

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  
集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用  
のための研究

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

(研究代表者)

東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

教授 村上 義孝

(令和5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. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発      | 10  |
| 2. 集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性の検討 | 64  |
| 3. これからの健康づくり運動（健康日本21）の目標設定や評価指標の開発               | 89  |
| 4. 統合研究の概要   | 98  |
| IV. 個別研究要旨   | 108 |
| V. 研究成果の刊行に関する一覧表                                  | 118 |

はじめに

急速に拡大するデジタルトランスフォーメーション(Dx)は保健医療分野にも及び、国民の携帯端末からの健康情報に気軽にアクセス・管理する世界はすでに到来している。このような環境下において個人の特定健診情報の利活用は、公衆衛生を含む保健医療分野で推進すべき重要な課題となっている。循環器疾患のリスク因子の評価では、ベースライン時の測定値の評価だけでなく、経年的なリスク因子の推移・変動が循環器疾患発症・死亡にどう影響するかといった検討が重要性を増しており、頑健な方法論に基づいた研究成果が求められている。

わが国の循環器疫学分野で世界的に誇れる研究成果が発信されてきたコホートの統合研究である EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)は、今まで個人および集団における将来的な循環器疾患のリスク評価のエビデンスを国内外に発表してきた。本研究班はこの EPOCH-JAPAN を継承し、循環器疾患の生涯にわたるリスクを対象にして(1) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析、(2)集団レベルのリスク因子情報の利活用による地域における中長期的予測(10年以上)の可能性の検討、(3)今後の健康づくり運動(健康日本21)の目標設定や評価指標の開発、(4)個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査の4テーマについて3年間班員全員で検討を重ね、コロナ禍にもかかわらず十分な成果を上げることができた。

アジア・太平洋地域における最大規模の循環器コホートデータベースを利用し、国内外の著名学術雑誌に発表された本研究班のエビデンスは、日本人集団における貴重な研究成果であり、わが国の知的財産といえる。この大規模データベースを用い、日本を代表する疫学研究を牽引する研究者により展開される本研究成果をもとに、わが国の循環器疾患予防のための行政施策が推進されることを大いに期待する。

研究代表者

東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

教授 村上 義孝

令和5年3月31日

令和 2-4 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リスクの評価ツールの開発  
及び臨床応用のための研究 (20FA1002)

|         |                                   |        |
|---------|-----------------------------------|--------|
| (研究代表者) |                                   |        |
| 村上 義孝   | 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学                | 教授     |
| (研究分担者) |                                   |        |
| 岡村 智教   | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学                 | 教授     |
| 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   |
| 村木功     | 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学        | 助教     |
| 磯博康     | 国立国際医療研究センターグローバルヘルス政策研究センターセンター長 |        |
| 玉腰 暁子   | 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学講座        | 教授     |
| 小久保喜弘   | 国立循環器病研究センター健診部                   | 特任部長   |
| 宮本恵宏    | 国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター       | センター長  |
| 三浦 克之   | 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門         | 教授     |
| 大西 浩文   | 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座                  | 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     |
| 櫻井 勝    | 金沢医科大学医学部衛生学                      | 特任教授   |
| 立川佳美    | (公財)放射線影響研究所臨床研究部                 | 副部長    |
| 山田美智子   | 放射線影響研究所臨床研究部                     | 主任研究員  |
| 丹野高三    | 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座               | 教授     |
| 坂田清美    | 岩手県予防医学協会                         | 予防医学部長 |
| 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       | 部長     |
| 石川 鎮清   | 自治医科大学医学部情報センター                   | 教授     |
| 八谷 寛    | 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野     | 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     |

研究要旨

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子は個人の循環器疾患の発症に影響を与える一方、ベースライン時の測定値による発症リスクの予測能やリスク因子の経時的変動の影響や予測可能年数など、現時点で結論がでていない課題も多い。今回、わが国の循環器疫学を中心とするコホート統合研究であるEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)により、循環器疾患の生涯にわたるリスクを対象に、危険因子の変動や予測可能期間の影響の検討と、より精緻な予測可能なツールの開発を目的とした研究を企画した。3年目の本年は、(1) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析、(2) 集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測 (10年以上) の可能性



の検討、(3) 今後の健康づくり運動（健康日本21）の目標設定や評価指標の開発、(4)個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査、の4つの研究テーマを実施した。

その結果、(1) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析では、収縮期血圧やHbA1cにおいて5年平均や最大値を用いたハザード比の方が、従来の疫学研究で用いられる単年値によるハザード比より大きな値を示した。従来から単年値を用いたハザード比に対し平均への回帰の影響が指摘されており、今後のPersonal Health Recordsによる疾患リスクの評価では、経時データを用いた要約指標を活用する重要な根拠が示された。(2) 集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性の検討では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間の違いによりハザード比は変わらない一方、糖尿病、喫煙では期間別に大きな違いがみられた。時間依存性ROCの検討ではほぼ良好なAUC値が期間の長短によらず観察された。個人の検査値（血圧、脂質、HbA1c）の経時的な変化（傾き）が循環器疾患発生に及ぼす影響については、変化パターンを連続量・二値（正負）としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかった。(3) 今後の健康づくり運動（健康日本21）の目標設定や評価指標の開発では、収縮期血圧に関しては循環器疾患、脳卒中、CHD死亡数に及ぼす影響が、血清総コレステロールに関してはCHD死亡数に及ぼす影響を定量的に評価できるツールが開発された。(4) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査では、個々のコホート研究から数多くの論文が公表され、統合研究・個別研究で総計227本の論文が学術雑誌に掲載された。

#### A. 研究目的

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子は個人の循環器疾患の発症に影響を与えるが、ベースライン時の測定値による発症リスク等の予測については、リスク因子の経時的変動の影響や予測可能な年数など、現時点で不明な点も多く、個人データによる統合研究(Individual Participants Data Meta-analysis)での検討例などあるものの結論はでていない。わが国の循環器疾患の危険因子については、これまでのコホート研究の成果を経て、厚生労働科学研究として開始された統合研究である **EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)**によりその影響が明らかになり、個人および集団の将来的な循環器疾患のリスク評価が可能となった。本研究班ではこれを発展させて、循環器疾患の生涯にわたるリスクについて、危険因子の変動や予測可能期間に着目し、より精緻な予測可能

なツールを開発することを目的とする。

上記の循環器疾患発症リスクの予測可能期間については、各コホート研究の統合データを元にして、個々の危険因子のもつリスク予測能について統計的に最適な予測期間の長さや最適な範囲を疾患別に検討する。また複数年の危険因子の変動については、経年的に曝露要因として危険因子の調査を行っているコホートから、複数年の曝露要因情報を収集する。それに基づき単年のデータと複数年のデータの発症予測能の比較を行い、さらに複数年データの発症予測能からみた最適な取り扱い手法を明らかにする。最終的に現状の単年度データに基づいた発症予測ではなく、複数年のデータに基づく、最適な予測時期を考慮した集団全体（保険者や市町村）の循環器疾患等の発症・死亡者数の将来予測ツールを開発する。

本研究はアジア・太平洋地域における最大規模の循環器コホートデータベースを用い実施さ

れる。個人の特定健診情報をマイナーポータルで閲覧できる体制が整備されつつあるが、その情報を循環器疾患の予防のために活用するためには、経年的な危険因子の推移や変動を取り入れるリスク評価が必須である。またそのエビデンスは日本人集団の疫学研究に基づく必要がある。本研究は健康情報の活用において貴重なエビデンスを構築可能である。

## B. 研究方法

本研究は、質の高いコホート研究を長期間運営する国内多数の研究者参画のもと、1. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発、2. 集団のリスク因子のもつ長期予測能をふまえた、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスク評価ツール開発、3. 今後の健康づくり運動（第三次健康日本21）の目標設定や評価指標の開発の3つを実施した。

そのため研究期間内に、1. 先行する厚生労働科学研究から継承した既存データの個別解析（300万人年）の実施と各コホートにおける経時データの照会・収集、2. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発、3. 集団のリスク因子のもつ長期予測能をふまえたリスク評価ツールの開発、を順次行った。

本研究グループには先行研究から継承したコホート研究の個人データメタアナリシス（Individual Participants Data Meta-analysis）のデータベースが存在し、20万人の対象者、15年追跡（350万人年）を誇るデータベースとなっている。本データベースをもとに、研究代表者である村上は研究全体を統括し、生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツール開発を担当する。岡村は公衆衛生施策（健康日本21）および診療ガイドラインなどの臨床応用を担当した。データベースの管理は三浦が

滋賀医科大学にて行う。岡村、二宮、磯、村木、大久保、玉腰、辻、大西、櫻井、山田、立川、宮本、小久保、坂田、丹野、木山、石川、八谷はそれぞれのコホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等の意義についての検討を行った。また各分担研究者に対してはリスク因子の経時的変動の影響検討のためのコホートデータの照会を行った。NDBとの連携については、中山（京都大学 NDB オンサイトセンター）と三浦（「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」委員）が担当した。

本研究は以下の年次計画に沿って進められた。  
令和2年度

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために EPOCH-JAPAN データベースを用い、追跡年を区切ったデータ（追跡期間：5,10,15,20年に打ち切り）を作成・解析した。解析の際、各コホートの開始年、地域等を考慮するとともに、相対リスクのほか絶対リスクについても検討を加えた。リスク因子の経時的変動の影響をみるためのコホートデータを分担研究者から収集し、経時データのデータベース作成を進めた。疫学研究の実施困難が予想される事態が、統合研究および地域コホート研究の運営に与える影響と課題についても検討した。

### 令和3年度

前年度に作成した経時データベースを使用し、複数年のリスク因子の経時的変動の影響を検討するデータ解析を実施した。ベースライン測定値のみの統計モデルと、経時的変動を加えた統計モデルを比較し、経時的変動の循環器疾患への影響を検討した。また変動の影響を加味したリスク因子の集団全体の疾患負荷の長期予測可能なリスク評価ツールを開発した。

### 令和4年度

前年度に作成した、集団のリスク因子のもつ長期予測能に関するリスク評価ツールを用い、集団全体（保険者や市町村）の循環器疾患等の

発症・死亡者数の将来予測ツールを開発した。  
またこのツールを用い、集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性について検討した。

## C. 研究結果

### (1) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、個人の経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響の網羅的な検討として、各コホートのもつ背景などを吟味し統合解析の枠組みの再構成を行い、メタアナリシス（フォレストプロット）を実施した。その結果、収縮期血圧では全体的な傾向として、各コホートのハザード比の値は5年平均値、単年値ともに1より大きく、統合ハザード比が算出する条件を満たすこと、5年平均値の統合ハザード比と単年値の統合ハザード比を比較すると、5年平均値の方が大きい値を示していることが分かった。高血圧治療なし・ありの各グループの検討をみると、高血圧治療なしの集団では単年値のハザード比に比べ、5年平均値のハザード比は全て高い傾向を示した。また5年間の中の最大値を用いたハザード比の値は5年平均のハザード比により近い傾向を示した。高血圧治療ありの集団では治療なしの集団ほど顕著な傾向はみられなかった。

収縮期血圧の5年平均とバラツキ(SD)と疾患発生・死亡との関連の検討では、5年平均にバラツキの要約指標を加えたことで、一部の疾患でバラツキの指標で有意な傾向が確認された。特に治療あり群では有意な傾向がみられる疾患が数多く存在した。

総コレステロールを対象に経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連の検討では、高脂血症治療なしの集団をみると、単年値におけるハザード比に比べ5年平均値のハザード比は若干高い傾向

を示した。

HbA1c に関する経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連の検討では、糖尿病治療なし・ありの両集団では単年値におけるハザード比に比べ5年平均値のハザード比は全て高い傾向を示した。

以上をまとめると、経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いが観察され、特に収縮期血圧とHbA1cで5年平均値と単年値のハザード比の違いが顕著であった。従来から単年値を用いたハザード比に対し平均への回帰の影響が指摘されており、今後のPersonal Health Recordsによる疾患リスクの評価では、経時データを用いた要約指標を活用する重要な根拠が示された。

### (2) 集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性の検討

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、1)追跡年を期間別に区切ったデータを作成、解析した。また2)集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristics)法によりその予測能を検討した。3) EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、リスク因子の経時的な変化が循環器疾患死亡に与える影響について、共同研究計画書を立案したもつとで検討した。

その結果、1)各リスク因子における期間別ハザード比については、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間の違いによりハザード比は変わらない一方、糖尿病、喫煙では期間別に大きな違いがみられた。2)時間依存性ROCの検討ではほぼ良好なAUC値が期間の長短によらず観察された。3)個人の検査値（血圧、脂質、HbA1c）

の経時的な変化（傾き）が循環器疾患発生に及ぼす影響については、変化パターンを連続量・二値（正負）としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。その原因として5年間の変化が小さくはハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題があると考えられた。

### **(3) 今後の健康づくり運動（健康日本 21）の目標設定や評価指標の開発**

これからの健康づくり運動（健康日本 21）における危険因子の目標設定の基本資料の作成を目的として、国民全体の危険因子の変化（収縮期血圧、総コレステロール）が及ぼす疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化した。EPOCH-JAPAN 循環器データベースを活用して、循環器疾患、脳卒中、心臓病（以下 CHD）死亡数に及ぼす影響を検討した。

その結果、脳卒中死亡のシミュレーションでは、国民全体における SBP 集団平均値の低下が 2mmHg の場合、脳卒中死亡の減少数は男性 1378 人、女性 710 人で、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性 3.2%、女性 2.2%であった。現行の健康日本 21 で設定されている集団平均値の低下が 4mmHg の場合、脳卒中死亡の減少数は男性 2653 人、女性 1392 人で、減少数が脳卒中全体に占める割合は男性 6.1%、女性 4.4%であった。

