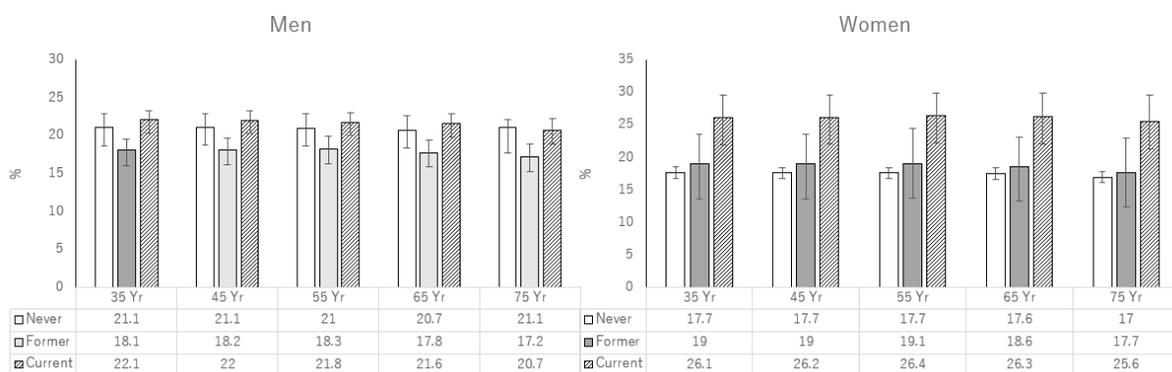


図 1 喫煙分類による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

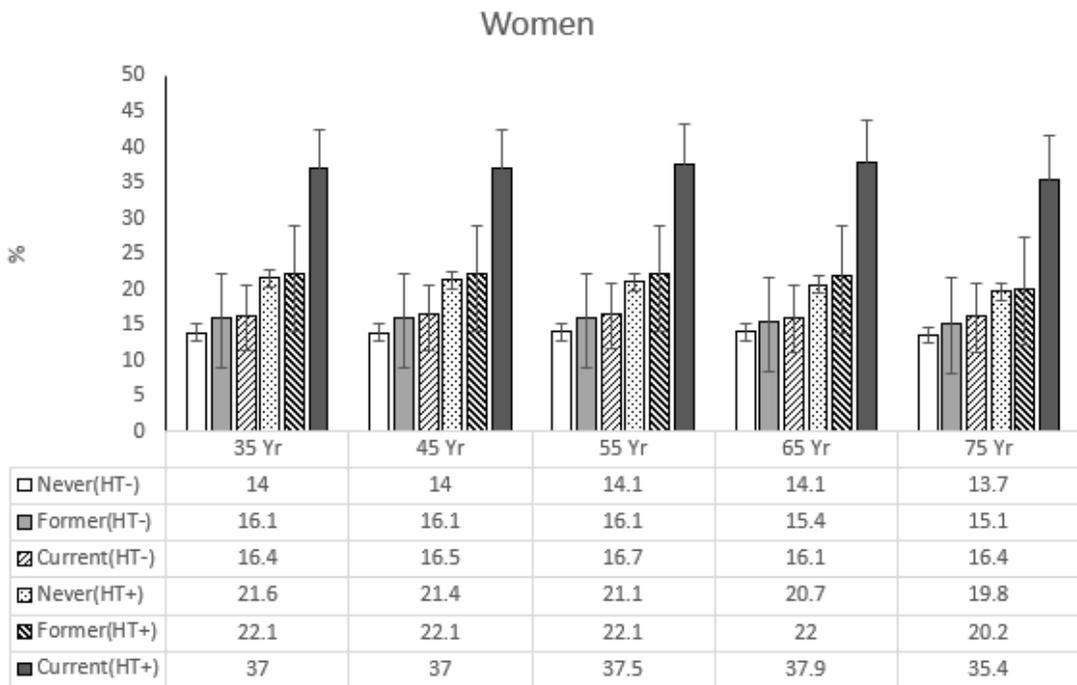
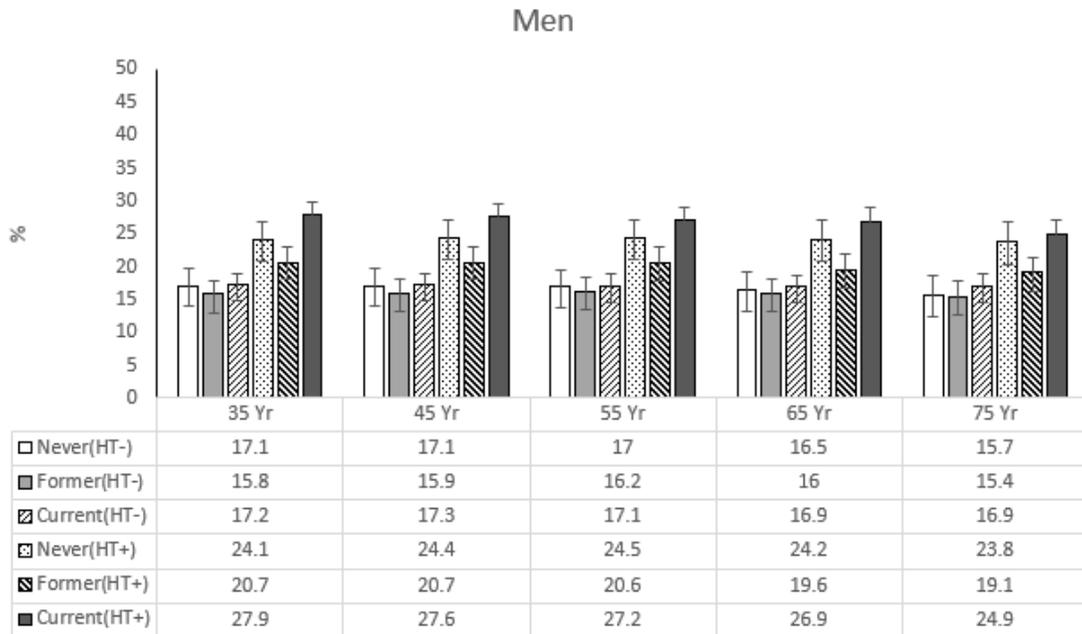


図 2 喫煙分類と血圧の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

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)

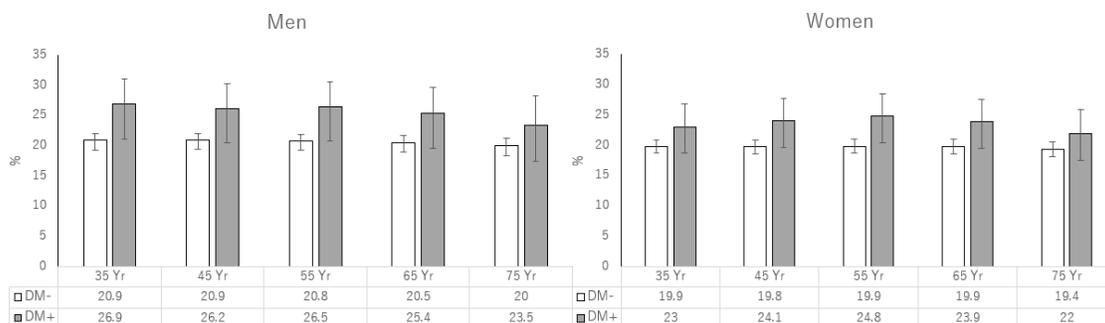


図 1 糖尿病有無による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

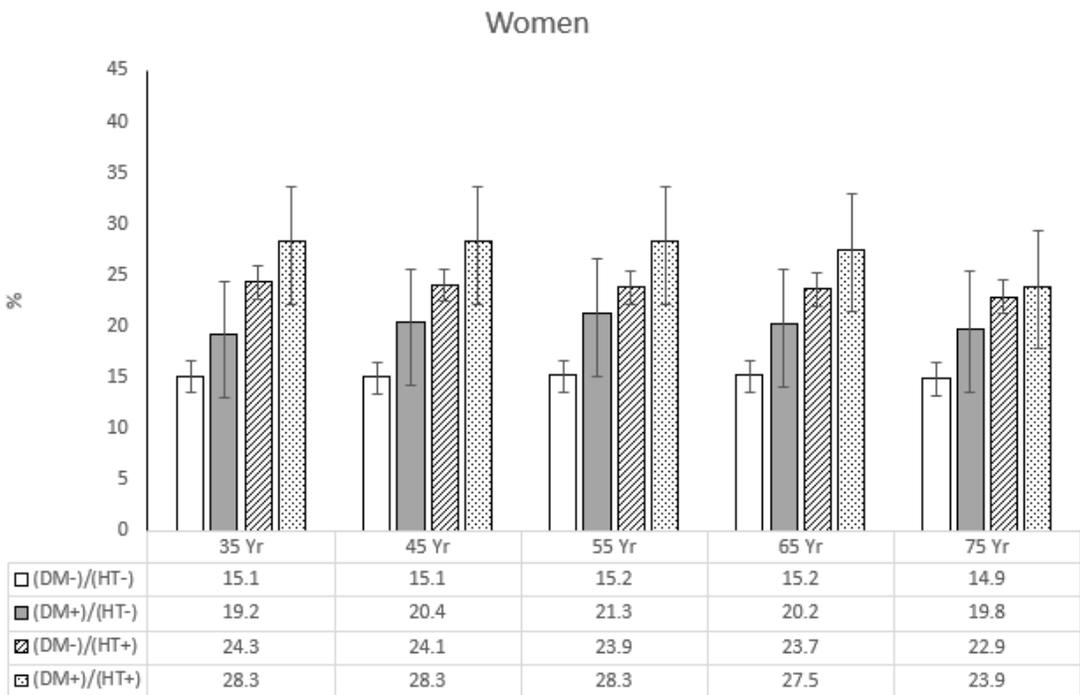
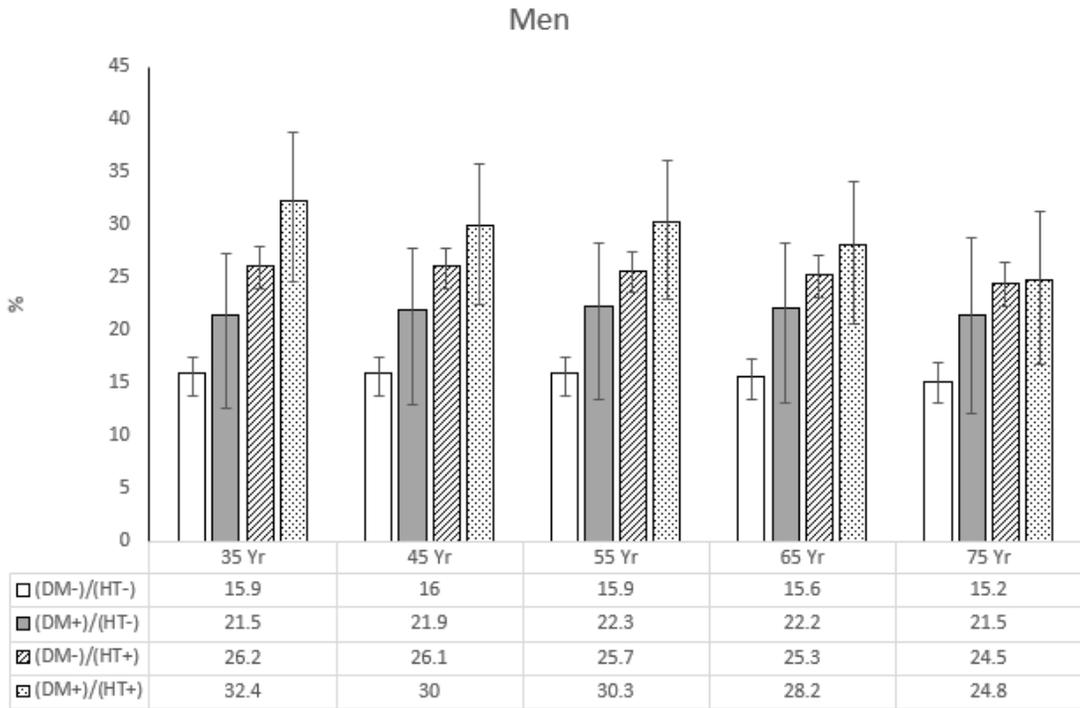


図 2 糖尿病と血圧の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

IV. 個別研究要旨

個別研究の概要（研究業績は巻末のリスト参照）

1. 神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究

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

コホート研究で最も重要なことは、対象者をなるべく脱落が少ない状態で追跡することと、エンドポイントである生活習慣病（悪性新生物や脳・心血管疾患、糖尿病など）の有無を確実に把握することである。後者について悪性新生物ではがん登録との照合という方法が使えるが、脳・心血管疾患や糖尿病については登録システムをゼロから立ち上げる必要があり、生活習慣病の疫学の専門的な見地からシステムの構築が必要とされる。またその前段階である高血圧や糖尿病の発症については地域において新規発症の情報を収集することは困難である。そこで本研究の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として、2010年に開始された糖尿病の発症や身体機能の低下などを追跡している神戸研究に対して追跡調査の支援と実施を行った。また2012年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）において脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。神戸では2年後の調査の追跡率は90%を超え（1134名中1030名）、4年後の追跡率は2015年度末の時点で87%（1134人中989名）、6年後の追跡率は2017年度末の時点で84%（1134人中947名）、8年後の追跡率は2019年度末の時点で78%（1134人中886名）となっており、地域集団でかつ検査のために来所する必要があることを考え合わせると非常に高い追跡率となった。神戸研究の成果として代表的なものをいくつか示す。

塩分の過剰摂取は、高血圧の確立した危険因子である。塩味の味覚は、日ごろの食事の塩分の摂り方を反映するとされている。仮面高血圧とは、検査時血圧が正常域だが家庭などで継続して測定すると高い場合を指し、脳卒中由来の循環器疾患死亡リスクが持続性の高血圧と同レベルであったと先行研究で報告されている。神戸研究のベースライン調査において全員対象に塩味味覚検査を、さらにベースライン調査時の検査時血圧が正常域（140/90mmHg未満）であった対象者に1週間の家庭血圧測定を依頼した。本研究では、朝晩5日以上家庭血圧を測定できた892名を解析対象とし、塩味味覚低下と仮面高血圧との関連について横断解析を行った。塩味味覚検査は、塩分を含んだろ紙を用い、塩味を初めて感じたろ紙塩分濃度により、対象者を塩味味覚閾値0.6%、0.8%、1.0%以上の群に分類した。家庭血圧は、各対象者における測定の平均値135/85mmHg以上を仮面高血圧と判断した。女性において、塩味味覚閾値0.6%の群を対照とした、同1.0%以上の群の仮面高血圧の多変量調整オッズ比は、2.98（1.16-7.64）であった。男性では、0.6%の群との有意な差はみとめられなかった。女性において塩味味覚低下と仮面高血圧との間に有意な関連が

みとめられた。また京都府内の病院を受診中の脳梗塞既往者(274名、内女性68名)の現在の水分摂取量を調べ、脳梗塞発症前より水分摂取量が「増加」「不変」「減少」と答えた3群に分けて神戸研究参加者(1013名、内女性706名)の水分摂取量と比較した。「増加」「不変」「減少」及び「健常者」各群の平均水分摂取量(mean±S.D.)はそれぞれ、1702.5±670.2 mL(151名、内女性36名)、1494.2±611.2 mL(105名、内女性30名)、1268.0±596.1 mL(18名、内女性2名)、1720.6±686.0 mLであった。「不変」と答えた集団の水分摂取量を脳梗塞発症前の水分摂取量と想定し、年齢、性、調査月、BMI、飲酒歴、喫煙歴を調整して神戸トライアル参加者の水分摂取量と比較したところ、「不変」と答えた集団の水分摂取量が有意に少ないことが示された。以上の結果から、水分摂取量の少ない生活習慣は脳梗塞発症リスクを高める可能性が示唆された。

また鶴岡においてはスクリーニングされた脳・心血管疾患の発症疑いの者の確定診断のプロトコルを確立し、循環器内科、神経内科の協力の下、発症者の同定を行い循環器コホート研究としての端緒を切り開いた。新規発症として確定されたのは(2012/4/1～2018/7/31発症分まで)、冠動脈疾患：43件、脳卒中：113件(脳出血：19件、脳梗塞：75件、くも膜下出血：18件、その他：1件)であった。さらに2018年8月～2019年7月末までの発症者の調査を行い、新規の冠動脈疾患9件、脳卒中36件の発症を確認し、現在、病型等の確定を「鶴岡メタボロームコホート研究：脳・心血管疾患アウトカム判定委員会」で審議中である。

2. 茨城県健康研究(茨城県コホート)

研究協力者 入江ふじこ 茨城県つくば保健所 所長
兼 保健福祉部健康・地域ケア推進課
研究協力者 西連地利己 獨協医科大学公衆衛生学講座 准教授

茨城県健康研究(Ibaraki Prefectural Health Study: IPHS)は、地域の健康管理上重要な要因を明らかにするとともに、健診の事後指導、健康教育を効果的に進めるための基礎資料を得ることを目的としている。第1コホート、第2コホート、健診コホートともに、データの収集を継続している。また、全国健康保険協会(協会けんぽ)茨城支部、県内の4つの共済組合(茨城県市町村職員共済組合、地方職員共済組合茨城県支部、公立学校共済組合茨城支部、警察共済組合茨城支部)、2つの国民健康保険組合、および7つの健康保険組合の特定健診データの収集も継続されている。代表的な研究成果を以下に示す。

大動脈瘤・解離(大動脈疾患)のリスク因子についての報告は少ない。本研究では、茨城県健康研究における基本健康診査の受診者を前向きに追跡することにより、日本人における大動脈瘤・解離による死亡のリスク要因を分析した。茨城県健康研究は、第1コホートは、

1993年度に茨城県内38市町村（当時）の基本健康診査を受診した40-79歳の男女97,882名からなるコホート研究である。このうち脳卒中・心疾患の既往歴のある者等を除く88,601名を2013年12月まで追跡した。性、年齢、及び基本健康診査の主な項目であるbody mass index(BMI)、血圧、降圧剤服薬の有無、血清non-HDLコレステロール値、HDLコレステロール値、コレステロール降下薬服薬の有無、中性脂肪、糖尿病の有無、喫煙、飲酒と大動脈瘤・解離との関連を比例ハザードモデルにより分析した。死因は、人口動態統計により、ICD-10に基づいて、原死因がI71.0を大動脈解離、I71.1-I71.9を大動脈瘤とした。中央値20.2年の追跡期間中、大動脈瘤112例、大動脈解離89例の死亡があった。大動脈疾患死亡のハザード比（95%信頼区間）は、年齢1歳増加当たり1.14（1.12-1.17）、BMI23.0～24.9kg/m²に比べ21.0 kg/m²未満で1.64（1.06-2.53）、拡張期血圧80mmHg未満に比べ90～99mmHgで2.02（1.39-2.94）、100mmHg以上で2.03（1.08-3.81）、高血圧服薬有で1.69（1.26-2.29）、non-HDLコレステロール値130mg/dl未満に比べ150～169mg/dlで1.81（1.16-2.80）、170mg/dl以上で2.33（1.51-3.61）、HDLコレステロール60mg/dl以上に比べ40～49mg/dlで1.96（1.30-2.95）、40mg/dl未満で1.86（1.11-3.11）、非喫煙に比べ現在喫煙1日20本未満で2.35（1.39-3.95）、1日20本以上で3.08（1.83-5.19）であった。収縮期血圧、糖尿病、中性脂肪、飲酒については、有意な関連は見られなかった。大動脈瘤と大動脈解離を分けた場合でも、概ね同様の傾向であったが、HDLコレステロールとの関連は大動脈瘤でのみ見られた。日本人の大動脈瘤・解離のリスク因子には、虚血性心疾患と共通するものが多く、拡張期血圧、血清脂質、喫煙の影響が大きかった。また、やせが大動脈疾患の死亡リスク要因となる可能性が示された。

3. 吹田研究

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター・予防健診部長

吹田研究は、都市部住民のランダムサンプルを対象としたわが国で唯一の疫学研究であり1989年から開始された。代表的な研究成果をいくつか示す。

日本脳神経超音波学会で出された「超音波による頸動脈病変の標準的評価法 2017」ガイドラインでは、「IMTは予後指標の代用マーカーである」とあるが、有効性は、一般住民に対して「C2：根拠がないので勧められない」、動脈硬化性疾患に対して「C1：勧められるだけの根拠が明確でない」となっている。そこで、頸動脈のどの部位を測定すれば循環器病発症リスクを一番予測できるのか、また、その頸動脈IMTの進展がそれ以降の循環器病発症リスクとなるかどうかを検討した。1994年4月より2001年8月までの間に健診に合わせて最初に頸部超音波検査を実施し、追跡可能な4,724名（59.7±11.9才、男性2158名、女性2566名）を研究対象とした。

平均 IMT 値及び Max-CIMT、Max-IMT は以下のように定義した。

①平均 IMT 値：左右の総頸動脈の頸動脈分岐開始部より 10 mm 心臓側の遠近位壁 IMT 値 (IMT (近) と IMT(遠)) の合計 4 点の平均値を用いた。

②Max-CIMT、Max-IMT：総頸動脈及び頸動脈全体の測定可能部位の最大 IMT 値をそれぞれ Max-CIMT、Max-IMT とした。

1) 循環器病発症リスクの算出：1994 年 4 月より 2001 年 8 月までのベースラインの IMT 値カテゴリー別(四分位別)による循環器病発症リスクを、多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。調整変数は、吹田リスクスコアの変数を用いた。

2) 頸動脈プラークの進展リスクの算出：Max-CIMT>1.1mm または Max-IMT>1.7mm を有する場合を頸動脈プラーク有と定義し、ベースライン時にプラークを有さない、追跡可能で、頸部エコー追跡期間中に循環器病を発症していない者を対象に 1994 年 4 月より 2005 年 3 月まで 2 年ごとに同一対象者を追跡し、追跡期間中にプラークを有する場合に、プラークに進展した群をプラーク進展有とした。進展の有無による循環器病発症リスクを、多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。調整変数は、吹田リスクスコアの変数を用いた。4724 人の被験者を 13.0 年間追跡した。平均 IMT 値が 0.95 より大きい場合は有意に循環器病の発症リスクが高かった。また、頸動脈プラークを有さない追跡可能な 2,722 名を頸動脈エコー検査で 2 年毎に 2005 年 3 月まで追跡したところ、Max-CIMT>1.1mm となった対象者は 193 名であった。Max-IMT では 2768 名を 2 年毎に 2005 年 3 月まで追跡し、全頸動脈最大 IMT>1.7mm になった対象者は 153 名であった。それ以降 23,702 人年の追跡期間中に、脳卒中発症は 69 名、虚血性心疾患発症は 43 名であり、Max-CIMT>1.1mm のプラークに進展した者は、発症リスクが、循環器病は 1.95 (1.14-3.30)、脳卒中は 2.01 (1.01-3.99) であった。頸動脈 IMT の計測部位は、総頸動脈の最大 IMT を計測し、1.1mm よりも厚いとそれ以降の循環器病の発症リスクが高かった。