CHD 死亡のシミュレーションでは、国民全体における SBP 集団平均値の低下が 2mmHg の場合、CHD 死亡の減少数は男性 2236 人、女性 2005 人で、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 2.6%、女性 3.4%であった。現行の健康日本 21 で設定されている集団平均値の低下が 4mmHg の場合、CHD 死亡の減少数は男性 4348 人、女性 3994 人で、減少数が CHD 全体に占める割合は男性 5.0%、女性 6.7%であった。

CVD 死亡のシミュレーションでは、国民全体

における SBP 集団平均値の低下が 2mmHg の場合、循環器疾患の死亡減少数は男性 3634 人、女性 2267 人で、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性 2.6%、女性 3.2%であった。現行の健康日本 21 で設定されている集団平均値の低下が 4mmHg の場合、循環器疾患死亡の減少数は男性 7016 人、女性 4454 人で、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性 5.0%、女性 4.4%であった。

血清総コレステロールと CHD 死亡との関連を検討したシミュレーションでは、国民全体における血清総コレステロール値の低下が 2% の場合、CHD の死亡減少数は男性 1074 人、女性 333 人で、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 1.2%、女性 0.6%であった。集団での血清総コレステロール値の低下が 5% の場合、CHD 死亡の減少数は男性 2684 人、女性 833 人となり、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 3.1%、女性 1.4%となった。

以上をまとめると、収縮期血圧に関しては循環器疾患、脳卒中、CHD 死亡数に及ぼす影響が、血清総コレステロールに関しては CHD 死亡数に及ぼす影響を定量的に評価できるツールが開発された。

### **(4) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査**

個々のコホートにおいて追跡期間の延長を行い、新規コホートについては追跡調査の支援を行った。個々のコホート研究から数多くの論文が公表されており、3年間で合計 227 本の論文が学術雑誌に公表された。個別研究の詳細は別章に示した。

#### **D. 考察**

本年度は3年の研究計画の最終年でありコロナ禍の中ではあったが、ほぼ当初の目標は達成できた。以下に目標別にまとめた考察を記す。

## (1) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

収縮期血圧では薬剤治療なしのグループで、5年平均や5年最大値等、要約指標を用いたハザード比の方が、単年値を用いたハザード比よりも高い値を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。収縮期血圧と循環器疾患死亡・発症との関連を検討する疫学研究では、古くから「平均への回帰」の影響、つまり単年値（ベースライン値）によるハザード比は「本来の血圧値」から算出されたハザード比よりも低い値を示すことが指摘されてきた。「平均への回帰」を回避する方法として、測定値の複数回測定による検討があるが、今回の収縮期血圧の5年平均値を用いる検討はそれに対応している。本年度の検討により、この「平均への回帰」の影響の可能性が、大規模統合データで実証できた意義は大きいといえる。今回ばらつきを示す指標である標準偏差(SD)の影響について、収縮期血圧について5年平均値とともに統計モデルに入れた検討を実施した。その結果、SDのハザード比は治療なしのグループの収縮期血圧ではいくつかのカテゴリで有意なリスクであった一方、治療ありのグループではほぼ全てのカテゴリで有意であった。収縮期血圧の変動測定には経時的曝露の測定は必要であることから、循環器疾患リスクの予測として経時データが有用性を示した一つの例といえる。今後の Personal Health Records による疾患リスクに注目が集まる中、測定値変動の大小が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響の検討は重要なポイントである。今回の一連の検討により、経時データを用いた要約指標の活用が重要であることを示す有力な根拠が示されたといえる。

## (2) 集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の

## 可能性

(1)集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討、(2)集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討、(3)経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の統合解析の3つを実施した。

(1)集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別のハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙などの有無では、期間別に大きな違いがみられた。この糖尿病、喫煙の期間別ハザード比を分析すると、ベースライン測定から期間が遠ざかるに従い、喫煙のハザード比が低減する一方、糖尿病では逆にハザード比の上昇傾向がみられていた。この傾向は禁煙の効果を示した研究と似通った傾向を示しており、糖尿病については糖尿病罹病期間と循環器疾患死亡との関連のアナロジーから考えても納得がいく結果といえる。(2)集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討では、時間依存性 ROC という手法を用いて、男女別・疾患別に検討を行った。その結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、ほぼ良好な AUC の値が期間の長短によらず観察された。今回の検討はモデルを構築したデータベースと、その検証に使用したデータベースが同一（内部検証）であるため、比較的 AUC の値が大きくなったと思われる。今後、外部検証データによる、外部妥当性の検証ならびに予測能評価が必要になるとと思われる。(3)経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の統合解析では、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きにスポットをあて、その傾きとアウトカムとの関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出したハザード比をメタアナリシスの手法により集積・統合した。その結果、血圧、コレステロール、HbA1c の各検査指標と循環器疾患発症・死亡との関連で有意なものはな

かった。その原因として5年間の変化が小さくハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題があると考えられた。今回の詳細解析を貫徹することにより、地域における中長期的予測の可能性についての詳細な情報を得ることができた。今後の本検討チームによる更なるデータ解析の展開が期待される。

### **(3) 今後の健康づくり運動（健康日本 21）の目標設定や評価指標の開発**

国民全体の危険因子の変化が疾患死亡に与える影響を循環器疾患、脳卒中、CHD 死亡数で検討した結果、収縮期血圧については、集団平均値の低下に比例して循環器疾患、脳卒中、CHD の死亡者数が減少することが明瞭に示された。本シミュレーションモデルは年齢階級別に計算することに特徴があり、収縮期血圧の低下にとまなう年齢階級別のインパクトを比較することも可能である。今回の結果をみると、脳卒中死亡では同じ集団血圧値の低下でも、50 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった。CHD 死亡では脳卒中死亡ほど明瞭でないものの、同レベルの集団血圧値の低下では、50 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった。壮年期における収縮期血圧の循環器疾患死亡へのハザード比は老年期のそれに比べて高いことが、EPOCH-JAPAN の研究成果から知られており、そのことが本シミュレーションモデルの結果に反映されていると思われる。血清総コレステロールを対象として、国民全体の血清コレステロール値の変化が疾患死亡に及ぼす影響をシミュレーションにより定量化した。血清総コレステロールとの強い関連がある CHD をアウトカムとした研究を実施した結果、収縮期血圧の場合と同様、女性では、50-69 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった。それに反して男性では明瞭な傾向が示されなかった。今回示した EPOCH-JAPAN 循環器データベース

を用いたシミュレーションモデルにより、危険因子の状況改善の影響を疾患死亡数の削減という形で示すことができた。この定量的な評価が可能としたシミュレーションモデルの活用範囲は広いことから、今後の循環器疾患予防を推進するツールとして期待される。

### **E. 結論**

高血圧や脂質異常症、糖尿病などの循環器疾患危険因子の経時的変動の影響や予測可能な年数などを検討し、循環器疾患の生涯にわたるリスクへの影響を定量化とより精緻な予測可能なツールを開発することを目的とした研究の結果として、個人の経時的なリスク因子によるリスク評価を実施し、単年度のみ用いる従来のリスク評価に対する優位性を示した。集団レベルのリスク因子情報の利活用による中長期的予測の可能性についてはその特徴と可能性を検討した。最後に今後の健康づくり運動（健康日本 21）の目標設定や評価指標の開発については、最新の EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いたシミュレーションモデルの構築と実際の予測を実現した。

### **F. 健康危機情報**

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を示した。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さん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のみ示した。

(発表論文)

1. Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo

- T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-Japan) Research Group. Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021753.
2. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res.* 2020;43:1437-1444.
  3. Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:816-825.
  4. 大庭真梨, 鈴木智子, 村上義孝. EPOCH-JAPAN 研究グループ. 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法. *日循協誌* 2022;57:35-41.
1. 村上義孝. 動脈硬化のリスク軽減は健康寿命の延伸に貢献したか? 動脈硬化危険因子の平均寿命・健康寿命への影響. 第 52 回日本動脈硬化学会学術総会、Web 開催、2020.
  2. Murakami Y, Asayama K, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Okamura T, Miura K,7, and Ueshima H on behalf of the EPOCH-JAPAN study investigators. Validation of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in Japan: EPOCH-JAPAN. *The World Congress of Epidemiology 2021.* Melbourne 2021.
  3. Murakami Y. Individual participant data meta-analysis of cohort studies on cardiovascular diseases in Japan: EPOCH-JAPAN. *The 19th International Symposium on Atherosclerosis,* Kyoto 2021.
- 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

(学会発表)

個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発

|       |       |                                    |
|-------|-------|------------------------------------|
| 研究代表者 | 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 | 大久保孝義 | 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授               |
| 研究分担者 | 三浦克之  | 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門 教授       |
| 研究分担者 | 丹野高三  | 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授             |
| 研究分担者 | 坂田清美  | 岩手県予防医学協会 予防医学部長                   |
| 研究分担者 | 石川鎮清  | 自治医科大学情報センター 教授                    |
| 研究分担者 | 岡村智教  | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 教授             |
| 研究分担者 | 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          |
| 研究分担者 | 村木功   | 大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学 助教             |
| 研究分担者 | 磯博康   | 国立国際医療研究センターグローバルヘルス政策研究センター センター長 |
| 研究分担者 | 大西浩文  | 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授                |
| 研究分担者 | 櫻井勝   | 金沢医科大学医学部衛生学 特任教授                  |
| 研究分担者 | 立川佳美  | 放射線影響研究所臨床研究部 副部長                  |
| 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                |
| 研究分担者 | 八谷 寛  | 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野 教授   |
| 研究分担者 | 玉腰暁子  | 北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室 教授      |
| 研究分担者 | 小久保喜弘 | 国立循環器病研究センター健診部 特任部長               |
| 研究分担者 | 宮本恵宏  | 国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター センター長  |
| 研究分担者 | 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      |
| 研究分担者 | 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 副所長        |
| 研究分担者 | 中山健夫  | 京都大学大学院医学研究科健康情報学 教授               |
| 研究協力者 | 入江ふじこ | 茨城県土浦保健所 所長                        |
| 研究協力者 | 西連地利己 | 獨協医科大学看護学部看護医科学（基礎）領域 教授           |
| 研究協力者 | 鈴木智子  | 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野               |
| 研究協力者 | 竹内由則  | 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 講師            |
| 研究協力者 | 大庭真梨  | 国立精神・神経医療研究センター情報管理・解析部 生物統計解析室室長  |

#### 研究要旨

EPOCH-JAPAN参加のコホート研究データを用い、個人の経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響の網羅的な検討として、各コホートのもつ背景などを吟味し統合解析の枠組みの再構成を行い、メタアナリシス（フォレストプロット）を実施した。その結果、経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いが観察され、特に収縮期血圧とHbA1cで5年平均値と単年値のハザード比の違いが顕著であった。従来から単年値を用いたハザード比に対し平均への回帰の影響が指摘されており、今後のPersonal Health Recordsによる



疾患リスクの評価では、経時データを用いた要約指標を活用する、重要な根拠が示された。

## A. 研究目的

経時的リスク因子が、循環器疾患の発生に如何なる影響を与えるかについては定説がなく、現在欧米を中心に精力的な報告がなされている状況である。今回、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響について、共同研究計画書を立案したもとの検討した。

## B. 研究方法

「A. 研究目的」で示したテーマを進めるにあたり、昨年度の経験をふまえ、各グループでの研究テーマの論点整理をさらに進め、本年度の解析の計画立案を実施した。この解析計画に基づいて、各コホートにおいて解析を実施し、結果を集積・統合することで、統合解析の実施可能性について検討した。以下にその詳細を記す。

### (1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

本年度の研究テーマの詳細について班会議で議論を行い、血圧、脂質、糖尿病について研究テーマの計画を立てた。また各コホートで実際にデータ解析を行う実務担当者に Zoom 上で集合してもらい、解析内容の詳細に関する討議を行い、付録に示す「エビデンス班経時データ解析の解析計画書」を作成した。

### (2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

上記(1)で構成した3グループ（血圧、脂質、糖尿病）の解析内容を統合した研究計画に基づきデータ解析を実施した。データ解析を実施する際、使用する統計手法の解説およびデータ整備・解析プログラムについて、昨年度に引き続きミーティングおよび e-mail によるサポートを事務局により実施した。各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法を用い、中央事務局が統合した。

### (倫理面への配慮)

本研究ではデータを用いないため、個人情報保護に関連する問題は生じない。「人を対象とする生命科学・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・東邦大学、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) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

班会議および実務担当者ミーティングの結果、本年度は 1)血圧・脂質・糖尿病で解析に用いるデータを同一、2)調整変数、解析方法など可能な限り統一、3)全体の解析量は増やすが、解析負担を減らす方針をとることとし、全体の作業効率を上げることとした。個別コホートでの解析結果は東邦大学の中央事務局に送付され、フォレストプロットにより統合した。

## (2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

表1に各コホートの基本属性を男女別に、表2に各コホートの疾患別イベント数を男女・高血圧治療の有無別に示した。コホートID 5とID 17は職域コホートであり、ベースライン調査時の平均年齢は50歳前後と若かったが、他コホートでは平均年齢は60歳を超えていた。本解析の対象者数は83,673人（男性31,359人、女性52,314人）であった。イベント数は男性でCVD：620、CHD：269、脳卒中全体：356、脳梗塞：223、脳出血：85、女性でCVD：527、CHD：134、全脳卒中：343、脳梗塞：163、脳出血：72であった。