また吹田研究において、心臓超音波で測定した左心房径や左房容量と心房細動発症リスクの関連を前向きコホート研究で検討した。左室計測値を測定可能であった 1,424 人を対象とした。このうち、左房容量を測定できたのは 667 名であった。追跡期間の中央値は 6.0 年で、心房細動の発症例は 31 件であった。左房径 1mm 増加あたりの心房細動発症に関する多重調整ハザード比は、1.18 (95%信頼区間:1.08-1.28) であった。わが国の都市部一般住民集団において、傍胸骨アプローチによる長軸像で左房径は、独立した心房細動発症予測因子であった。

4. 久山町研究

研究分担者 二宮 利治 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授

久山町研究は、1961年に福岡県久山町の地域住民を対象とした疫学研究である。多くの研究成果の中からいくつかを紹介する。

久山町の60歳以上の地域住民1674人を5年間前向きに追跡した成績を用いて家庭血圧の日間変動と認知症発症の関係を検討した。起床後1時間以内に座位血圧を3回測定し、その平均値を1日の血圧値とした。さらに、血圧の日間変動の指標として28日間の収縮期血圧値の変動係数(CV)を用いた。その結果、家庭血圧の日間変動の増大に伴い、全認知症、AD、およびVaDの発症リスクは有意に上昇した。

同じく60歳以上の1519人を10年間前向き追跡した成績を用いて、慢性腎臓病(CKD)と認知症の関係を検討した。CKDは、尿中アルブミン・クレアチニン比および推定糸球体濾過値(eGFR)を用いて評価した。その結果、性・年齢調整後の全認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症の発症リスク(多変量調整後)は尿中アルブミン・クレアチニン比レベルの増加に伴い有意に上昇した。一方、eGFRと認知症および各病型の間には有意な関係を認めなかった。わが国の地域住民において、アルブミン尿の増加は認知症発症の有意な危険因子であった。

2002年の循環器健診を受診した認知症のない60歳以上の住民1,635人を10年間追跡し、血清NT-proBNP値と認知症発症の関連を検討した。性、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬服用、心不全治療薬服用、糖尿病、高コレステロール血症、BMI、eGFR、心房細動、脳卒中の既往、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度CRPを調整した多変量解析では、血清NT-proBNP値高値群(≥ 300)のハザード比(95%信頼区間)は、低値群(≤ 54)と比べ全認知症2.46(1.63-3.71)、アルツハイマー型認知症2.43(1.41-4.16)、血管性認知症3.55(1.64-7.72)と有意に高かった。認知症の危険因子で作成した認知症発症の予測モデルに血清NT-proBNP値を追加することにより、Harrellのc統計量は0.780から0.787と有意に上昇した($p=0.02$)。純再分類改善度・統合識別改善度も、予測モデルの差がそれぞれ0.189($p=0.001$)、0.011($p=0.003$)と有意に認知症発症予測能が改善した。血清NT-proBNP値の上昇は認知症、AD、およびVaD発症の有意な危険因子であることが示された。

5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部・主任研究員

放射線影響研究所成人健康調査コホートにおける研究成果を示す。

アジア人は白人と比較して、肥満は少ないにもかかわらず2型糖尿病の頻度が高く、同じ肥満度(BMI)における比較では体脂肪が多いことが報告されている。しかし、日本人における体組成と代謝に関するエビデンスは少ない。広島成人健康調査健診では受診者約1,500名に対し、1994-1996年にDual Energy X-ray absorptiometry (DEXA)によ

る体組成測定が横断的に実施している。そこで 2011 年まで糖尿病の新規発生を追跡し、測定された体組成（脂肪量や筋肉量）が糖尿病発生に及ぼす影響について解析した。糖尿病の診断は空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ 、随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、医師による糖尿病の診断、糖尿病治療中のいずれかとし、発生日は新規に糖尿病と診断された健診日とその一つ前の健診日の中間の日とした。その結果、BMI やその他の交絡因子で調整後、体脂肪の分布は有意に糖尿病リスクと関連していた。体幹部の脂肪は糖尿病罹患と正の関連、下肢の脂肪は糖尿病罹患と負の関連を認めた。さらに、肥満の有無で解析を行ったが、肥満群・非肥満群共に同様の傾向が見られた。体組成の評価は、肥満の有無に関わらず、糖尿病発生の高リスク群を評価するのに有用かもしれない。肥満者だけでなく、非肥満者における体組成異常者も「代謝的に不健康な群」として対策が必要であることが明らかになった。

また近年、肥満者ならび非肥満者の各々で「代謝的に正常な群」と「代謝的に不健康な群」が存在することが報告されている。そこで 1994-96 年に年齢 48-79 歳で健診に参加した糖尿病の既往のない 2,087 名を 2008-11 年まで追跡し、非肥満群 1596 名から 151 名の新規糖尿病発生を認めた。年齢、性、喫煙歴、飲酒歴、放射線量を調整し、追跡開始時の BMI、メタボリックシンドローム (MetS) リスク因子保有数、脂肪肝、糖尿病の家族歴、体重変動が糖尿病発生に及ぼす影響を検討した。非肥満群における糖尿病新規発生は BMI 増加、脂肪肝有、家族歴有、MetS リスク因子 2 個ならびに 3 個以上、5.0kg 以上の体重増加に有意に関連していた。非肥満の高齢者でこれらのリスク因子を有する場合には、肥満者と同様に生活習慣の改善の指導が重要であることも示唆された。

一方、認知機能と心血管疾患ならびに身体機能と心血管疾患死亡の関連が報告されている。そこで心疾患死亡、脳卒中死亡の予測因子として、認知機能の指標である反応時間と身体機能の指標である握力の影響を評価した。放射線影響研究所成人健康調査で、1970 年から 72 年に反応時間と握力の測定を行った 35 歳から 74 歳の 4901 名を対象とし、2007 年末まで追跡した。血圧、BMI、糖尿病、喫煙・飲酒習慣、総コレステロール値、被曝線量を調整後、心疾患死亡と脳卒中死亡に対して、反応時間と握力は単独でも共同でも有意に関連し、反応時間は正、握力は負の関連が観察された。また、反応時間と握力の相互作用は脳卒中死亡において有意であった。反応時間の増加に伴う脳卒中死亡のハザード比は握力弱群で握力強群より大きく、一方、握力の影響は反応時間遅群でのみ有意であり、認知機能と身体機能は相互に低下の影響を補う可能性を示した。

6. 端野・壮瞥研究

研究分担者 斎藤 重幸 所属 札幌医科大学保健医療学部・教授

北海道北見市端野地区・同有珠郡壮瞥町の地域住民を対象に循環器病・代謝疾患の病態解

明を目的として前向き疫学調査を継続している。代表的な研究成果を以下に示す。

端野・壮瞥研究の既存データベースの解析から、血圧の経年変化を各年代別に検討した。調査開始年が後になるほど血圧値は低下し、birth コホートの影響が端野・壮瞥研究でも確認でき、後代になるほど血圧が低下する傾向を示した。さらに高血圧の家族歴のある者でより若年からの血圧上昇が示された。

一方、キサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) は、ヒポキサンチンおよびキサンチンからの尿酸の形成を触媒する酵素であり、スーパーオキシドおよび活性酸素種の増加をもたらす。XOR の活性化は、酸化ストレスの亢進を示している。本検討では酒石酸を検出するための液体クロマトグラフィーと質量分析の組み合わせから XOR 活性を測定した。端野・壮瞥住民 627 人 (M/F、292/335) を測定した結果、血漿 XOR 活性は女性よりも女性で高く、習慣的喫煙で上昇していた (Fig 1)。また、血漿 XOR 活性は、体格指数 (BMI; $r = 0.323$, $P < 0.001$)、腰囲、血圧値、AST ($r = 0.694$, $P < 0.001$)、尿酸 ($r = 0.249$, $P < 0.001$)、トリグリセリド ($r = 0.312$, $P < 0.001$)、ヘモグロビン A1c、空腹時血糖、インスリンおよび HOMA-R ($r = 0.238$, $P < 0.001$) と正の相関を示し、HDL コレステロールレベルと負の相関があった。重回帰分析の結果、BMI、喫煙および AST、尿酸、トリグリセリドおよび HOMA-R のレベルは、年齢および性別の調整後の血漿 XOR 活性と有意な相関を示した。血漿 XOR 活性は、一般集団における炎症・代謝障害の新規なバイオマーカーと考えられた。

さらに脂肪酸結合タンパク質 4 (FABP4) と動脈硬化進展の関連が検討された。薬物治療を受けていない男女で、頸動脈内膜中膜厚 (CIMT) を評価した。CIMT と年齢、脂肪過多、血圧、腎機能障害、およびコレステロール、トリグリセリド、空腹時グルコース、HbA1c および FABP4 の関連を検討、CIMT と FABP4 血中濃度には有意の相関を認めた。3 年間の CIMT の毎年の変化率は 2010 年の高感度 C 反応性タンパク質 (および FABP4 ($r = 0.267$, $P = 0.018$)) の基礎レベルと正の相関があった。また、年齢、性別、および hsCRP レベルの調整後、基礎 FABP4 レベルは、毎年 CIMT の変化と独立して関連していた。FABP4 レベルは動脈硬化進展の予測因子である可能性が示唆された。

7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

研究分担者 磯 博康 大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授

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・教授

JACC Study (Japan Collaborative Cohort Study) は、がんをはじめとする病気と日本人の生活習慣との関連を明らかにすることを目的とした全国規模の研究である。JACC 研究における代表的な研究成果をいくつか示す。

飲酒、受動喫煙と大動脈解離の死亡にどのように関連するか、さらに、食物からの鉄、銅、亜鉛などの摂取と2型糖尿病発症に及ぼす影響について詳細な解析を行った。その結果、飲酒量一日30g以下群では大動脈量解離の死亡リスクの低下と関連した。受動喫煙については、室内外に関わらず、大動脈量解離の死亡リスクの増加と関連した。また、食物からの鉄、銅摂取の高摂取量がⅡ型糖尿病発症のリスクの増加と関連したが、亜鉛の高摂取量は2型糖尿病発症のリスクの低下と関連した。

循環器疾患の危険因子が虚血性心疾患及び脳卒中の死亡とそれぞれどのように関連するのか、さらにそれら危険因子に対する対策の公衆衛生学的インパクトの大きさについて、詳細な解析を実施した。その結果、虚血性心疾患及び脳卒中の両者に類似した関連性を示した危険因子は高血圧であった。一方、喫煙と糖尿病は虚血性心疾患と強く関連したが、脳卒中との関連は弱かった。

個々の要因の解析では、男女ともに水分摂取量が多いと全循環器疾患死亡リスクが低いこと、銅摂取量が多いと全循環器疾患死亡リスク（特に、脳卒中死亡リスク）が高いこと、湿疹・じんま疹がよく出る人では虚血性心疾患死亡が多いことも示された。さらに降圧薬非服薬者では血圧区分が高くなるにつれて、全循環器疾患死亡リスクが高くなるが、降圧薬服薬者では血圧区分が低い人でも高い人でも全循環器疾患死亡リスクが高かった。しかし降圧薬服薬者において、最大血圧値の十分な降圧がなされた場合、最小血圧値の管理が重要となる可能性が示唆された。