図1-1に各コホートにおける収縮期血圧10mmHg上昇あたりハザード比のフォレストプロットについて、曝露要因を5年間の平均値とした場合と、単年値（ベースライン値）とした場合の2つを示した。図1-1で男性の高血圧治療なしの集団の結果であり、左に5年間の平均値、右に単年値の収縮期血圧を要因としたハザード比が4疾患別（CVD、CHD、脳梗塞、脳出血）に示されている。フォレストプロットからみた全体的な傾向として、各コホートのハザード比の値は5年平均値、単年値ともに1より大きく、統合ハザード比が算出する条件を満たすこと、5年平均値の統合ハザード比と単年値の統合ハザード比を比較すると、5年平均値の方が大きい値を示していることが分かる。各検査値のフォレストプロットの結果については、図1に収縮期血圧、図2に拡張期血圧、図3に総コレステロール、図4にNon-HDL、図5にHbA1cをまとめた。

図1に示すようなフォレストプロットによる検討結果をまとめたものを表1に示す。

収縮期血圧を対象に、経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比（収縮期血圧10mmHg上昇あたり）を性・疾患別にまとめた。高血圧治療なしの集団では、単年値のハザード比に比べ5年平均値のハザード比は全て高い傾向を示した。また5年間の中の最大値を用いたハザード比の値は5年平均のハザード比により近い傾向を示した。高血圧治療ありの集団では治療なしの集団ほど顕著な傾向はみられなかった。

図2-1に収縮期・男性の高血圧治療なしを対象としたときの、各コホートの5年平均値および単年値のハザード比の相関をプロットした図を示した。赤丸は統合ハザード比を、赤線は2つのハザード比が一致線を示した。イベント数が少ない脳出血以外の4疾患（CVD、CHD、脳卒中全体、脳梗塞）で、統合ハザード比が示す傾向と同様、5年平均値のハザード比の方が単年値より大きい傾向を示した。

表3に収縮期血圧の5年平均とバラツキ（SD）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を性・疾患別にまとめた。5年平均にバラツキの要約指標を加えたことにより、一部の疾患でバラツキの指標で有意な傾向が確認された。特に治療あり群では有意な傾向がみられる疾患が数多く存在した。

表4に総コレステロールを対象に経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比（総コレステロール1mg/dl上昇あたり）を性・疾患別にまとめた。治療なしの集団をみると、単年値におけるハザード比に比べ5年平均値のハザード比は若干高い傾向を示した。

表5にHbA1cに関する経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾

患発生・死亡との関連を示すハザード比(HbA1c1%上昇あたり)を、性・疾患別にまとめた。糖尿病治療なし・ありの両集団では単年値におけるハザード比に比べ5年平均値のハザード比は全て高い傾向を示した。

#### D. 考察

経時的リスク因子が循環器疾患死亡・発症に及ぼす影響について、EPOCH-JAPANのコホート研究データを用い、統一された研究計画のもとで検討した。その結果、経時データの要約指標(5年平均・5年最大値)と単年測定値のハザード比の違いが観察され、特に収縮期血圧とHbA1cで5年平均値と単年値のハザード比の違いが顕著であった。

今回の検討の結果、収縮期血圧では、薬剤治療なしのグループで、5年平均や5年最大値等、要約指標を用いたハザード比の方が、単年値を用いたハザード比よりも高い値を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。収縮期血圧と循環器疾患死亡・発症との関連を検討する疫学研究では、古くから「平均への回帰」の影響、つまり単年値(ベースライン値)によるハザード比は「本来の血圧値」から算出されたハザード比よりも低い値を示すことが指摘されてきた。「平均への回帰」を回避する方法として、測定値の複数回測定による検討があるが、今回の収縮期血圧の5年平均値を用いる検討はそれに対応している。本年度の検討により、この「平均への回帰」の影響の可能性が、大規模統合データで実証できた意義は大きいといえる。

上記のように薬剤治療なしのグループでみられた「平均への回帰」の影響であるが、薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるためか、顕著な傾向は収縮期血圧では見られなかった。ただHbA1cを用いた

男性の検討においては、薬剤治療ありのグループでも、5年平均値のハザード比が単年値のそれより大きい傾向がみられたことから、疾患に対する薬剤治療の影響が、検査値や疾患によって異なることがデータによって示された。

今回ばらつきを示す指標である標準偏差(SD)の影響について、収縮期血圧について5年平均値とともに統計モデルに入れた検討を実施した。その結果、SDのハザード比は治療なしのグループの収縮期血圧ではいくつかのカテゴリで有意なリスクであった一方、治療ありのグループではほぼ全てのカテゴリで有意であった。収縮期血圧の変動の測定には経時的曝露の測定は必要であることから、循環器疾患リスクの予測として経時データが有用性を示した一つの例といえる。今後のPersonal Health Recordsによる疾患リスクに注目が集まる中、測定値変動の大小が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響の検討は重要なポイントである。今回の一連の検討により、経時データを用いた要約指標の活用が重要であることを示す有力な根拠が示されたといえる。

#### E. 結論

収縮期血圧やHbA1cにおいて5年平均や最大値を用いたハザード比の方が、従来の疫学研究で用いられる単年値によるハザード比より大きな値を示した。従来から単年値を用いたハザード比に対し平均への回帰の影響が指摘されており、今後のPersonal Health Recordsによる疾患リスクの評価では、経時データを用いた要約指標を活用する、重要な根拠が示されたといえる。

#### F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

大庭真梨, 鈴木智子, 村上義孝. EPOCH-JAPAN 研究グループ. 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法. 日循協誌 2022;57:35-41.

### 2. 学会発表

Murakami Y, Asayama K, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Okamura T, Miura K,7, and Ueshima H on behalf of the EPOCH-JAPAN study investigators. Validation of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in Japan: EPOCH-JAPAN. The World Congress of Epidemiology 2021. Melbourne 2021.

Murakami Y. Individual participant data meta-analysis of cohort studies on cardiovascular diseases in Japan: EPOCH-JAPAN. The 19th International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto 2021.

## 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

エビデンス班経時データ解析の解析計画書

1. 研究目的

従来の疫学研究では、一時点の曝露の測定値を用いて曝露と疾患発生との関連を検討している。この一時点の曝露を頻回測定に拡張することによって、曝露・疾患発生との関連がどう変化するかを検討する。この検討により、曝露の頻回測定の有用性に関する知見を得ることを目的とする。

2. 方法

以降にその詳細を示すが、対象とする検査項目の頻回測定値からいくつか指標を作成し、指標とアウトカムの関連を示すハザード比を調整要因で調整して算出するのが、解析の骨子である。

3. 対象とする検査項目

血圧、脂質、糖尿病を大まかな検討対象としており、対象とする検査項目は、血圧では収縮期血圧、拡張期血圧、脂質では総コレステロール、non-HDL コレステロール、糖尿病では HbA1c とする。

4. アウトカム

アウトカムとして使用する疾患は CVD, CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の 5 つとし、エンドポイントは発症（発症がない場合は死亡）とする。なお疾患定義の詳細は各コホートでふだん使用しているものとする。

5. データセット

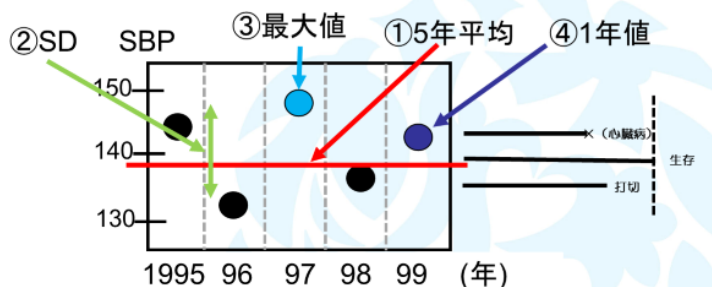
解析に使用するデータセットは血圧・脂質・糖尿病で共通のデータセットを用いることを原則とする（項目の測定期間が異なる等の理由で、共通データセット利用が難しい場合は事務局にご連絡ください）。追跡期間の下限・上限はない。

6. 経時データ解析で使用する指標

解析で使用する指標として、曝露 Window 内の検査値の 5 年間の平均値(以下①5年平均)と標準偏差 (以下②SD)、③最大値、そして Window 内の最終年の検査値(以下④単年)の 4 つを取り扱う。

なお、①5年平均、②SD、③最大値、④一年値の作成に際しては、5年間の window 期間の中で 3 回以上の測定があった対象者に限定（隔年測定の場合は 6 年間で 2 回以上に限定）して、解析を実施する。

## 解析で使用する指標



0

東邦大学

### 7. 使用する統計モデルと投入する項目

6.の指標を用い、以下の4つの統計モデルを作成し検討する。使用する統計モデルはCox回帰モデルとする。

モデル1：④単年＋調整変数

モデル2：①5年平均＋調整変数

モデル3：①5年平均＋②SD＋調整変数

モデル4：③最大値＋調整変数

上記の統計モデルに関し、「3. 対象とする検査項目」(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDLコレステロール、HbA1c)ごとに、使用する統計モデルについて○をつけた表を以下に示す。

|      | 血圧  |     | 脂質       |         | 糖尿病   |
|------|-----|-----|----------|---------|-------|
|      | SBP | DBP | 総コレステロール | non-HDL | HbA1c |
| モデル1 | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
| モデル2 | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
| モデル3 | ○   | ○   | ○        | ○       | ×     |
| モデル4 | ○   | ○   | -        | -       | -     |

本研究の目的である曝露の頻回測定の有用性に関しては、上記のモデル同士の比較により、以下の3つのテーマに対応することができる。

テーマ1： 5年平均と単年の比較：モデル1 vs モデル2

テーマ2： 最大値と単年の比較：モデル1 vs モデル4

テーマ3： SDの有用性の検討：モデル2 vs モデル3

### 8. 層別因子

経時データ解析は、男女別・治療の有無別の組み合わせ(男性・治療あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4層に分け解析を行う。

なお治療の有無の定義は、5年間のwindow内、単年の各々について以下に示す。

5年間の window 内の治療の有無は、5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとし、  
その他は治療なしとする。  
単年における治療の有無については、当該年(window 内の最終年)に治療ありと回答したものを治療ありとし、  
その他は治療なしとする。

## 9. 調整変数

検査値（収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDL コレステロール、HbA1c）ごとに調整項目を決め統計モデルに投入、解析を実施する。検査値ごとに調整変数の詳細を記す。

なお、糖尿病あり・なし、高血圧あり・なしは、以下のように定義する。

**高血圧ありは、収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 90 mmHg 以上、または服薬ありとし、**  
**それ以外を高血圧なしとする。**  
**糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖(8時間以上)126 mg/dL 以上、または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とし、それ以外を糖尿病なしとする。**

### 9.1 収縮期血圧

測定単位を 10 mmHg とした収縮期血圧を曝露要因とし、調整要因（測定単位）を総コレステロール (1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1 歳)、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒（非飲酒、禁酒、現在飲酒）、脳心血管疾患既往とする。

### 9.2 拡張期血圧

測定単位を 10 mmHg とした拡張期血圧を曝露要因とし、調整要因（測定単位）を総コレステロール (1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1 歳)、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒（非飲酒、禁酒、現在飲酒）、脳心血管疾患既往とする。

### 9.3 総コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした総コレステロールを曝露要因とし、調整要因（測定単位）を糖尿病あり・なし、年齢(1 歳)、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒（非飲酒、禁酒、現在飲酒）、高血圧あり・なしとする。

### 9.4 Non-HDL コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした Non-HDL コレステロールを曝露要因とし、調整要因（測定単位）を糖尿病あり・なし、年齢(1 歳)、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒（非飲酒、禁酒、現在飲酒）、高血圧あり・なしとする。

### 9.5 HbA1c

測定単位を 1%とした HbA1c を曝露要因とし、調整要因（測定単位）を総コレステロール(1mg/dL)、年齢(1 歳)、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、eGFR、高血圧あり・なしとする。  
上記のことをまとめた表を以下に示した。

表 各解析グループに対する層別因子および調整項目の一覧

| 解析グループ<br>変数 |            |                      | 血圧  |     | 脂質       |         | 糖尿病   |
|--------------|------------|----------------------|-----|-----|----------|---------|-------|
|              |            |                      | SBP | DBP | 総コレステロール | Non-HDL | HbA1c |
| 層別因子         | 性別         | 男・女                  | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | 治療（服薬含）*1  | あり・なし                | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
| 調整項目*2       | 収縮期血圧(SBP) | 10 mmHg /1 mmHg *5   | 曝露  | —   | —        | —       | —     |
|              | 拡張期血圧(DBP) | 10 mmHg /1 mmHg *5   | —   | 曝露  | —        | —       | —     |
|              | 総コレステロール   | 10 mg/dL /1 mg/dL *6 | ○   | ○   | 曝露       | —       | ○     |
|              | Non-HDL    | 10 mg/dL /1 mg/dL *6 | —   | —   | —        | 曝露      | —     |
|              | HbA1c *7   | 1%                   | —   | —   | —        | —       | 曝露    |
|              | 糖尿病 *7,*8  | あり・なし                | ○   | ○   | ○        | ○       | —     |
|              | 年齢         | 1歳                   | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | 喫煙*4       | 非喫煙・禁煙・喫煙            | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | BMI        |                      | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | 飲酒*4       | 非飲酒、禁酒、飲酒            | ○   | ○   | ○        | ○       |       |
|              | 脳心血管疾患既往   | あり・なし                | ○   | ○   |          |         |       |
|              | eGFR       |                      |     |     |          |         | ○     |
|              | 高血圧*3      | あり・なし                | —   | —   | ○        | ○       | ○     |