8. 大崎国保コホート

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

大崎国保コホートは、宮城県大崎市において1994年に開始され、住民の生活習慣が疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価することを目的としたコホートである。また、大崎コホート2006は、2006年より同じ地域で実施されたコホートであり、65歳以上の高齢者の生活習慣と要介護状態となるリスクが関連するかどうか明らかにすることを目的としている。これら2つのコホートのデータを用いて、地域の健康増進計画や高齢者保健福祉計画に貢献しつつ、生活習慣に関する疫学エビデンスを世界に向けて発信している。代表的な研究成果をいくつか示す。

残存歯数が少ない者でも口腔ケアによって死亡や認知症リスクが上昇しないとの報告もあるが、口腔ケアが要介護リスクを軽減しうるのかを検証した報告は無かった。そこで、残存歯数が少ない者における口腔ケアと要介護発生リスクとの関連を前向きコホート研究（14,402人）で検証した。その結果、残存歯数が少なくても口腔ケア（特に歯みがき）を行っている者では要介護発生リスクが上昇しないことが示された。

これまでに、地域活動に参加している高齢者で要介護発生のリスクが低いということが報告されているが、どのような要素がその関連に影響しているかについては、よく分かっていなかった。そこで地域活動への参加状況（参加頻度や活動内容）と要介護発生との関連を検討したところ、地域活動に参加している高齢者は要介護発生リスクが低いことがわかった。

高齢者を対象者として、睡眠時間の変化と認知症発生との関連を報告した先行研究は2つあるが、結果は一致していなかった。そこで睡眠時間の変化と認知症発生との関連を検証した。その結果、睡眠時間が増加した者は認知症発生リスクが高く、さらに睡眠時間が2時間以上増加した者ほど、リスクが高くなった。また、睡眠時間の減少と認知症発生リスクに関連は見られなかった。

うつなどの重度の心理的ストレスと自殺リスクとの関連は報告されていたが、中等度の心理的ストレスの影響についての検討は不十分であった。また、自殺リスクに対する中等度・重度の心理的ストレスの集団寄与危険割合（その集団の自殺発生のうち、何パーセントが心理的ストレスによるか）を検証した研究はなかった。心理的ストレスが軽度の者を基準としたとき、自殺リスクは中等度の者（K6 得点：5-12 点）で 2.37 倍、重度の者

（K6 得点：13-24 点）で 4.16 倍高いことが明らかとなった。また、自殺リスクに対する集団寄与危険割合は心理的ストレス・中等度で 26.8%、重度で 10.9%と、重度よりも中等度の心理的ストレスの集団寄与危険割合が高いことが明らかとなった。自殺予防対策として、重度の心理的ストレスに焦点を当てたハイリスクアプローチに加えて、社会全体に対するポピュレーションアプローチの必要性が示唆された。

さらに大崎コホート 2006 のデータを用いて、情緒的サポートを与える高齢者では認知症発生リスクが有意に低いこと、3年以上禁煙した者では認知症発生リスクが非喫煙者と同等のレベルまでに減少したことをも報告された。

9. 大迫コホート

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・教授

大迫（おおはさま）コホート研究は、24 時間自由行動下血圧および家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの追跡を通じ、「わが国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。代表的な研究成果は以下の通りである。

60歳以上の岩手県大迫町住民のうち、身体機能制限ありとされた152名と制限無しとされた349名の両群で、家庭収縮期血圧1標準偏差あたりの脳卒中発症ハザード比は1.8と有意に高値を示した（交互作用 $P=0.56$ ）。一方、随時血圧と脳卒中発症リスクとの有意な関連はどの解析でも認められなかった。身体機能低下があっても、家庭自己測定が可能な高

齢者においては、家庭血圧値が予後予測に有用と考えられた。

60歳以上の岩手県大迫町住民のうち、前期高齢者1,502名を対象に脳卒中発症のリスク要因を前期・後期高齢者の各群で探索した。高血圧は、前期・後期高齢者の両群で脳卒中発症リスクと有意に関連した（ハザード比 ≥ 1.5 ）。一方、糖尿病と脳卒中発症リスクとの有意な関連は、前期高齢者で認められたが（ハザード比=1.5）、後期高齢者では認められなかったため（交互作用 $P=0.04$ ）、年齢層に応じた脳卒中予防対策の必要性が示唆された。

脳心血管疾患既往のない民1,198名を対象に解析したところ、N末端プロB型利尿ペプチド（NT-proBNP） < 30.0 pg/mL群に比べ、 ≥ 125.0 pg/mL群の脳卒中発症ハザード比（95%信頼区間）は、追跡初期5年未満のデータでは4.51（1.03–19.85）であった一方、追跡5年以降のアウトカムに限った場合には1.34（0.47–3.87）と低値であった。NT-proBNPは、脳卒中発症予測マーカーであるものの、5年を超える長期予測能は無いことが示唆された。

脳心血管疾患既往のない35歳以上の1,690名の24時間自由行動下血圧データを基に、夜間就寝中に血圧が上昇するRiserと脳心血管疾患死亡リスクとの関連を明らかにした。覚醒および就寝時間が記録されなかった場合を考慮し、一定の固定時間で得られた血圧に限って解析したところ、昼間を08:00~19:00、夜間を23:00~04:00と定義することで、Riserの脳心血管疾患死亡予測能が良好に維持されることが示唆された。

65歳以上で認知機能障害のない住民140名を対象に、残存歯数と4年後の認知機能低下（ミニメンタル検査スコア24点以下）との関連を解析した。各種脳心血管疾患危険因子で補正後、ベースライン時残存歯数10本以上を基準としたとき、残存歯数0–9本の認知機能低下オッズ比は3.31（95%信頼区間: 1.07–10.2）であった。高齢者において、歯の喪失が将来の認知機能低下と関連することが示唆された。

さらに家庭収縮期血圧と収縮期血圧日間変動は加齢とともに一貫して上昇するが、家庭拡張期血圧および拡張期血圧日間変動は、それぞれ加齢と逆U字型およびU字型の関連を示すこと、自由行動下血圧で捉えられた血圧サージパワーが女性において脳心血管疾患および脳卒中の発症割合とU字の関連を示すこと、24時間ならびに夜間血圧が脳心血管疾患発症リスクと最も強く関連し、両者の組み合わせで作成したヒートマップが10年間の脳心血管発症リスクを明瞭に予測すること、等を明らかにした。

10. 富山職域コホート研究

研究分担者 中川秀昭 金沢医科大学総合医学研究所・嘱託教授

富山職域コホートは、富山県にある企業の従業員を追跡する職域コホートである。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中老年男性における循環器疾患のリスクの評価や、リスクと就業状態の関連等の検討を行っている。

研究面に関しては、血清フェリチンと糖代謝に関する縦断的研究、朝の欠食と体格の変化に関する研究が報告されている。また退職後の早期死亡と関連する在職中の要因を検討

し、退職前でも低体重の予防、禁煙指導、メタボリックシンドローム対策が重要であることを明らかにした。さらに退職後の主観的健康観と関連する項目を検討したところ、社会参加活動状況、退職後の就業状況、運動習慣、熟眠感、野菜摂取状況が主観的健康観と関連を認め、退職年齢の従業員の退職後に向けた生活指導として、退職後の就労者へのサポート、運動習慣や積極的な社会参加活動の励行、熟眠感を得るための睡眠に関する指導などが有用である可能性が示唆された。また退職者を対象に残存歯数に関する検討を行い、残存歯数20本以上に関連する項目として、社会参加活動あり、配偶者あり、毎日の歯磨き習慣、歯科衛生器具の使用であった。また、男性においては喫煙習慣や運動習慣、朝食摂取が残存歯20本以上と関連していた。退職後の20本以上の残存歯をもたらすためには、退職前からの継続した歯科保健行動、また男性では喫煙習慣をはじめとした生活習慣の見直しが有用である可能性が示唆された

1 1. 岩手県北地域コホート研究

研究分担者 坂田清美 岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座・教授

岩手県北地域コホート研究は循環器疾患の危険因子を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究であり、2002年に開始された。いくつかの研究成果を示す。

コホート参加者 23,731 人を対象とした平均 5.6 年の追跡データを用いて、心房細動(AF)による脳卒中及び心不全の寄与リスクと相対リスクを性と年齢を調整して算出した。追跡期間中に脳卒中 611 人と心不全 98 人を確認した。脳卒中の寄与リスク (1000 人年対) 及び相対リスク (95%信頼区間) は 40-69 歳で各 10.4 及び 4.88 (2.88-8.29)、70 歳以上で各 18.3 及び 3.05 (2.05-4.54) であった。心不全では、40-69 歳で各 3.7 及び 8.18 (2.41-27.8)、70 歳以上では各 15.4 及び 7.82 (11-14.9) であった。

また循環器疾患の既往がない 40 歳以上の男性 7,789 人を平均 10 年間追跡した。対象者を喫煙状況と禁煙期間によって、現在喫煙、禁煙 5 年未満、禁煙 5-9 年、禁煙 10 年以上、非喫煙に分類した。死亡は住民基本台帳によって同定した。脳卒中罹患は岩手県地域脳卒中登録事業のデータを、心疾患 (心筋梗塞、心不全) 罹患は岩手県北・沿岸心疾患発症登録協議会のデータを用いて確認した。脳卒中罹患と心疾患罹患の複合エンドポイントを循環器疾患の罹患とした。年齢階級別 (40~69 歳、70 歳以上) にポワソン回帰モデルを用いて、喫煙状況及び禁煙期間別に年齢調整総死亡率と年齢調整循環器疾患罹患率を算出した。中年 (40~69 歳) では、非喫煙に比べ現在喫煙では年齢調整死亡率及び CVD 罹患率が有意に高かった。禁煙期間別にみると、禁煙 10 年以上の年齢調整総死亡率及び年齢調整循環器疾患罹患率は非喫煙群と同程度であった。高齢者 (70 歳以上) でも、同様の傾向が認められた。今回の解析集団では、中年及び高齢者のいずれでも禁煙者では、循環器疾患罹患リスク

が低下し、特に 10 年以上の禁煙者では非喫煙者と同等のリスクであった。高齢者であっても、禁煙は循環器疾患罹患リスク低減に大きな役割を持つ可能性がある。

また高齢者の慢性腎臓病と総死亡、循環器疾患発症との関連、糖尿病患者の糸球体濾過量と循環器疾患の発症や脳卒中発症後の要介護認定に関連する要因も検討された。

1 2. 秋田・大阪コホート研究

分担研究者 木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター・副所長

大阪府八尾市南高安地区（以下、A 地区）と秋田県井川町（以下 B 地区）の住民健診受診者で 30 歳以上 80 歳未満の高血圧でないもの（健診時血圧が収縮期 140mmHg 未満、拡張期 90mmHg 未満、および降圧薬を内服していないもの）を対象とした。2001 年～2006 年に健診を受診したものを対象 I、2009 年～2013 年に健診を受診したものを対象 II とし、対象 I は 2007 年以降、対象 II は 2014 年以降、それぞれ 2017 年までの健診履歴を追跡調査して、健診時血圧が収縮期 140mmHg 以上、拡張期 90mmHg 以上ないし問診で降圧薬の服用ありとなった時点で高血圧発症とした。発症しなかった場合は最終の受診年をもって終了年とした。初回受診時から発症または終了となった年までの年数を追跡年数とした。「朝食を抜くことがよくある」が対象 I および II の男性で要因となっており、朝食欠食がこの 20 年で変わらぬ高血圧の危険因子であることがわかった。仕事で夕食が遅くなることが多く、睡眠不足もあいまって、交感神経優位となりやすく、血圧が上昇しやすくなっている可能性がある。また、対象 I の男性では「めん類の汁を飲む」が高血圧発症リスク低下と関係があった。これは、健診で血圧高値を指摘されたものが、食生活に注意する一環として、めん類の汁を飲まなくなるのではないかと、すなわち因果の逆転が起こっているのではないかとと思われる。対象 II の男性では有意でなかったが同様の傾向が見られた。対象 I の女性では「脂身の多い肉類」が高血圧発症のリスクとなっていたが、対象 II ではそのような傾向は見られなかった。同じ食習慣でも、例えば、最近の食事には脂身が多くても塩分が減量されているなどの時代の変化がこのような結果につながったのかもしれない。時代によってリスクとなる食習慣が異なる可能性があるため、高血圧対策には今後もデータのアップデートが必要であると考えられた。

さらに秋田と大阪の地域住民を対象に、2003～2015 年の追跡期間において、各種危険因子[性、年齢、高血圧家族歴、肥満 (BMI \geq 25kg/m²)、喫煙、飲酒、運動、食事方法 (朝食欠食、食事の速さ)、食事内容 (熱量摂取量、食塩摂取量、食物繊維摂取量、緑黄色野菜類摂取量)]と高血圧発症リスクとの関連を前向きに検討した。各高血圧危険因子と高血圧発症との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比(Hazard Ratio: HR)ならびに 95 %信頼区間(Confidence Interval: CI)を算出した。高血圧発症リスクと有意な正の関連を示した危険因子は、肥満 (HR, 1.48; 95%CI, 1.28-1.72)、現在飲酒 (1.19; 1.01-1.40)、高血圧家族歴(1.36; 1.19-1.56)、食塩摂取量 6g/日以上 (2.22; 1.17-4.20)、野菜摂取量が少ない(1.32; 1.04-1.68)であった。地域別の検討でも、両地域で概ね

共通した危険因子を認めたが、秋田では現在飲酒が、大阪では食塩および野菜摂取量が特有の危険因子となっていた。比較的新しいデータを用いることで、現在問題となっている高血圧の危険因子を明らかにした。保健指導など生活習慣の指導を行う際には、これら危険因子に注目することが重要であると考えられる。また地域毎に注目する危険因子が異なる可能性があることも示唆された。

13. JMS コホート研究

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

JMS (Jichi Medical School) コホート研究は、第1コホートとして12,490人を対象に心筋梗塞および脳卒中の発症について追跡調査を行っている。

BMI (Body Mass Index) とクモ膜下出血の関連を検討した。BMI は ≤ 18.5 、18.6-21.9、22.0-24.9、25.0-29.9、 ≥ 30.0 kg/m²の5グループに分け、既知の危険因子を調整因子としたうえでCox 比例ハザードモデルを用いて、BMI 22-24.9のグループを基準としたハザード比を算出した。平均追跡期間は10.8年で、55例(男性13例、女性42例)のクモ膜下出血が発症した。BMI ≥ 30.0 ではクモ膜下出血のハザード比5.98(95%信頼区間: 2.25-15.9)で有意に上昇していた。

また安静時心電図のMajor ST-T変化とMinor ST-T変化と脳卒中発症との関連を検討した。ベースラインデータの心電図で、Minor ST-T変化は10.7%、Major ST-T変化は0.5%であった。10.7年の追跡期間中、375例の脳卒中を発症した。脳卒中に対するハザード比は、Minor ST-T変化で2.10(1.57-2.81)、major ST-T変化で8.64(4.44-16.82)だったが、他のリスクファクターで調整したところMinor ST-T変化では、有意な関連にはならなかった(P=0.055)。サブグループ解析では、高脂血症がある群では、minor ST-T変化で有意な関連を認めたが(HR: 1.75, 1.15-2.67)で、高脂血症がない群では有意な関連を認めなかった(HR: 1.01, 0.64-1.59)。

ベースラインデータを用いて、5,305人を対象にsmall-dense LDL コレステロール(sdLDL-C)とRLP コレステロール(RLP-C)の高感度CRP(hs-CRP)との関係性を検討した。SdLDL-Cを4分位に分け、sdLDL-Cとhs-CRPとの関係性を調べたところsdLDL-Cの最も高値群でhs-CRPは最も高値となり、調整後も同様の結果となった(幾何平均, 0.44 mg/L (95%信頼区間, 0.42-0.47 mg/L))。RLP-Cも同様であった。SdLDL-CとRLP-Cを4分位に分けsdLDL-CとRLP-Cが共に最も高値群でhs-CRPは最も高値となった(幾何平均 0.52 mg/L (95%信頼区間, 0.48-0.57 mg/L))。またRLP-Cの最も低値群においては、sdLDL-Cが上昇するに従いhs-CRPが低下する傾向を認めた。SdLDL-CはRLP-Cと心血管疾患の発症に関与する独立した予測マーカーとなる可能性が支持された。

14.愛知職域コホート研究

研究分担者 八谷 寛 藤田医科大学医学部・教授

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにすることを目的としている。平成14年の第2次ベースライン調査参加者のうち、非協力の意思を表示しなかった6,638名が本共同研究に参加している。平成30年3月末現在の追跡状況は、死亡189名、生存6,449名で、生存者のうち在職者が2,294名、退職者が4,115名である。在職者と退職者の一部(1,925名)である4,219名について発症追跡を行っており、167名の心血管疾患(急性冠動脈疾患及び脳卒中)、603名の糖尿病発症を確認している。解析に必要な変数が揃った、急性冠血管疾患については5,376名(発症者59名)、脳卒中は5,394名(発症者75名)について2002年ベースラインの危険因子と追跡期間中の発症との関連を調べた(表)。その結果、性年齢調整モデルでは喫煙、糖尿病、高血圧、肥満が急性冠血管疾患と統計学的に有意な関連を示した。これらの変数は相互に調整した多変量調整モデルでも冠血管疾患発症と関連した。人口寄与危険割合は喫煙で34.3(10.1, 52.1)%,高血圧26.6(5.9, 42.7)%であった。一方、脳卒中については性年齢においても肥満のみが $P<0.05$ の有意水準で、また喫煙と高血圧は $P<0.1$ の有意水準で正の関連を示したが、多変量調整モデルでは肥満のみが統計学的有意な正の関連を示した。脳卒中の人口寄与危険割合は、肥満で14.0(-1.7, 27.2)%であった。その他の主な研究成果は以下の通りである。

gamma-glutamyl transferase (GGT) と alanine aminotransferase (ALT) の組み合わせと2型糖尿病(T2DM)発症の関連について検討した。GGT、ALTは上位三分位のカットオフ値(GGT:49IU/L、ALT:28IU/L)でそれぞれ2群に分け、さらに(1)低GGT・低ALT群、(2)GGT・ALTのいずれか一方が高値群、(3)高GGT・高ALT群の3群に分類した。GGTとALTの組合せと糖尿病発症リスクとの関連は交絡要因を調整したCox比例ハザードモデルで求めた。その結果、低GGT・低ALT群を基準とした多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、(2)GGT・ALTのいずれか一方が高値群で1.4(1.1-1.9)、(3)高GGT・高ALT群で2.0(1.5-2.8)であった。基本モデルに対し、 γ GTPまたはALTを加えたモデルで、いずれもC-indexの増加を認め、NRIとIDIも有意な改善を示した。

地理情報システム(GIS)を用いて自宅近隣の歩きやすさ(walkability)と散歩・早歩き習慣の関連について検討した。散歩・早歩き習慣の有無を被説明変数、市区町村をグループ変数とする2レベルのマルチレベル分析を男女別に行った。個人レベル変数としてはwalkability三分位(4-30・31-34・35-40)とし、年齢、本庁勤務かどうか、婚姻状態、教育歴、睡眠時間、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI、高血圧及び糖尿病の既往歴、うつ状態を調整した。その結果、walkabilityが4-30を基準とした場合、31-34、35-40それぞれの散歩・早歩き習慣ありのオッズ比は男性において1.41(1.12-1.78)、1.22(0.98-1.53)、女性において1.43(1.01-2.03)、1.18(0.85-1.65)であり、自宅近隣のwalkabilityが中程度高いことと散歩・早歩き習慣の有無に関連があることが示唆された。

また 2 型糖尿病発症リスク予測モデル (式) を開発し、最終モデルには年齢、BMI、喫煙状況、糖尿病家族歴、TG と FBG を含まれ、その判別力 (c-index : 0.77) 及び適合度 (Hosmer-Lemshow 検定:P=0.22) からは、モデルの有用性が示唆された。

15. 健康偏差値の開発に関する研究

研究分担者 岡山 明 生活習慣病予防研究センター・代表

疫学データを保健事業に活用するためには、分かりやすい健康指標の作成が必要となる。従来はリスクが高いほど健康度が下がる指標を用いていたが、相対危険度の逆数を用いることで、健康度が高いほど点数が高くなるスコアを作成することを試みた。各健診項目の項目別リスクの多変量調整ハザード比を収集し、項目毎の健康スコアを作成した。これらのスコアから重回帰モデルを作成し、多変量総ハザード比の逆数に 100 をかけたものを健康スコアと表現することとした。更に、特定健診受診者集団の分布の特性を考慮して、総ハザード比の逆数の 3 乗根の 100 倍を健康スコアと名付けた。大規模前向き研究を実施している岩手県北コホートの参加者を対象集団として、脳卒中、虚血性心疾患の発症リスクを検討した。従来の相対危険度が高いほど危険度が増すのに対して、健康スコアは点数が高いほど健康度が高くなるため、直感的にわかりやすいと考えられる。また、対策が必要な人を検討する際にもデータ分布から直感的に対策が必要な人数を把握できることから、保健事業の対象者を系統的に抽出することが可能となった。従来の重症化予防などでは、単項目または少数項目の検査成績を参考に対象者を抽出してきた。一方疫学研究では、検査成績だけではなく、喫煙をはじめとする生活習慣も発症や悪化に寄与することが明らかになっている。しかし、計算が煩雑などのため、保健事業で使用されているのはほとんど見られない。健康スコアは逆数をとることで、疫学研究で得られた成果をわかりやすく 100 点満点で表示できることが特徴であり、今後の活用が期待される。このスコアは高額医療費を従属変数として用いた場合も有用であることが示された。

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（2017-2019年度）

	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
1	Ohonishi H, Saitoh S	Obesity and diabetes mellitus as risk factors for cardiovascular disease in the elderly	Washio M Kiyohara C	Health Issues and Care System for the Elderly	Springer	Singapore	2019	97-106
2	斎藤重幸	高血圧	門脇孝他	糖尿病最新の治療2019-2021	南江堂	東京	2019	229-233
3	斎藤重幸	他疾患を合併した高血圧の治療	高血圧学会	高血圧のステップアップ	診断と治療	東京	2019	176-200
4	斎藤重幸	メタボリックシンドローム	福井次矢他	今日の治療指針	医学書院	東京	2019	755-756
5	斎藤重幸	高血圧	門脇孝他	糖尿病の最新の治療	南江堂	東京	2018	229-233
6	Ohonishi H, Saitoh S	Obesity and Diabetes as risk factors for Cardiovascular disease in the Elderly	Washio M, Kiyohara C	Health Issues and Care system for the elderly	Springer	Tokyo	2018	97-106