表脚注：

\*1：5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとする。そのほかは治療なしとする。

\*2：調整項目については、曝露 Window 最終年の値を用いる。

\*3：高血圧は SBP、DBP、降圧剤の服薬で定義；SBP140 mmHg 以上かつ/または DBP90 mmHg 以上、または服薬あり、とする。

\*4：提示した以外のコホート独自のカテゴリでも可とする。なお**喫煙、飲酒の項目で欠測がある場合、非喫煙、非飲酒で処理する。**

\*5：収縮期血圧、拡張期血圧の単位は、曝露のときは 10mmHg, 調整変数のときは 1mmHg を用いる。

\*6：総コレステロール、non-HDL コレステロールの単位は、曝露では 10 mg/dL, 調整変数では 1 mg/dL を用いる。

\*7：曝露の検討では HbA1c を、調整変数では糖尿病の有無を用いる。

\*8：糖尿病の有無は随時・空腹(8時間以上)血糖値、HbA1c、服薬治療で定義する。糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖 126 mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とする。

## 10. 提出資料・情報

メタアナリシスを実施し報告書をまとめるにあたり、各コホートで解析を行い下記の情報をご提供いただきたい。なお付表（およびファイル）で示された表は提供いただきたいデータのイメージを具体的に示したものであり、**提出物は昨年度と同様、SAS Output Dataset** でもかまわない。提供資料は次ページの表に示す通りであり**これらの表について男女別・治療の有無別(男性・治療あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4パターンを作成・提出する。**



表1：基本属性

表2：イベント数

表3：対数ハザード比 ( $\beta$ )：モデル1の場合

表4：対数ハザード比 ( $\beta$ )：モデル2の場合

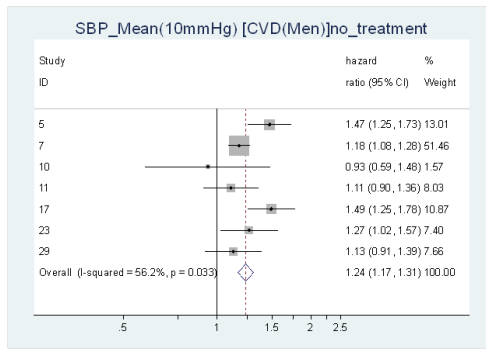
表5：対数ハザード比 ( $\beta$ )：モデル3の場合

表6：対数ハザード比 ( $\beta$ )：モデル4の場合

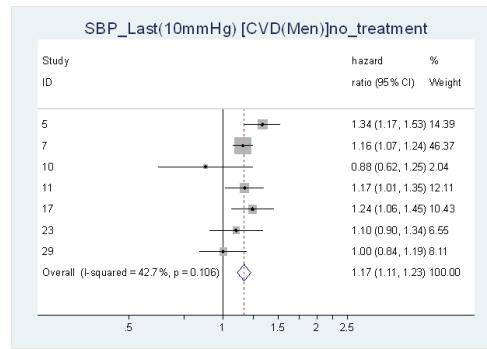
#### 11. 提出期限

2021年11月19日（金）を提出期限とする。

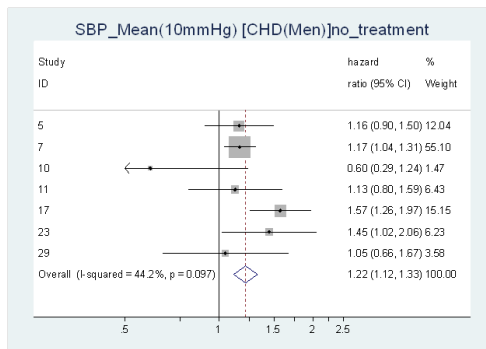
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



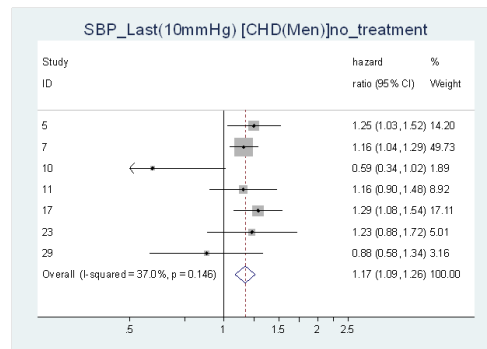
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・単年）



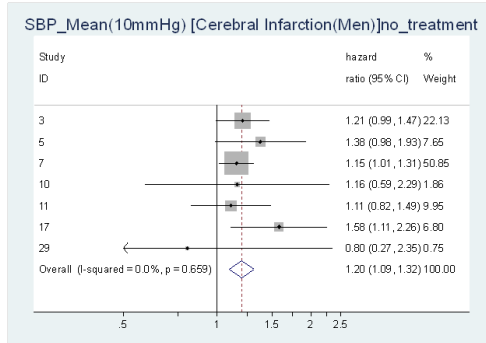
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



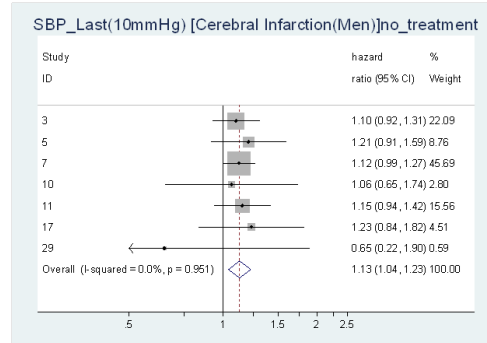
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・単年）



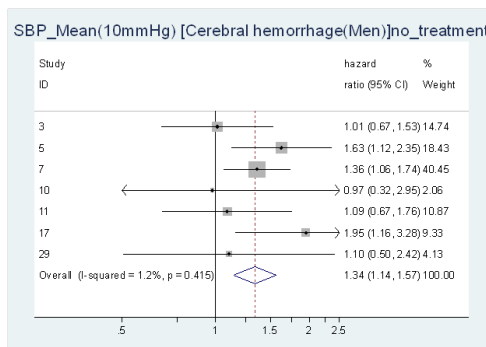
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・単年）

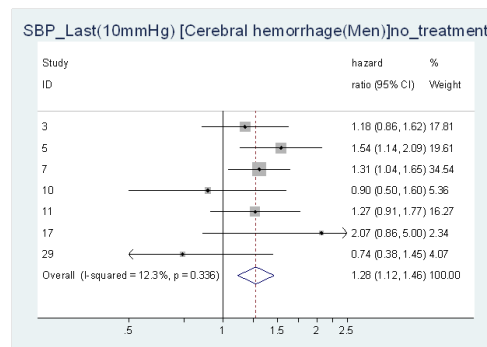
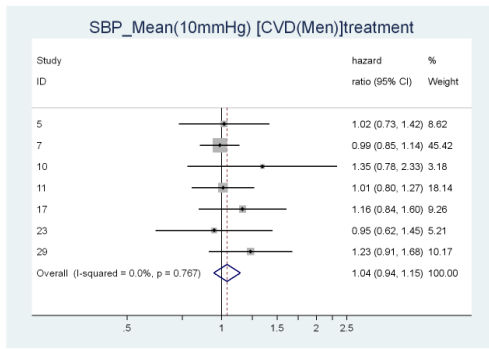
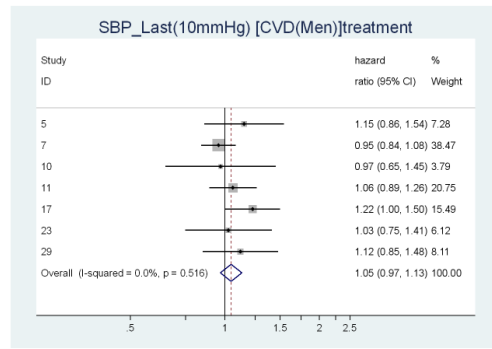


図 1-1 収縮期血圧のハザード比（男性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

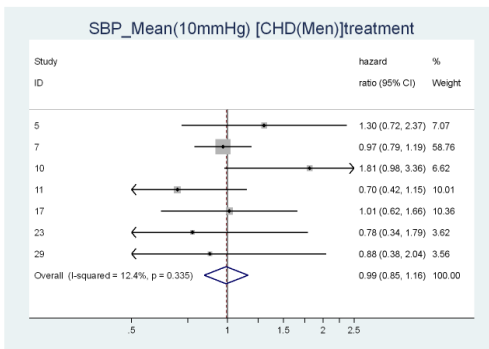
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



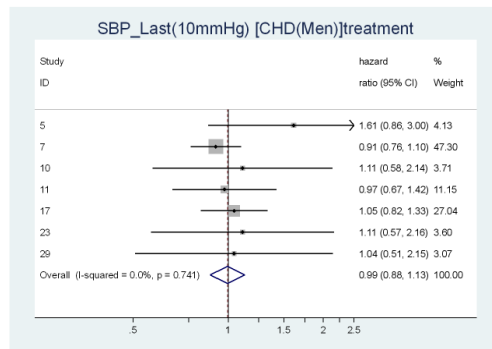
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・単年）



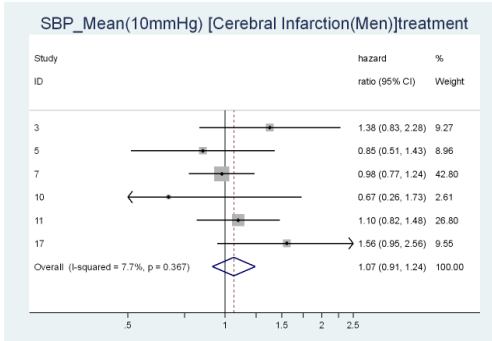
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



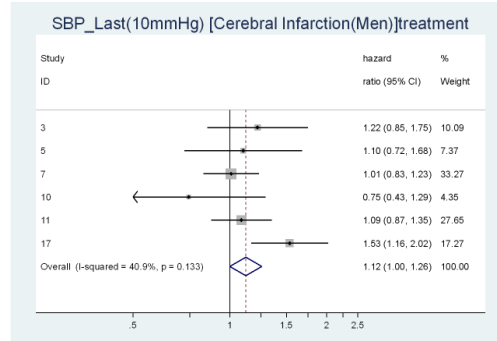
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・単年）



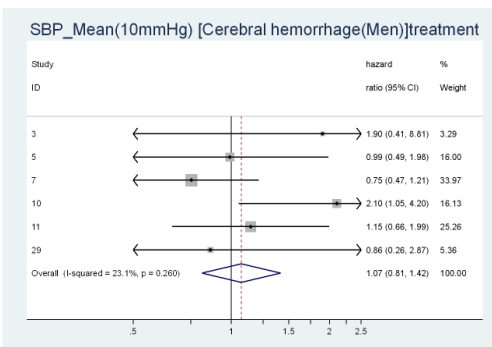
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・単年）

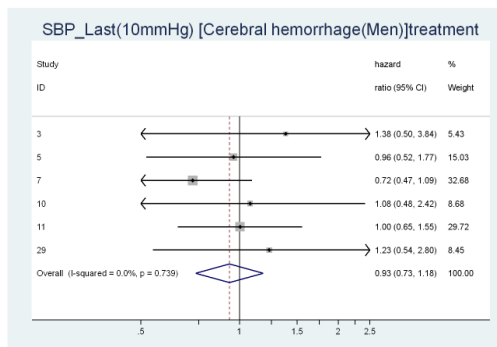
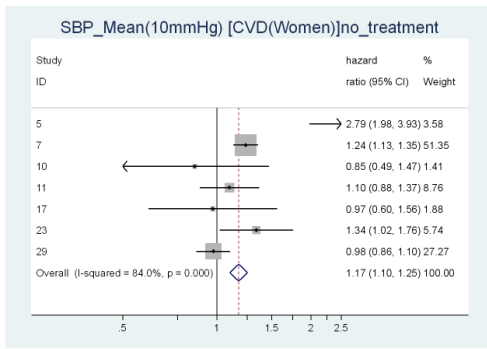
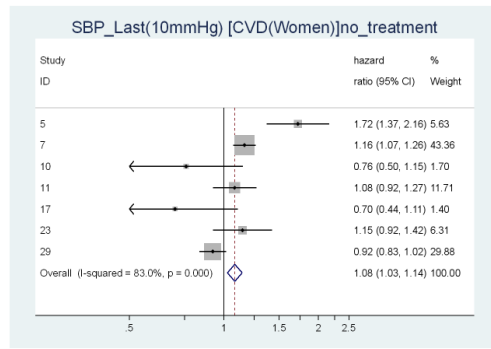


図 1-2 収縮期血圧のハザード比（男性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

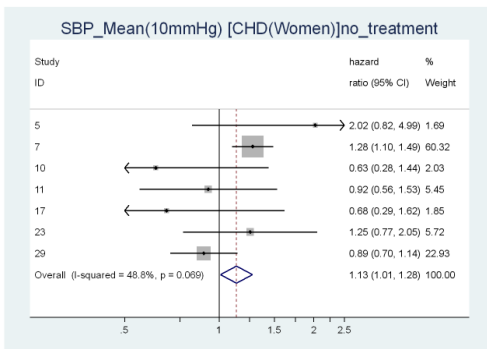
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



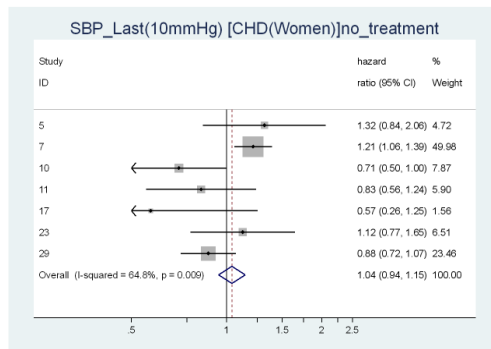
CVD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



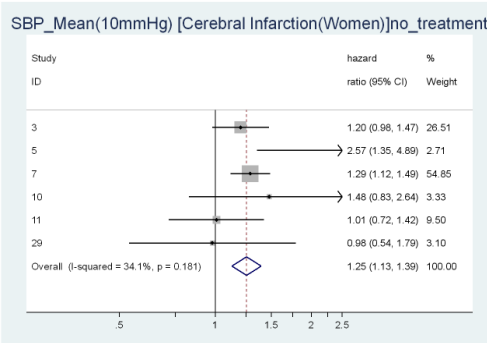
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



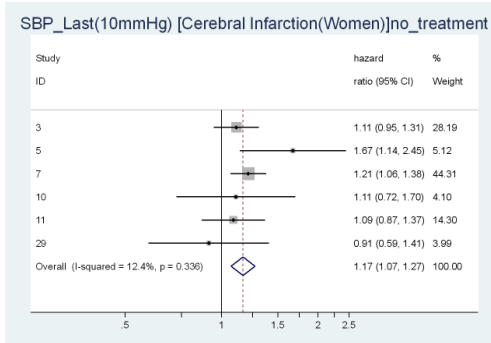
CHD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



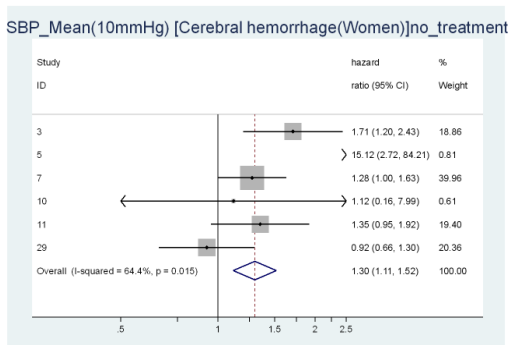
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・単年）

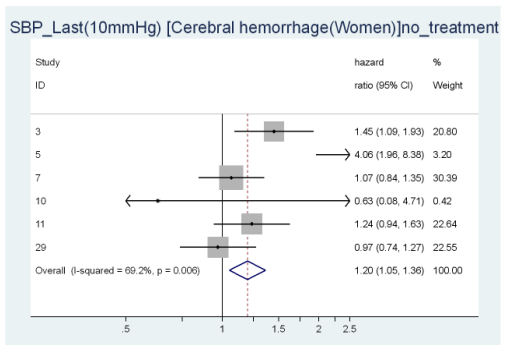
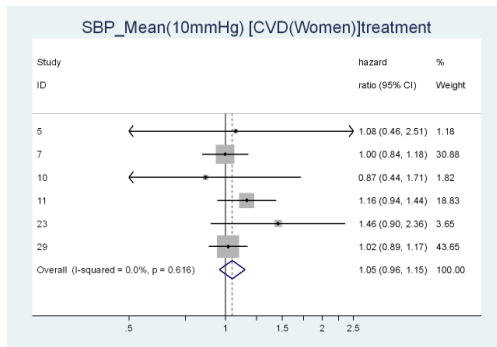
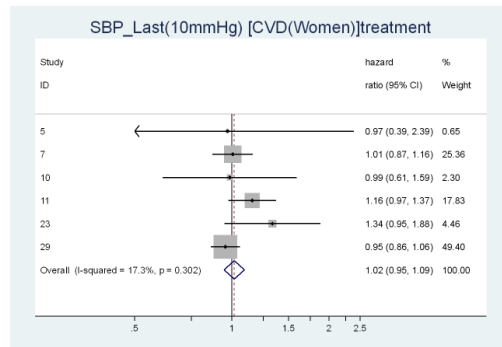


図 1-3 収縮期血圧のハザード比（女性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

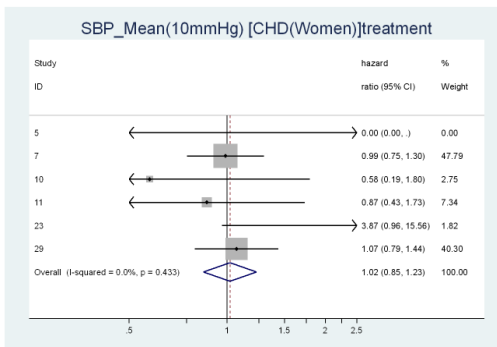
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



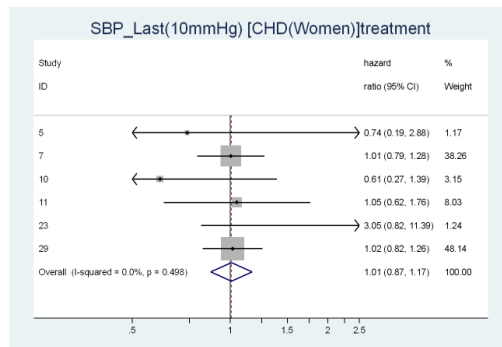
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・単年）



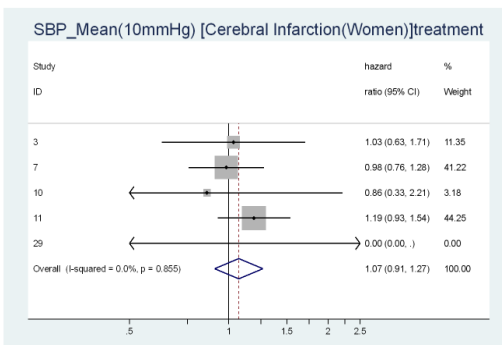
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



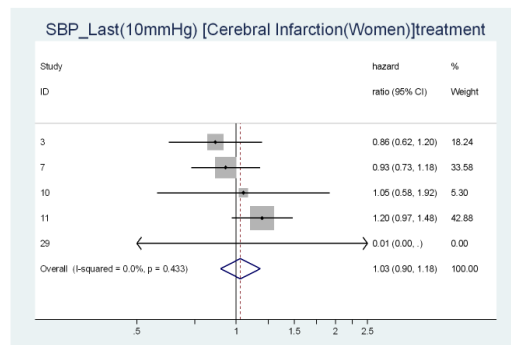
CHD 発症・死亡（女性・治療あり・単年）



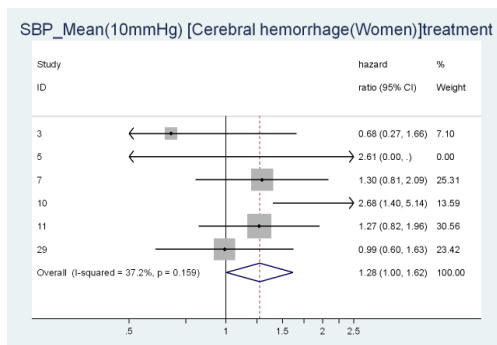
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・単年）

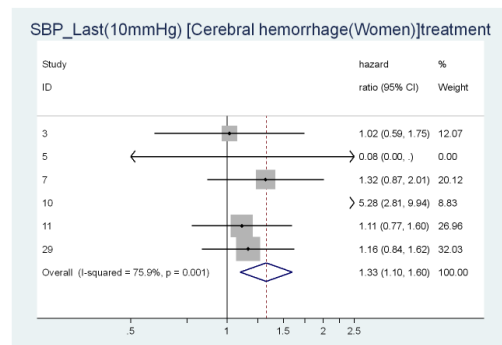
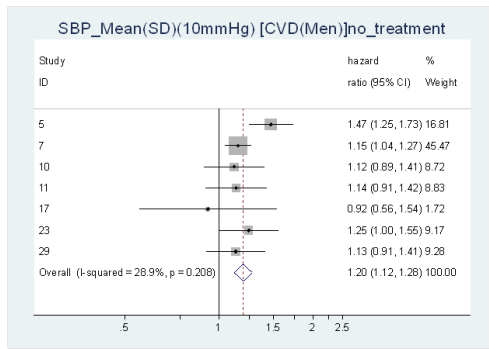
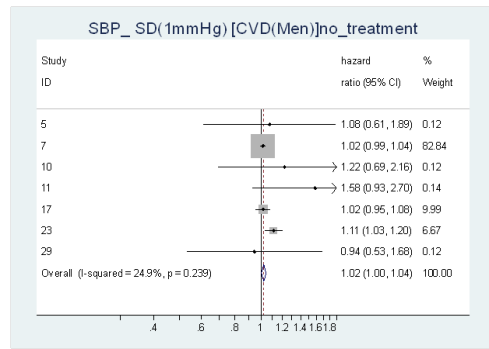


図 1-4 収縮期血圧のハザード比（女性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

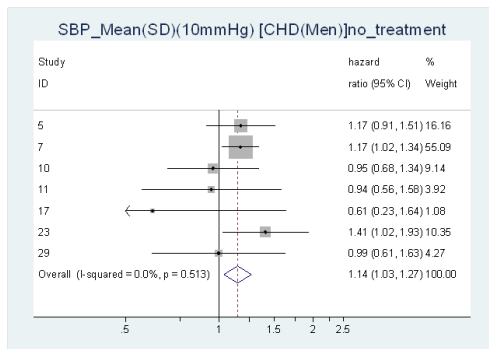
CVD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



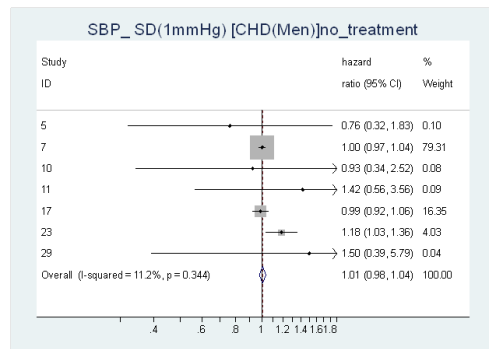
CVD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



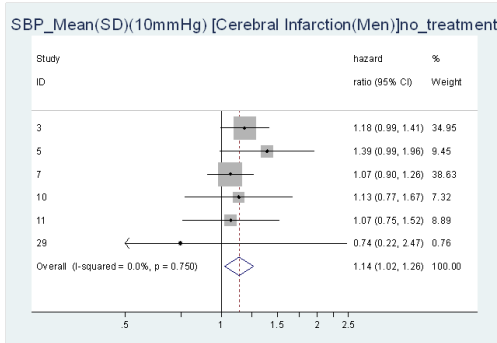
CHD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



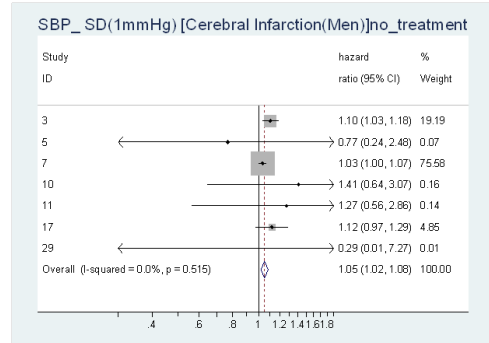
CHD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



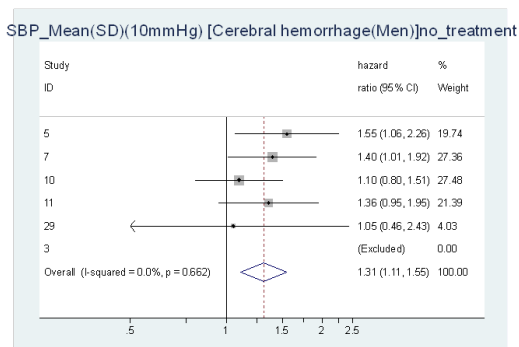
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・SD）

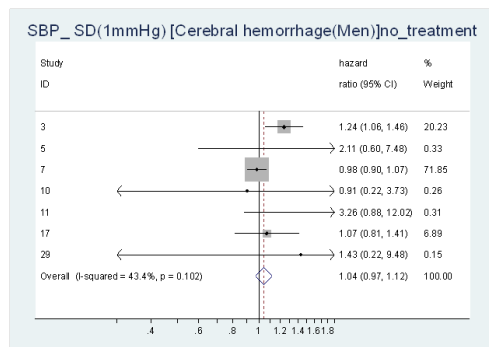
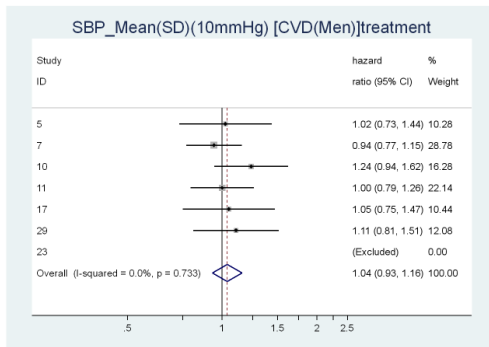
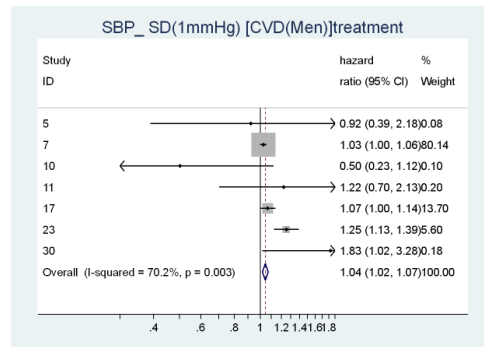


図 1-5 収縮期血圧のハザード比（男性治療なし・平均/SD）（コホート 29（死亡）以外は発症）

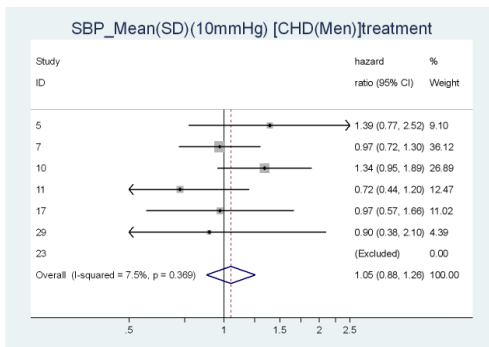
CVD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