雑誌 (2017-2019年)

	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	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 (EPOCH-JAPAN)	Cardiovascular risk and blood pressure lowering treatment among elderly individuals: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan.	J Hypertens	36(2)	410-418	2017
2	Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group.	A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan.	Eur J Epidemiol	32(7)	547-557	2017
3	Nagai M, Murakami Y, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Yamada M, Ukawa S, Hirata T, Tanaka S, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group.	Fasting but not casual blood glucose is associated with pancreatic cancer mortality in Japanese: EPOCH-JAPAN.	Cancer Causes Control	28(6)	625-633	2017
4	Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study	Circulation	136	516-525	2017
5	Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community - dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study	J Am Heart Assoc	7	e006693	2018
6	Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Alternative measures of hyperglycemia and risk of Alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study	J Clin Endocrinol Metab	102	3002-3010	2017
7	Umehara K, Mukai N, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Hoka S, Kiyohara Y, Ninomiya T	Association between serum vitamin D and all-cause and cause-specific death in a general Japanese population - the Hisayama Study	Circ J	81	1315-1321	2017
8	Hata J, Fukuhara M, Sakata S, Arima H, Hirakawa Y, Yonemoto K, Mukai N, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study	Hypertens Res	40	937-943	2017
9	Usui T, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama Study	J Atheroscler Thromb	24	706-715	2017
10	Ozawa M, Yoshida D, Hata J, Ohara T, Mukai N, Shibata M, Uchida K, Nagata M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Dietary protein intake and stroke risk in a general Japanese population: the Hisayama Study	Stroke	48	1478-1486	2017

11	Sakata S, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Mukai N, Yoshida D, Kishimoto H, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Morning and evening blood pressures are associated with intima-media thickness in a general population - the Hisayama Study	Circ J	81	1647-1653	2017
12	Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Kawano H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	The ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cancer death in a Japanese community: the Hisayama Study	J Epidemiol	27	578-583	2017
13	Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T	Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community	Neurology	88	1925-1932	2017
14	Kudo K, Hata J, Matsumoto K, Shundo Y, Fukuyama S, Inoue H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T, Nakanishi Y	Association of airflow limitation with carotid atherosclerosis in a Japanese community - the Hisayama Study	Circ J	81	1846-1853	2017
15	Murakami K, Asayama K, Satoh M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Hosaka M, Matsuda A, Nomura K, Murakami T, Kikuya M, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T	Risk Factors for Stroke among Young-Old and Old-Old Community-Dwelling Adults in Japan: the Ohasama Study.	J Atheroscler Thromb	24	290-300	2017
16	Melgarejo JD, Maestre GE, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Casiglia E, Hansen TW, Imai Y, Jacobs L, Jeppesen J, Kawecka-Jaszcz K, Kuznetsova T, Li Y, Malyutina S, Nikitin Y, Ohkubo T, Stolarz-Skrzypek K, Wang JG, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators	Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents.	Hypertension	70	50-58	2017
17	Murakami K, Asayama K, Satoh M, Hosaka M, Matsuda A, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Murakami T, Nomura K, Kikuya M, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T.	Home blood pressure predicts stroke incidence among older adults with impaired physical function: the Ohasama study.	J Hypertens	35	2395-2401	2017
18	Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Yamashita K, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Wang C, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A: JACC Study Group.	Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study	Atherosclerosis	26	124-30	2017
19	Kihara T, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A: JACC Study Group.	Passive smoking and mortality from aortic dissection or aneurysm.	Atherosclerosis	263	145-50	2017
20	Shirakawa T, Yamagishi K, Yatsuya H, Tanabe N, Tamakoshi A, Iso H: JACC Study Group.	Alcohol consumption and mortality from aortic disease among Japanese men: The Japan Collaborative Cohort study.	Atherosclerosis	266	64-68	2017
21	Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y.	Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population - The Suita Study.	Circ J	81(11)	1580-1588	2017

22	Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y	Diabetes and lifetime risk of coronary heart disease.	Prim Care Diabetes	11(5)	461-466	2017
23	Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y	Diabetes and lifetime risk of stroke and subtypes in an urban middle-aged population.	Diabetes Complications	31(5)	831-835	2017
24	Kikui M, Kokubo Y, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Watanabe M, Maeda Y, Miyamoto Y.	Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study.	J Atheroscler Thromb.	24(5)	495-507	2017
25	齋藤重幸	収縮期血圧140/mmHgは薬剤を追加して下げるべきか	循環器ジャーナル	66	48-57	2017
26	Furuhashi M, Yuda S, MD, Muranaka A, Kawamukai M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Miura T	Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 Concentration Predicts the Progression of Carotid Atherosclerosis in a General Population Without Medication.	Circ J.	doi: 10.1253/circ.j.CJ-17-1295	1-6	2017
27	Akasaka H, rofumi Ohnishi H, Narita Y, Kameda M, Miki T, Takahashi H, Wari Yamamoto Y, Sohma H, SPRUCE project investigators.	The Serum Level of KL-6 is Associated with the Risk of Insulin Resistance and New-onset Diabetes Mellitus: The Tanno-Sobetsu Study.	Intern Med.	doi: 10.2169/internalmedicine.8716-16)	1-10	2017
28	Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Kaiho Y, Sugawara Y, Tsuji I.	Changes in time spent walking and the risk of incident dementia in older Japanese people: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Age and Ageing	46(5)	857-860	2017
29	Bando S, Tomata Y, Aida J, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I.	Impact of oral self-care on incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 study.	BMJ Open	7(9)	e017946	2017
30	Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I.	Citrus consumption and incident dementia in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	British Journal of Nutrition	117(8)	1174-1180	2017
31	Sakai T, Sugawara Y, Watanabe I, Watanabe T, Tomata Y, Nakaya N, Tsuji I.	Age at first birth and long-term mortality for mothers: the Ohsaki cohort study.	Environmental Health and Preventive Medicine	22(1)	24	2017
32	Sakurai M, Yoshita K, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Nagasawa S-Y, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Ishizaki M, Nakagawa H.	Skipping breakfast and 5-year changes in body mass index and waist circumference in Japanese men and women.	Obes Sci Pract	3	162-170	2017
33	Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ohishi W, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M.	Body composition and development of diabetes: A 15-year follow-up study in a Japanese population.	Eur J Clin Nutr	72(3)	374-380	2018
34	Nakamura M, Ishibashi Y, Tanaka F, Omama S, Onoda T, Takahashi T, Takahashi S, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Koshiyama M, Ogasawara K, Okayama A; Iwate-KENCO Study Group.	Ability of B-Type Natriuretic Peptide Testing to Predict Cardioembolic Stroke in the General Population - Comparisons With C-Reactive Protein and Urinary Albumin.	Circ J.	84(4)	1017-1025	2018

35	Ohsawa M, Okamura T, Tanno K, Ogasawara K, Itai K, Yonekura Y, Konishi K, Omama S, Miyamatsu N, Turin TC, Morino Y, Itoh T, Onoda T, Sakata K, Ishibashi Y, Makita S, Nakamura M, Tanaka F, Kuribayashi T, Ohta M, Okayama A.	Risk of stroke and heart failure attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people: Results from a five-year prospective cohort study of Japanese community dwellers.	J Epidemiol.	27	360-367	2017
36	Liu K, Cui R, Eshak ES, Cui M, Dong JY, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Iso H.	Associations of central aortic pressure and brachial blood pressure with flow mediated dilatation in apparently healthy Japanese men: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Atherosclerosis	259	46-50	2017
37	Kitamura A, Yamagishi K, Imano H, Kiyama M, Cui R, Ohira T, Umesawa M, Muraki I, Sankai T, Saito I, Iso H	CIRCS Investigators. Impact of Hypertension and Subclinical Organ Damage on the Incidence of Cardiovascular Disease Among Japanese Residents at the Population and Individual Levels - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Circ J	81 (7)	1022-1023	2017
38	Cui R, Yamagishi K, Muraki I, Hayama-Terada M, Umesawa M, Imano H, Li Y, Eshak ES, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Tanigawa T, Iso H	CIRCS investigators. Association between markers of arterial stiffness and atrial fibrillation in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Atherosclerosis.	263	244-248	2017
39	Cui M, Cui R, Liu K, Dong JY, Imano H, Hayama-Terada M, Muraki I, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Iso H	CIRCS investigators. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	J Atheroscler Thromb	25(9)	836-845	2018
40	Imano H, Iso H, Kitamura A, Yamagishi K, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada T, Umesawa M, Ohira T, Sankai T, Cui R, Tanigawa T, Kiyama M	CIRCS Investigators. Nonfasting Glucose and Incident Stroke and Its Types - The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	Circ J	82(6)	1598-1604	2018
41	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
42	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	26	191-198	2016
43	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	105-115	2016
44	Sugiyama T, Ishikawa S, Kotani K, Gotoh T, Itoh Y, Kayaba K, Kajii E.	Relationship Between Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein and Myocardial Infarction in a General Japanese Population.	J Clin Lab Anal	30	999-1002	2016
45	Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K, Kajii E.	Jichi Medical School Cohort Investigators Group. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease.	J Epidemiol	27(1)	8-13	2017
46	Kawate N, Kayaba K, Hara M, Kotani K, Ishikawa S.	Body mass index and stroke incidence in Japanese community residents: The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study.	J Epidemiol	27(7)	325-330	2017
47	Shiraishi T, Ishikawa S, Kario K, Kayaba K, Kajii E.	Factor VII and incidence of myocardial infarction in a Japanese population: The Jichi Medical School Cohort Study.	J Clin Lab Anal	31(6)	doi: 10.1002/jcla.22133	2017

48	Tsuda T, Takefuji M, Wetschreck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, Kaur H, Eguchi S, Sakaguchi T, Ishihama S, Kikuchi R, Unno K, Matsushita K, Ishikawa S, Offermanns S, Murohara T.	Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction.	J Exp Med	214(7)	1877-1888	2017
49	Katoh Y, Ota A, Yatsuya H, Li Y, Naito H, Fujisawa A, Matsunaga M, Hirakawa Y, Chiang C, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A.	Functional capacity, self-rated health status, and psychosocial characteristics of employed cancer survivors in Japan.	Fujita Medical Journal	3卷3号	55-61	2017
50	Yatsuya H, Li Y, Hirakawa Y, Ota A, Matsunaga M, Hilawe EH, Chiang C, Zhang Y, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	A point system for predicting 10-year risk of developing type 2 diabetes mellitus in Japanese men: Aichi Workers' Cohort Study.	Journal of Epidemiology	28(8)	347-352	2018
51	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	73	52-59	2019
52	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	19	2089-2095	2018
53	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	J Epidemiol.	29(12)	457-463	2019
54	Honda T, Yoshida D, Hata J, Hirakawa Y, Ishida Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T	Development and validation of modified risk prediction models for cardiovascular disease and its subtypes: the Hisayama Study	Atherosclerosis	279	38-44	2018
55	Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Inoue T, Kusakabe T, Satoh-Asahara N, Ninomiya T	A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: the Hisayama study	Diabetes Res Clin Pract	146	225-232	2018
56	Yubi T, Hata J, Ohara T, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Gotoh S, Hirabayashi N, Furuta Y, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds in a general Japanese elderly community	Neurol Clin Pract	8	223-231	2018
57	Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Oshima Y, Hashimoto S, Yoshitomi T, Kiyohara Y, Ishibashi T, Ninomiya T, Sonoda KH	Prevalence and risk Factors for polypoidal choroidal vasculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study	Semin Ophthalmol	33	813-819	2018
58	Ohara T, Honda T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Hirakawa Y, Shibata M, Kishimoto H, Kitazono T, Kanba S ¹ , Ninomiya T	Association between daily sleep duration and risk of dementia and mortality in a Japanese community	J Am Geriatr Soc	66	1911-1918	2018