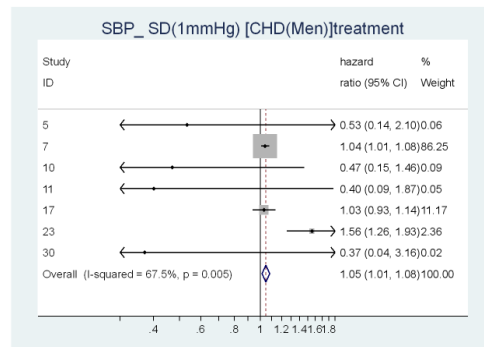
CVD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



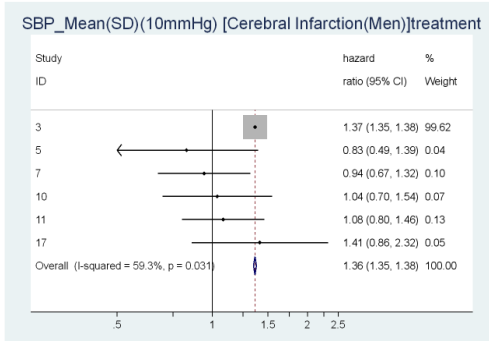
CHD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



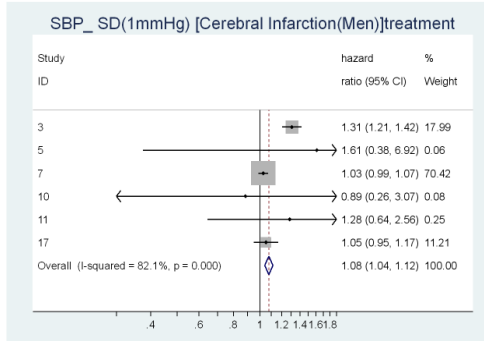
CHD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



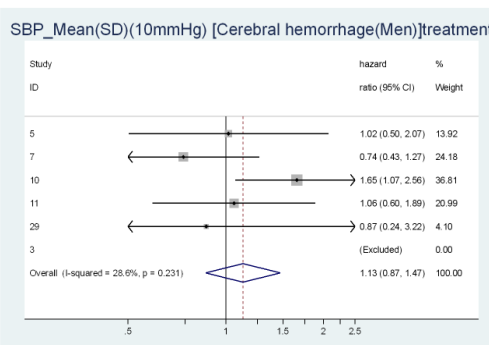
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・SD）

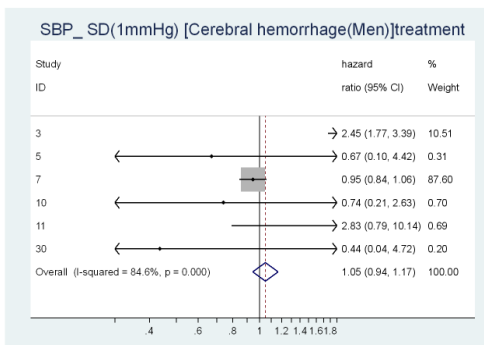
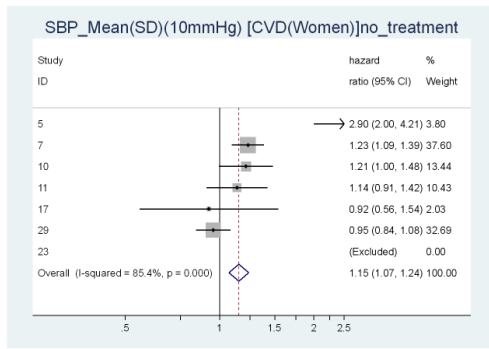
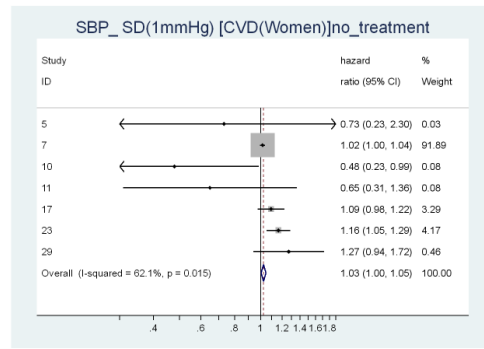


図 1-6 収縮期血圧のハザード比（男性治療あり・平均/SD）（コホート 29（死亡）以外は発症）

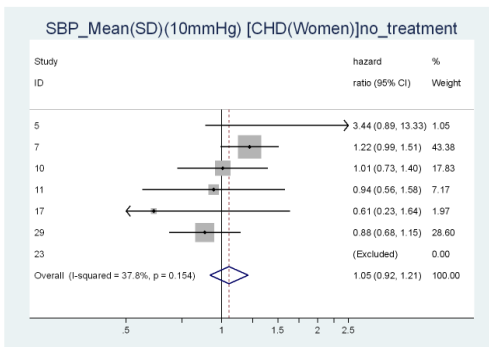
CVD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



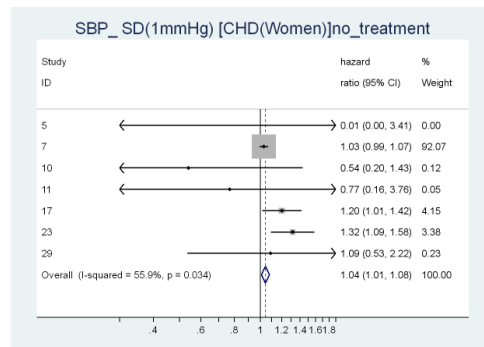
CVD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



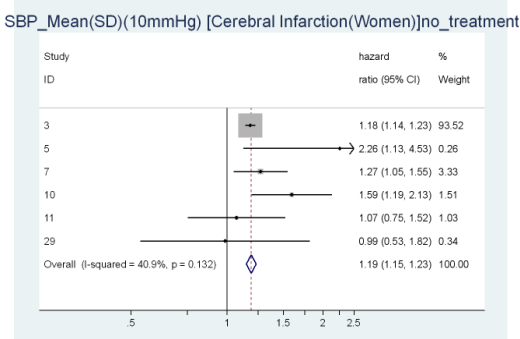
CHD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



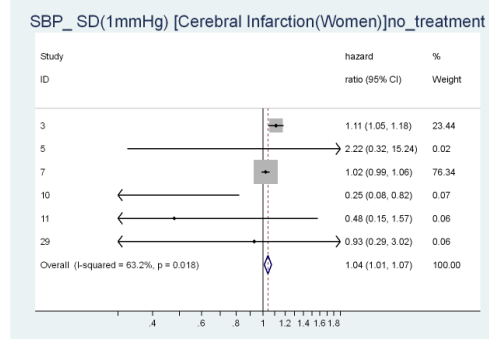
CHD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



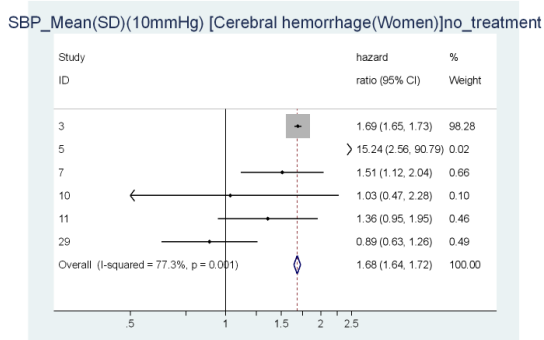
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性医療なし・SD）

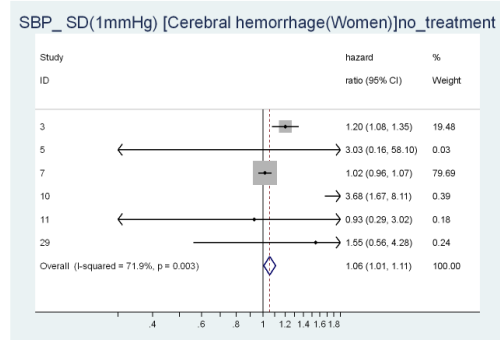
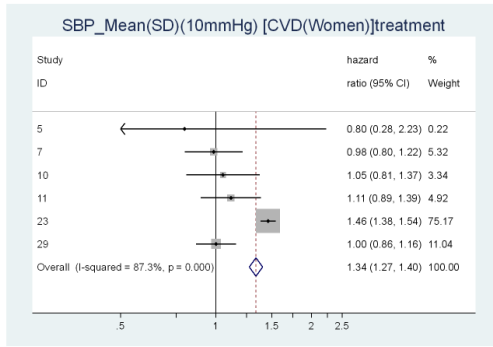


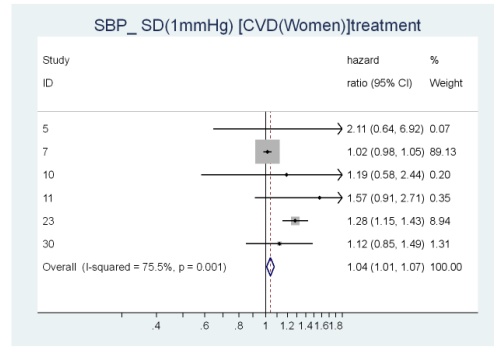
図 1-7 収縮期血圧のハザード比（女性治療なし・平均/SD）（コホート 29（死亡）以外は発症）



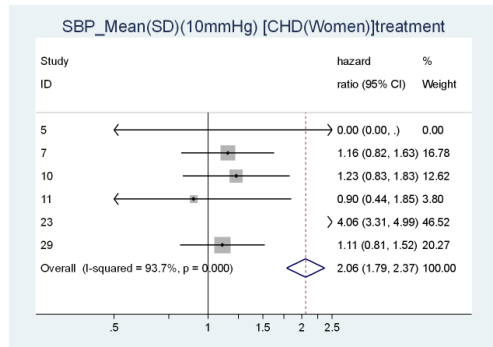
CVD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



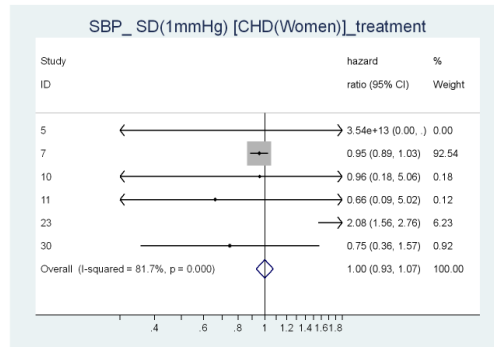
CVD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



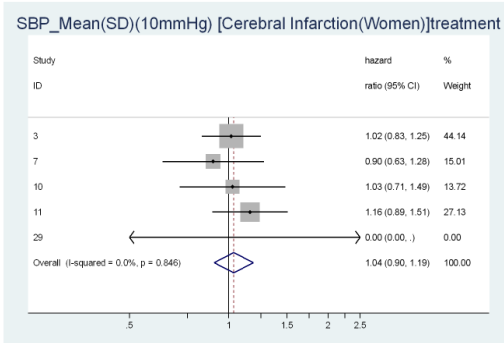
CHD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



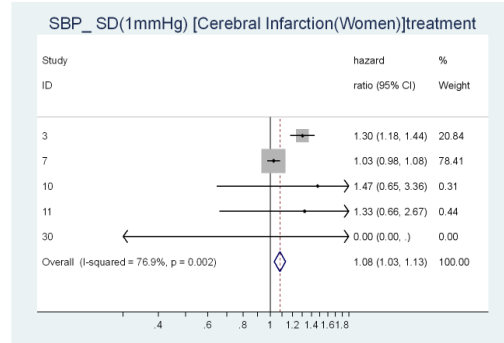
CHD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



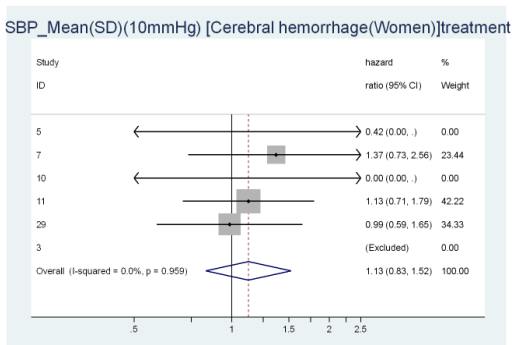
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・SD）

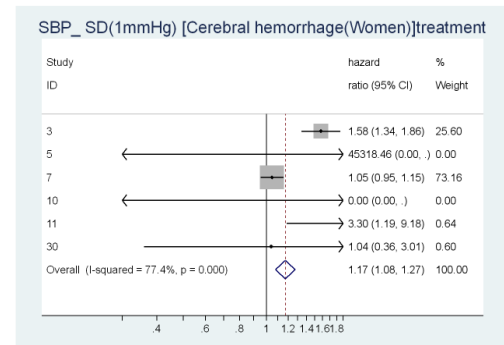
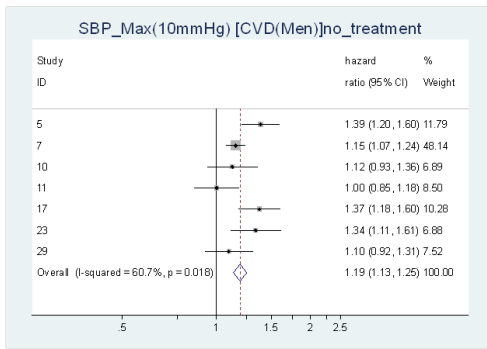
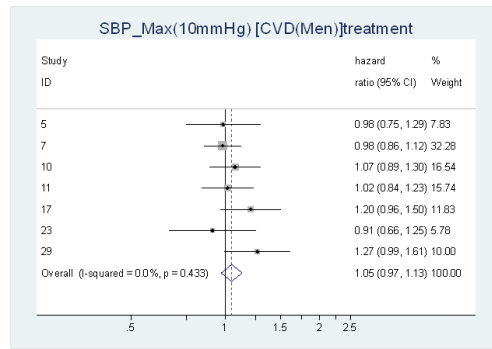