59	Shibata M, Ohara T, Yoshida D, Hata J, Mukai N, Kawano H, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T	○Association between the ratio of serum arachidonic acid to eicosapentaenoic acid and the presence of depressive symptoms in a general Japanese population: the Hisayama Study	J Affect Disord	237	73-79	2018
60	Furuta Y, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	○Secular trends in the incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in Japan: the Hisayama Study	Atherosclerosis	273	84-90	2018
61	Iida M, Ikeda F, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T	○Development and validation of a risk assessment tool for gastric cancer in a general Japanese population	Gastric Cancer	21	383-390	2018
62	Satoh M, Murakami T, Asayama K, Hirose T, Kikuya M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Murakami K, Matsuda A, Hara A, Obara T, Kawasaki R, Nomura K, Metoki H, Node K, Imai Y, Ohkubo T	○N-Terminal pro-B-Type natriuretic peptide is not a significant predictor of stroke incidence after 5 years -the Ohasama study-	Circ J	82	2055-2062	2018
63	Satoh M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Obara T, Murakami K, Matsuda A, Murakami T, Nomura K, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T	○Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study.	Clin Exp Hypertens	40	1-7	2018
64	Saito S, Ohi T, Murakami T, Komiyama T, Miyoshi Y, Endo K, Satoh M, Asayama K, Inoue R, Kikuya M, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T, Hattori Y	○Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: a 4-year prospective cohort study from the Ohasama study.	BMC Oral Health	18	142	2018
65	Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Boggia J, Hansen TW, Ohkubo T, Jeppesen J, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Li Y, Wang JG, Imai Y, Kawecka-Jaszcz K, O'Brien E, Staessen JA	○Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database.	Blood Pressure.	27	341-350	2018
66	Ikehara S, Iso H, Maruyama K, Ukawa S, Tamakoshi A	Television viewing time, walking time, and risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: The Japan Collaborative Cohort Study.	Prev Med	118	220-225	2019
67	Cui R, Iso H, Eshak ES, Maruyama K, Tamakoshi A	Water intake from foods and beverages and risk of mortality from CVD: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	Public Health Nut	21(16)	3011-3017	2018
68	Gero K, Iso H, Kitamura A, Yamagishi K, Yatsuya H, Tamakoshi A.	Cardiovascular disease mortality in relation to physical activity during adolescence and adulthood in Japan: Does school-based sport club participation matter?	Prev Med	113	102-108	2018
69	Ohira T, Iso H, Yamagishi K, Tamakoshi A	Fish Intake and Death From Pulmonary Embolisms Among Japanese Men and Women - The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	Circ J	82(8)	2063-2070	2018
70	Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Maruyama K, Umesawa M, Tamakoshi A.	Associations between copper and zinc intakes from diet and mortality from cardiovascular disease in a large population-based prospective cohort study.	J Nutr Biochem	56	126-132	2018

71	Yasukawa S, Eguchi E, Ogino K, Tamakoshi A, Iso H.	"Ikigai", Subjective Wellbeing, as a Modifier of the Parity-Cardiovascular Mortality Association - The Japan Collaborative Cohort Study.	Circ J	82(5)	1302-1308	2018
72	Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Cui R, Tamakoshi A.	Dietary intakes of fat soluble vitamins as predictors of mortality from heart failure in a large prospective cohort study.	Nutrition	47	50-55	2018
73	Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, Imano H, Iso H, Tamakoshi A	Relationship Between Dietary Vitamin D and Deaths From Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Collaborative Cohort Study.	Stroke	49(2)	454-457	2018
74	Ma E, Iso H, Yamagishi K, Ando M, Wakai K, Tamakoshi A.	Dietary Antioxidant Micronutrients and All-Cause Mortality: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk.	J Epidemiol	28(9)	388-396	2018
75	Okada E, Nakamura K, Ukawa S, Wakai K, Date C, Iso H, Tamakoshi A.	The Japanese food score and risk of all-cause, CVD and cancer mortality: the Japan Collaborative Cohort Study.	Br J Nutr	120(4)	464-471	2018
76	Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y.	Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study	J Am Heart Assoc.	7(11)	e007720	2018
77	Ogata S, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nakao YM, Takegami M, Nishimura K, Nakai M, Kiyoshige E, Hosoda K, Okamura T, Miyamoto .	Longitudinal Trajectories of Fasting Plasma Glucose and Risks of Cardiovascular Diseases in Middle Age to Elderly People Within the General Japanese Population: The Suita Study	J Am Heart Assoc.	8(3)	e010628	2019
78	斎藤重幸	わが国の糖尿病のトレンド	日本循環器病予防学会誌	53	211-219	2018
79	斎藤重幸	糖尿病	腎と透析	85	228-233	2018
80	Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, MD, Saitoh D, Shimamoto K, Miura T.	Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 Concentration Predicts the Progression of Carotid Atherosclerosis in a General Population Without Medication	Circ J	82(4)	1121 – 1129	2018
81	Furuhashi M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Murase T, Nakamura Ohnishi T, H, MD, Saitoh D, Shimamoto K, Miura T	Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity as a Novel Biomarker of Metabolic Disorders in a General Population.	Circ J	82(7)	1892 – 1899	2018
82	Zhang S, Tomata Y, Newson RB, Sugawara Y, Tsuji I.	Combined healthy lifestyle behaviours and incident disability in an elderly population: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Journal of Epidemiology & Community Health	72(8)	679-684	2018
83	Otsuka T, Tomata Y, Zhang S, Sugiyama K, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I.	○Association between social participation and incident risk of functional disability in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006.	Journal of Psychosomatic Research	111	36-41	2018
84	Lu Y, Sugawara Y, Zhang S, Tomata Y, Tsuji I.	○Changes in Sleep Duration and the Risk of Incident Dementia in the Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Sleep	41(10)	doi: 10.1093/sleep/zsy143.	2018
85	Tanji F, Tomata Y, Zhang S, Otsuka T, Tsuji I.	○Psychological distress and completed suicide in Japan: A comparison of the impact of moderate and severe psychological distress.	Preventive Medicine	116	99-103	2018
86	Sone T, Nakaya N, Tomata Y, Tsuji I.	Risk of psychological distress in partners with functional disability among older Japanese adults.	Geriatrics & Gerontology International	18(5)	775-782	2018
87	Sone T, Nakaya N, Tomata Y, Tsuji I.	Functional disability among partners and community activity in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Archives of Gerontology and Geriatrics	78	150-154	2018
88	Wakamatsu M, Sugawara Y, Zhang S, Tanji F, Tomata Y, Tsuji I.	Weight change since age 20 and incident risk of obesity-related cancer in Japan: A pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and the Ohsaki Cohort Study.	International Journal of Cancer	144(5)	967-980	2019

89	Nakaya N, Sone T, Tomata Y, Nakaya K, Hoshi M, Shimizu K, Tsuji I.	All-cause mortality among Japanese whose cohabiting partners are diagnosed with cancer: the Ohsaki Cohort 2006 study.	Acta Oncologica	58(4)	425-431	2019
90	Tanaka K, Tanaka F, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Itai K, Kuribayashi T, Okayama A, Nakamura M	Prognostic Value of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Risk in a Non-Hypertensive Community-Based Population.	Am J Hypertens.	31(8)	895-901.	2018
91	Komi R, Tanaka F, Omama S, Ishibashi Y, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Tanaka K, Okayama A, Nakamura M	Burden of high blood pressure as a contributing factor to stroke in the Japanese community-based diabetic population.	Hypertens Res.	41(7)	531-538	2018
92	Takahashi S, Tanaka F, Yonekura Y, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Koshiyama M, Okayama A, Nakamura M.	The urine albumin-creatinine ratio is a predictor for incident long-term care in a general population.	PLoS One.	13(3)	e0195013	2018
93	Watanabe J, Kakehi E, Kotani I	Metabolic syndrome is a risk factor for cancer mortality in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study.	Diabetology & Metabolic Syndrome	9-Jan	doi: 10.1186/s13098-018-0398-2	2019
94	Ishikawa J, Hirose H, Schwartz	Minor Electrocardiographic ST-T Change and Risk of Stroke in the General Japanese Population.	Circulation Journal	82	1797-1804	2018
95	Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, Gansevoort RT, Gutierrez OM, Hamano T, Heine GH, Ishikawa S, Jee SH, Kronenberg F, Landray MJ, Miura K, Nadkarni GN, Peralta CA, Rothenbacher D, Schaeffner E, Sedaghat S, Shlipak MG, Zhang L, van Zuilen AD, Hallan SI, Kovesdy CP, Woodward M, Levin A	Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium.	American Journal	73	206-217	2018
96	○Tatsukawa Y, Misumi M, Kim YM, Yamada M, Ohishi W, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M.	Body composition and development of diabetes: A 15-year follow-up study in a Japanese population.	Eur J Clin Nutr	72(3)	374-380	2018
97	○Shimizu M, Misumi M, Yamada M, Ohishi W, Yamamoto H, Kihara Y.	Choice reaction time and grip strength as predictors of cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese: from the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study.	Intern Med J.	48(11)	1331-1336	2018
98	Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Chiang C, Hirakawa Y, Ota A, Tamakoshi K, Aoyama A.	○Association of gamma-glutamyl transferase and alanine aminotransferase with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese men: 12-year follow up.	Journal of Diabetes Investigation	10(3)	837-845	2019
99	Li Y, Yatsuya H, Hanibuchi T, Hirakawa Y, Ota A, Uemura M, Chiang C, Otsuka R, Murata C, Tamakoshi K, Toyoshima H, Aoyama A.	○The association between objective measures of residence and worksite neighborhood environment, and self-reported leisure-time physical activities: The Aichi Workers' Cohort Study.	Preventive Medicine Reports	11	282-289	2018
100	村上義孝	EPOCH-JAPAN	腎と透析	85	176-182	2018