図 1-8 収縮期血圧のハザード比（女性治療あり・平均/SD）（コホート 29（死亡）以外は発症）

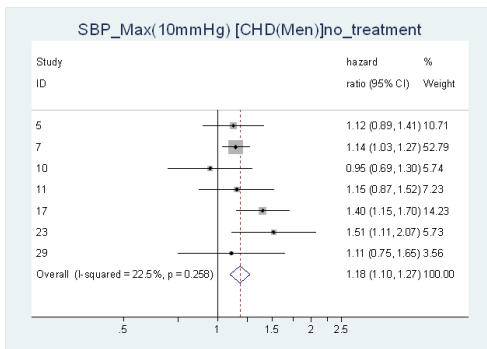
CVD 発症・死亡（男性治療なし・最大値）



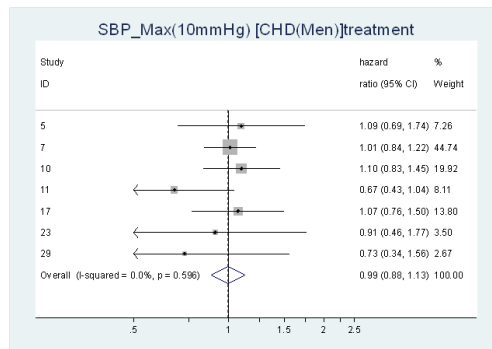
CVD 発症・死亡（男性治療あり・最大値）



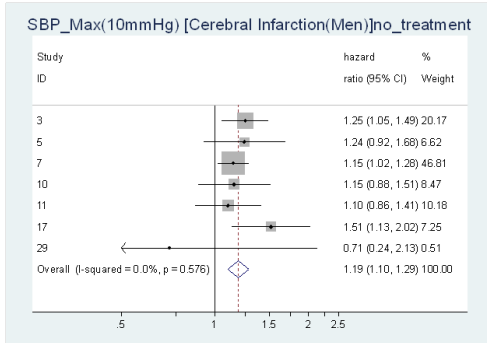
CHD 発症・死亡（男性治療なし・最大値）



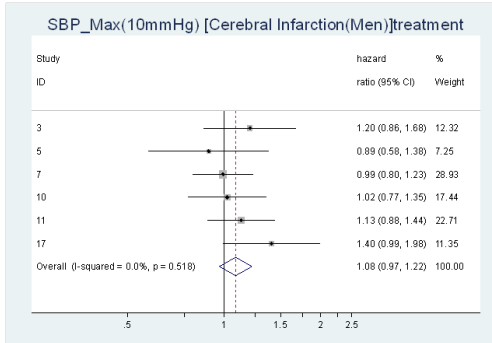
CHD 発症・死亡（男性治療あり・最大値）



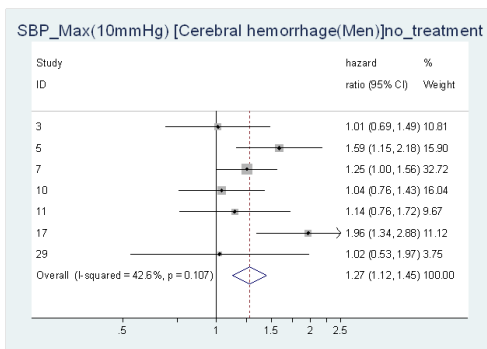
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・最大値）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・最大値）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・最大値）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・最大値）

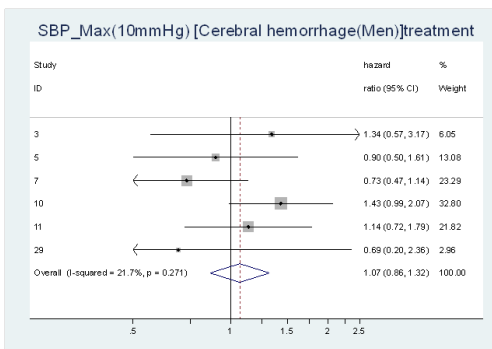
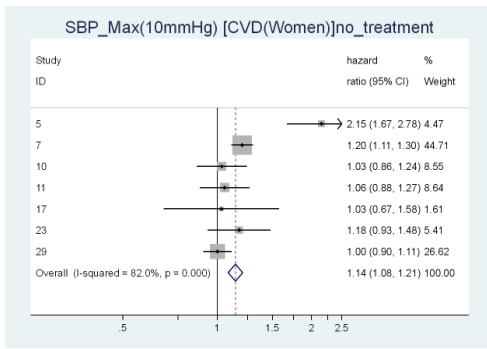
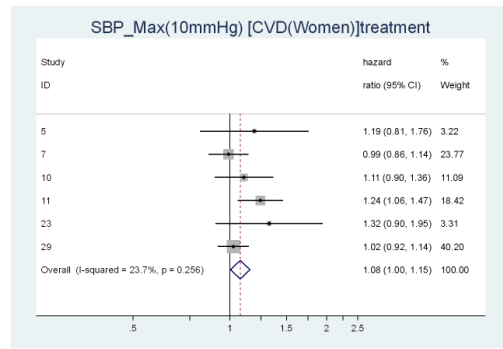


図 1-9 収縮期血圧のハザード比（男性・高血圧治療別・最大値）（コホート 29 以外発症）

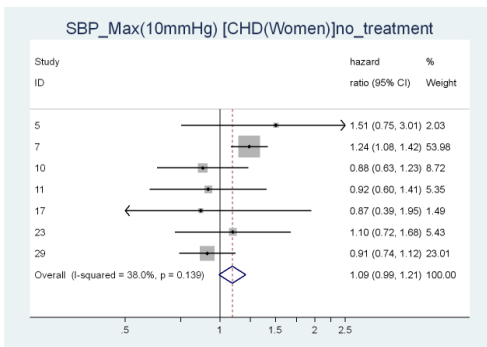
CVD 発症・死亡（女性治療なし・最大値）



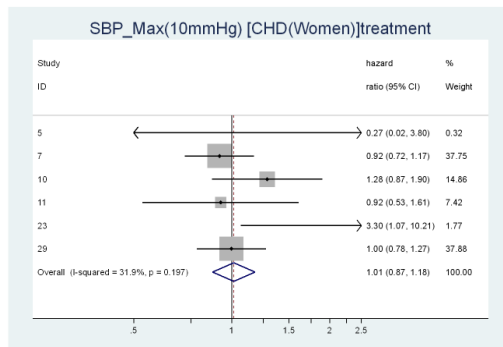
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・最大値）



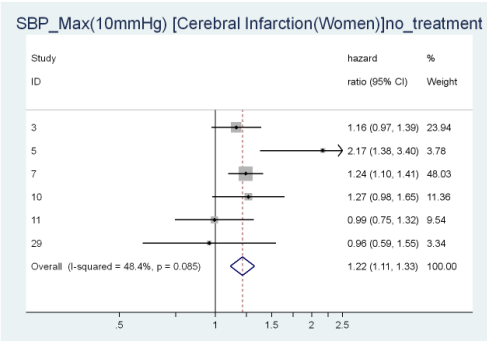
CHD 発症・死亡（女性治療なし・最大値）



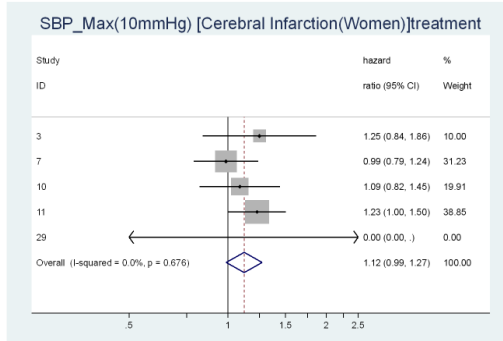
CHD 発症・死亡（女性・治療あり・最大値）



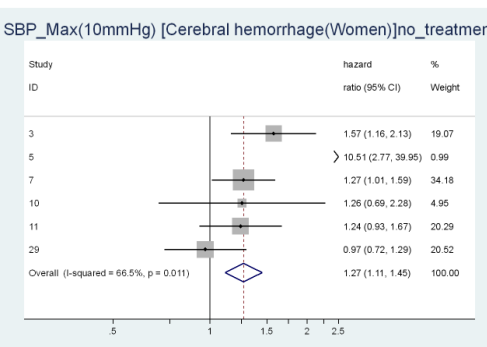
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・最大値）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・最大値）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・最大値）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・最大値）

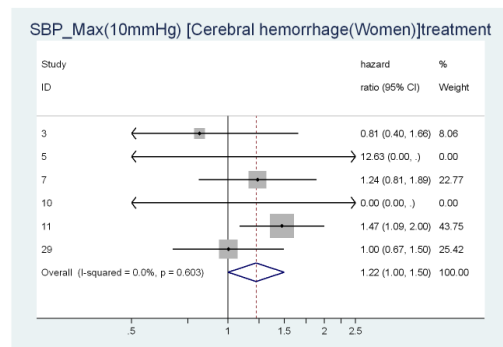
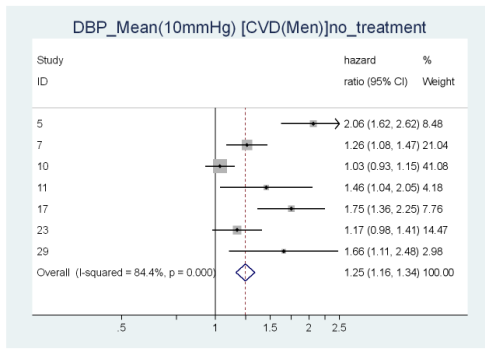
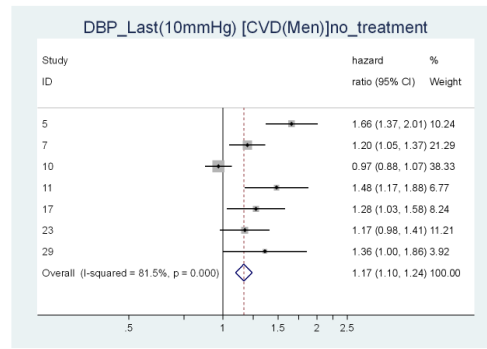


図 1-10 収縮期血圧のハザード比（女性・高血圧治療別・最大値（コホート 29 以外は発症

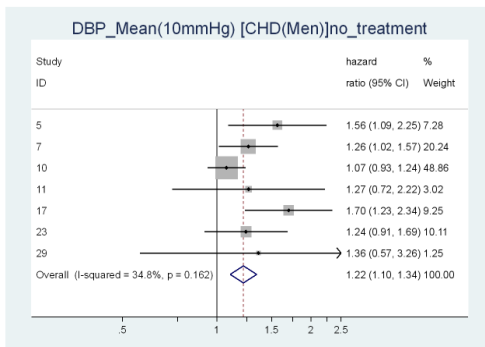
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



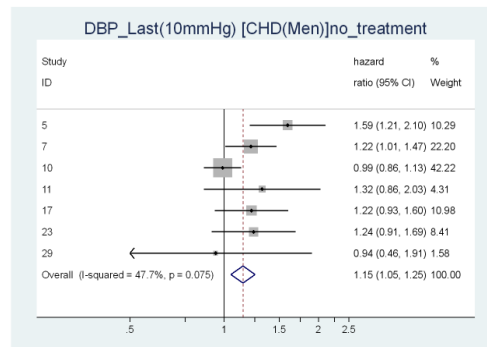
CVD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



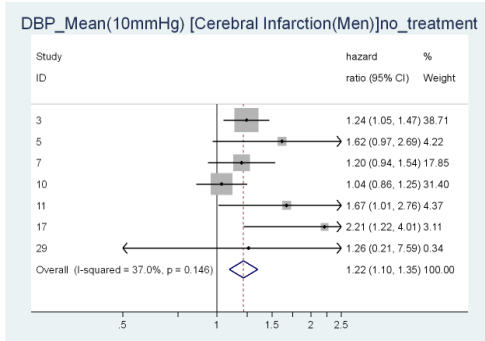
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



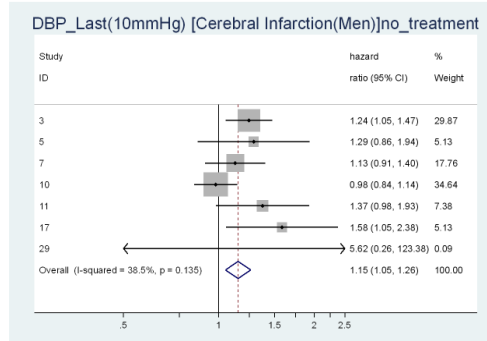
CHD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



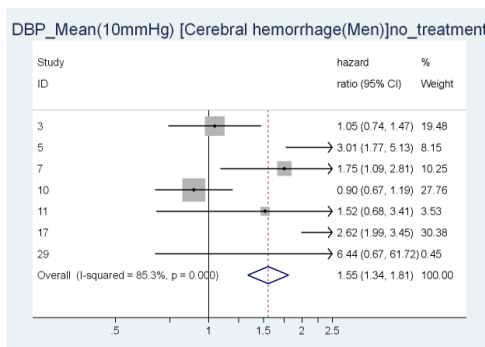
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・単年）