101	Kubo S, Nishida Y, Kubota Y, Higashiyama A, Sugiyama S, Hirata T, Miyamastu N, Tanabe A, Hirata A, Tatsumi Y, Kadota A, Kuwabara K, Nishikawa T, Miyamoto Y, Okamura T.	Higher serum uric acid level is inversely associated with renal function assessed by cystatin C in a Japanese general population without chronic kidney disease: the KOBE study.	BMC Nephrology.	20	117	2019
102	Nishikawa T, Miyamatsu N, Higashiyama A, Hojo M, Nishida Y, Fukuda S, Hirata T, Ichiura K, Kubota Y, Kubo S, Ueba T, Kadota A, Sugiyama D, Okamura T.	Daily Habit of Water Intake in Patients with Cerebral Infarction before its Onset: Comparison with a Healthy Population: A Cross-sectional Study.	Cerebrovascular Dis.	47	143-150	2019
103	Nishikawa T, Miyamatsu N, Higashiyama A, Kubota Y, Nishida Y, Hirata T, Sugiyama D, Kuwabara K, Kubo S, Miyamoto Y and Okamura T.	Being Conscious of Water Intake Positively Associated with Sufficient Non-Alcohol Drink Intake Regardless of Seasons and Reasons in Healthy Japanese: the KOBE Study: A Cross Sectional Study.	Int J Environ Res Public Health.	16	4151	2019
104	Asada M, Oishi E, Sakata S, Hata J, Yoshida D, Honda T, Furuta Y, Shibata M, Suzuki K, Watanabe H, Maruyama N, Kitazono T, Yamaura K, Ninomiya T	○Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and the incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study	J Am Heart Assoc	8	e013628	2019
105	Nagata T, Ohara T, Hata J, Sakata S, Furuta Y, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Ide T, Kanba S, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T	○NT-proBNP and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study	J Am Heart Assoc	8	e011652	2019
106	Hata J, Ohara T, Katakura Y, Shimizu K, Yamashita S, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Kuhara S, Ninomiya T	○Association between serum beta-alanine and risk of dementia	Am J Epidemiol	188	1637-1645	2019
107	Ninomiya T, Kanzaki N, Hirakawa Y, Yoshinari M, Higashioka M, Honda T, Shibata M, Sakata S, Yoshida D, Teramoto T, Takemoto S, Nishimoto S, Hata J, Kitazono T	○Serum ethylamine levels as an indicator of l-theanine consumption and the risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study	Diabetes Care	42(7)	1234-1240	2019
108	Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, Uchida K, Takasugi S, Kiyohara Y, Ninomiya T	○Dairy consumption and risk of functional disability in an elderly Japanese population: the Hisayama Study	Am J Clin Nutr	109(6)	1664-1671	2019
109	Inaishi J, Hirakawa Y, Horikoshi M, Higashioka M, Yoshinari M, Hata J, Muai N, Kamatani Y, Momozawa Y, Kubo M, Ninomiya T	○Association between genetic risk and development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study	J Clin Endocrinol Metab	104(8)	3213-3222	2019
110	Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, Inoue T, Hirakawa Y, Kusakabe T, Shibata M, Taraoka T, Kitazono T, Kanba S, Satoh-Asahara N, Ninomiya T	○Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study	Ann Neurol	85(1)	47-58	2019
111	Satoh M, Metoki H, Asayama K, Murakami T, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Matsuda A, Hirose T, Hara A, Obara T, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T	○Age-Related Trends in Home Blood Pressure, Home Pulse Rate, and Day-to-Day Blood Pressure and Pulse Rate Variability Based on Longitudinal Cohort Data: The Ohasama Study	Journal of the American Heart Association.	8(15)	e012121	2019

112	Head GA, Sata Y, Imai Y, Kikuya M, Ohkubo T, Reid CM, McGrath BM, Lukoshkova EV	Moderate morning rise in blood pressure has lowest risk of stroke but only in women.	Journal of Hypertens.	37(7)	1437-1447	2019
113	Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, Hansen TW, Asayama K, Ohkubo T, Jeppesen J, Dolan E, Stolarz-Skrzpek K, Malyutina S, Casiglia E, Lind L, Filipovsky J, Maestre GE, Li Y, Wang JG, Imai Y, Kawecka-Jaszcz K, Sandoya E, Narkiewicz K, O'Brien E, Verhamme P, Staessen JA,	○ Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes.	JAMA.	322(5)	409-420	2019
114	Ukawa S, Zhao W, Yatsuya H, Yamagishi K, Tanabe N, Iso H, Tamakoshi A.	Associations of Daily Walking Time With Pneumonia Mortality Among Elderly Individuals With or Without a Medical History of Myocardial Infarction or Stroke: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study.	J Epidemiol	29(6)	233-237	2019
115	Nishida Y, Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group..	○ Self-Reported Eczema in Relation with Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study.	J Atheroscler Thromb	26(9)	775-782	2019
116	Yamagishi K, Sawachi S, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group..	○ Blood pressure levels and risk of cardiovascular disease mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study).	J Hypertens	37(7)	1366-1371	2019
117	Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A.	Among the water-soluble vitamins, dietary intakes of vitamins C, B2 and folate are associated with the reduced risk of diabetes in Japanese women but not men.	Br J Nutr	121(12)	1357-1364	2019
118	Cao J, Eshak ES, Liu K, Muraki I, Cui R, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group..	○ Television Viewing Time and Breast Cancer Incidence for Japanese Premenopausal and Postmenopausal Women: The JACC Study.	Cancer Res Treat	51(4)	1509-1517	2019
119	Okada E, Shirakawa T, Shivappa N, Wakai K, Suzuki K, Date C, Iso H, Hébert JR, Tamakoshi A.	○ Dietary Inflammatory Index Is Associated with Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality but Not with Cancer Mortality in Middle-Aged and Older Japanese Adults.	J Nutr	149(8)	1451-1459	2019
120	Takada M, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A.	Green tea consumption and risk of hematologic neoplasms: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study).	Cancer Causes Control	30(11)	1223-1230	2019
121	Tanigawa K, Ikehara S, Kimura T, Imano H, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H.	○ Relationships between reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among Japanese women: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.	J Epidemiol		[Epub ahead of print] https://doi.org/10.2188/jea.JE20190020	2019
122	Wang M, Muraki I, Liu K, Shirai K, Tamakoshi A, Hu Y, Iso H.	○ Diabetes and mortality from respiratory diseases: the Japan Collaborative Cohort Study.	J Epidemiol		[Epub ahead of print] https://doi.org/10.2188/jea.JE20190091	2019

123	Li Y, Eshak ES, Kokoro S, Liu K, Jy D, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group..	○Alcohol consumption and risk of gastric cancer: The Japan Collaborative Cohort study.	J Epidemiol		[Epub ahead of print] https://doi.org/10.2188/jea.JE20190304	2019
124	Higashiyama A, Kokubo Y, Watanabe M, Nakao YM, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y.	Echocardiographic Parameters and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Suita Study.	J Epidemiol	30(4)	183-187	2020
125	Katsuragi S, Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ikeda T, and Miyamoto Y.	The Perinatal Condition around Birth and Cardiovascular Risk Factors in the Japanese General Population: The Suita Study.	J Atheroscler Thromb.	27(3)	204-214	2019
126	Sugiyama D, Turin TC, Yeamin F, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Takegami M, Kokubo Y, Okamura T, Miyamoto Y.	○ Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population: Results from the Suita Cohort Study.	J Atheroscler Thromb.	27(1)	60-70	2020
127	Seko T, Akasaka H, Koyama M, Himuro N, Saitoh S, Miura T, Mori M, Ohnishi H	Lower limb muscle mass is associated with insulin resistance more than lower limb muscle strength in non-diabetic older adults	Geriatr Gerontol Int	19	1254-1295	2019
128	Furuhashi M, Koyama M, Matsumoto M, Murase T, Nakamura T, Higashiura Y, Tanaka M, Norihito Moniwa, Ohnishi H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T	Annual change in plasma xanthine oxidoreductase activity is associated with changes in liver enzymes and body weight	Endocrine Journal	66	777-786	2019
129	Zhang S, Tomata Y, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I.	The relationship between body mass index and disability-free survival in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	International Journal of Obesity (Lond)	43(11)	2254-2263	2019
130	Manabe K, Tanji F, Tomata Y, Zhang S, Tsuji I.	○Preventive Effect of Oral Self-Care on Pneumonia Death among the Elderly with Tooth Loss: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Tohoku Journal of Experimental Medicine	247(4)	251-257	2019
131	Zhang S, Tomata Y, Sugawara Y, Tsuduki T, Tsuji I.	The Japanese Dietary Pattern Is Associated with Longer Disability-Free Survival Time in the General Elderly Population in the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Journal of Nutrition	149(7)	1245-1251	2019
132	Otsuka T, Tomata Y, Zhang S, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I.	○Spouse's functional disability and mortality: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Geriatrics & Gerontology International	19(8)	774-779	2019
133	Zhang S, Tomata Y, Discacciati A, Otsuka T, Sugawara Y, Tanji F, Tsuji I.	Combined Healthy Lifestyle Behaviors and Disability-Free Survival: the Ohsaki Cohort 2006 Study.	Journal of General Internal Medicine	34(9)	1724-1729	2019
134	Zhang S, Sugawara Y, Chen S, Beelman RB, Tsuduki T, Tomata Y, Matsuyama S, Tsuji I.	Mushroom consumption and incident risk of prostate cancer in Japan: A pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and the Ohsaki Cohort Study.	International Journal of Cancer	146(10)	2712-2720	2020
135	Tsurumaki N, Zhang S, Tomata Y, Abe S, Sugawara Y, Matsuyama S, Tsuji I.	Fish consumption and risk of incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	British Journal of Nutrition	122(10)	1182-1191	2019
136	Matsuyama S, Zhang S, Tomata Y, Abe S, Tanji F, Sugawara Y, Tsuji I.	Association between improved adherence to the Japanese diet and incident functional disability in older people: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Clinical Nutrition	16-Oct	[Epub ahead of print] https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.008	2019
137	Liu Y, Zhang S, Tomata Y, Otsuka T, Nurrika D, Sugawara Y, Tsuji I.	○Emotional support (giving or receiving) and risk of incident dementia: The Ohsaki Cohort 2006 Study.	Archives of Gerontology and Geriatrics	86 Jan-Feb	103964	2020

138	Lu Y, Sugawara Y, Zhang S, Tomata Y, Tsuji I.	○Smoking Cessation and Incident Dementia in Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study	European Journal of Epidemiology	15-Feb	[Epub ahead of print] https://doi.org/10.1007/s10654-020-00612-9	2020
139	Izumida T, Nakamura Y, Nino Y, Ishikawa S.	Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation.	J Atheroscler Thromb.	27(4)	319-330	2020
140	Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.	Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study.	J Clin Lab Anal.	34(3)	e23087	2020
141	Kakehi E, Kotani K, Gotoh T, Kayaba K, Ishikawa S.	The ratio of fasting plasma glucose to hemoglobin A1c as a predictor of all-cause mortality in individuals with normal glucose levels: The Jichi Medical School cohort study.	SAGE Open Med	7	1-6	2019
142	Ishikawa J, Hirose H, Ishikawa S.	Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 Increases with Ageing and can be Associated with Stroke: A Nested Case-control Study.	Circulation Reports	11	502-507	2019
143	Izumida T, Nakamura Y, Ishikawa S.	Impact of body mass index and metabolically unhealthy status on mortality in the Japanese general population: The JMS cohort study.	PLoS One.	14(11)	e0224802	2019
144	Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.	High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes: Jichi Medical School Cohort Study.	Asia Pacific Journal of Public Health	32(1)	27-34	2020
145	Yamada M, Landes RD, Hida A, Ishihara K, Krull KR	○Effects of demographic variables on subjective neurocognitive complaints using the Neurocognitive Questionnaire (NCQ) in an aged Japanese population	Int J Environ Res Public Health	16(3)	421-430	2019
146	Sakurai M, Ishizaki M, Miura K, Nakashima M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Nogawa K, Nakagawa H	○ Health status of workers approximately 60 years of age and the risk of early death after compulsory retirement: a cohort study.	J Occup Health	62(1)	e12088	2020
147	Kato A, Li Y, Ota A, Naito H, Yamada H, Nihashi T, Hotta Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Yatsuya H.	○Smoking results in accumulation of ectopic fat in the liver	Diabetes Metab Syndr Obes. eCollection 2019.	9:12	1075-1080	2019
148	Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Chiang C, Hirakawa Y, Ota A, Tamakoshi K, Aoyama A.	○Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for the incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese individuals: Aichi Worker's Cohort Study.	J Diabetes Investig.		[Epub ahead of print] DOI: 10.1111/jdi.13230	2020