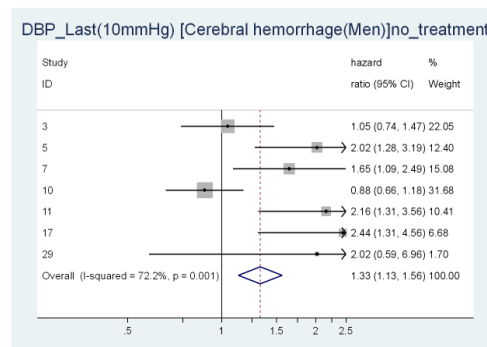
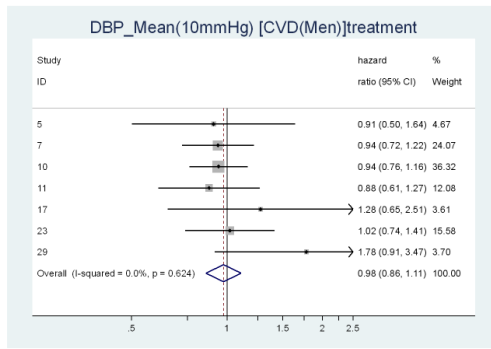
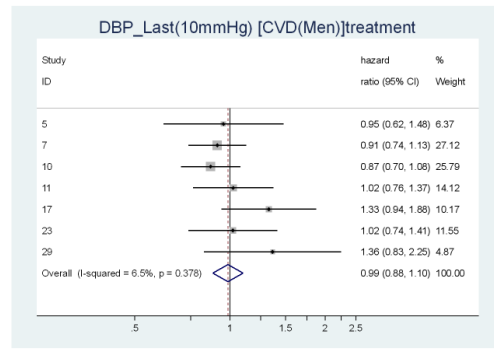


図 2-1 拡張期血圧のハザード比（男性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

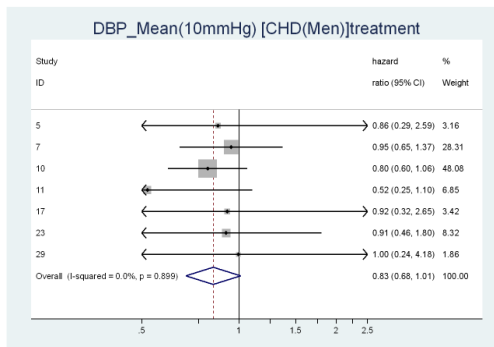
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



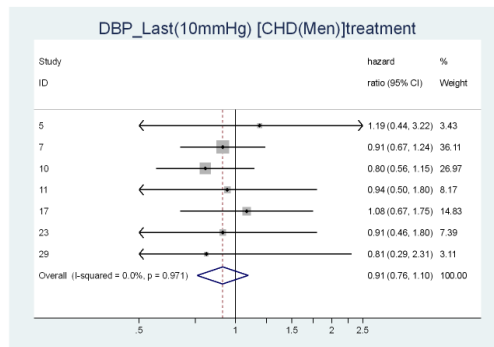
CVD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



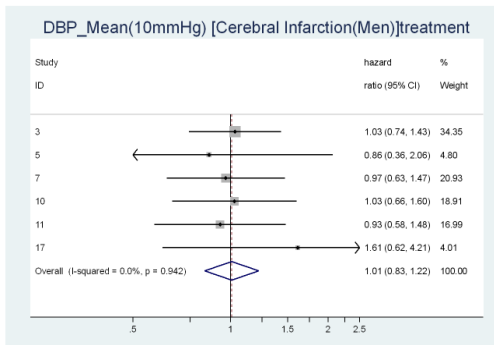
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



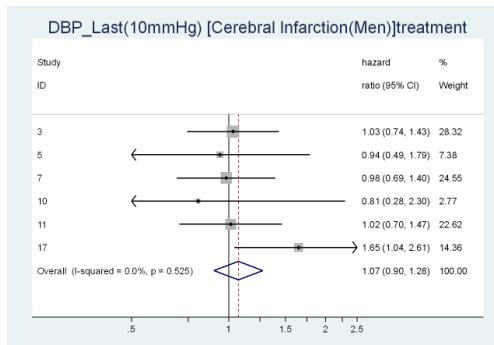
CHD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



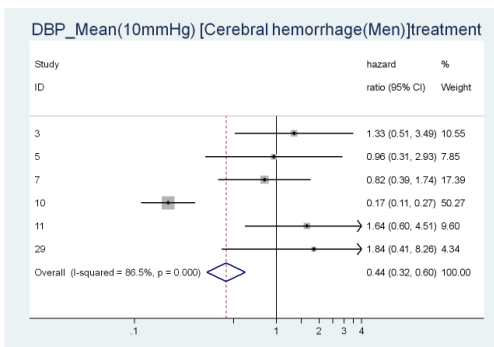
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・単年）

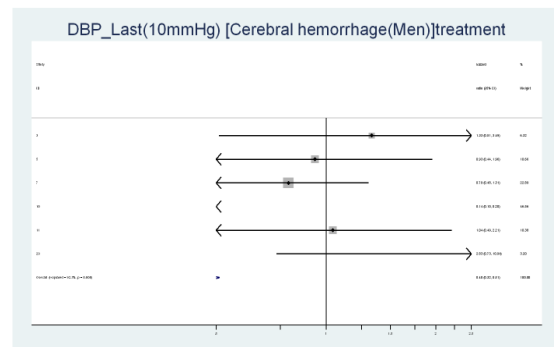
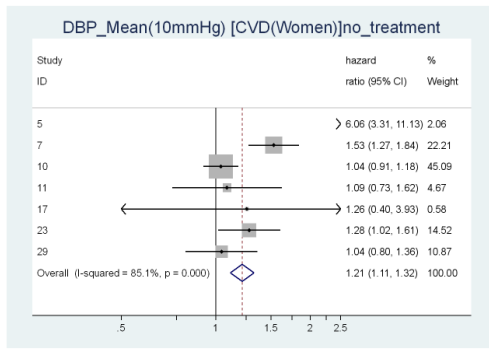
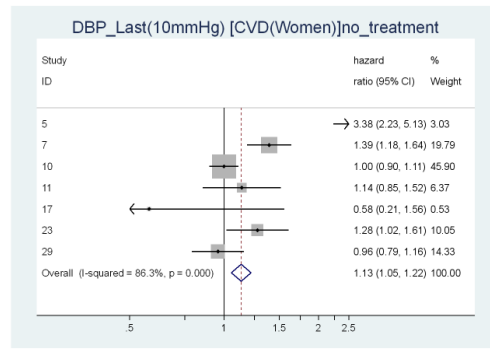


図 2-2 拡張期血圧のハザード比（男性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

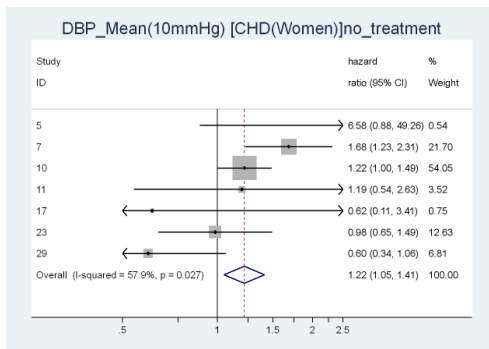
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



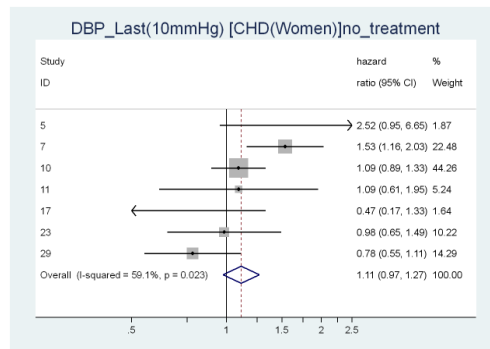
CVD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



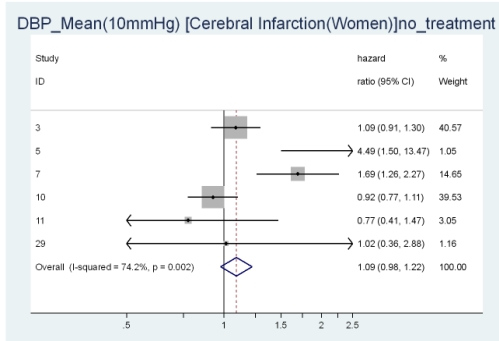
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



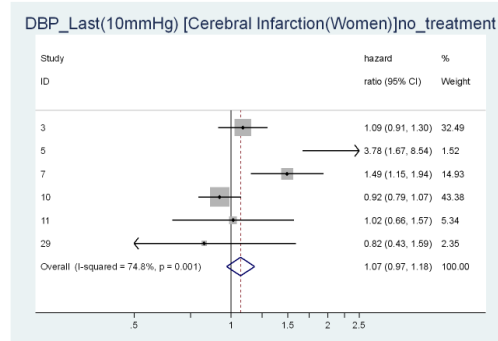
CHD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



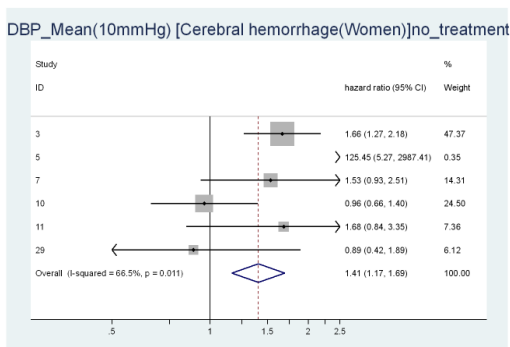
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・単年）

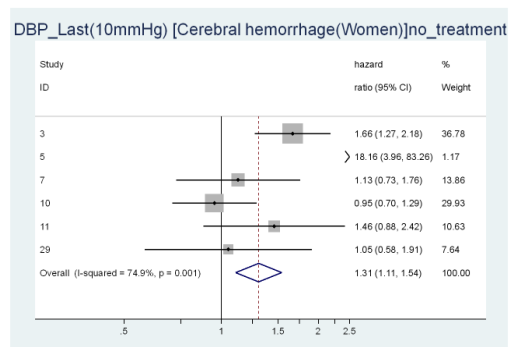
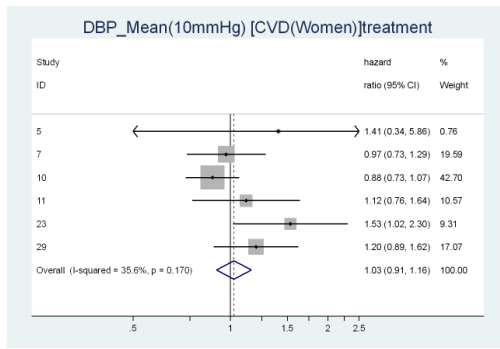
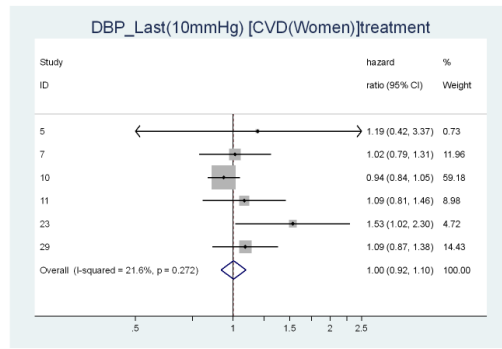


図 2-3 拡張期血圧のハザード比（女性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

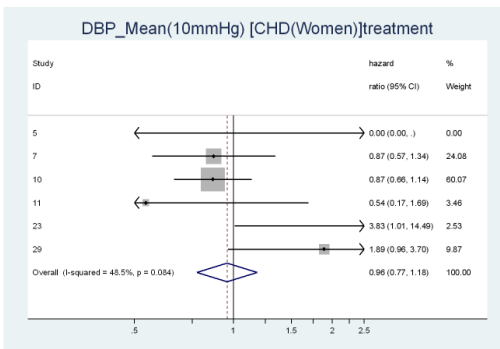
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



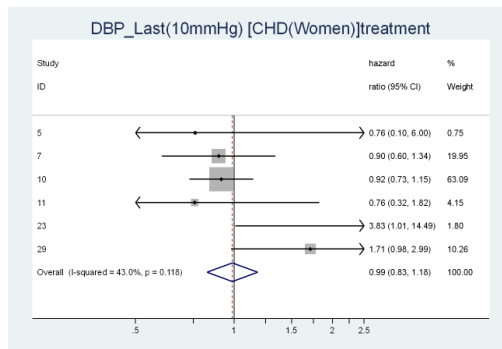
CVD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



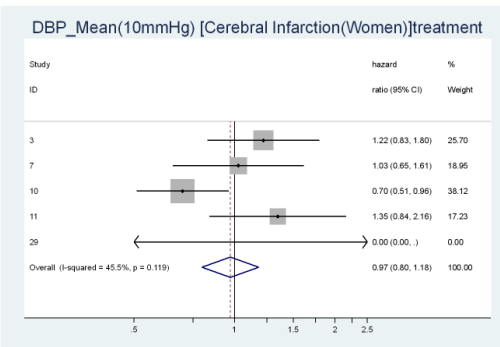
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



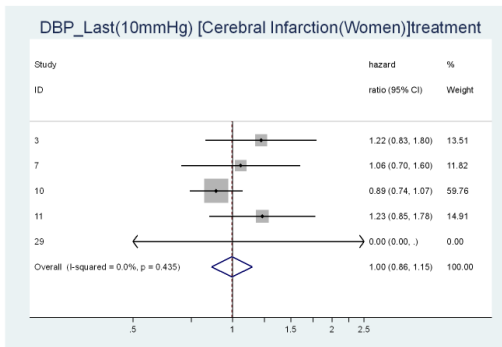
CHD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



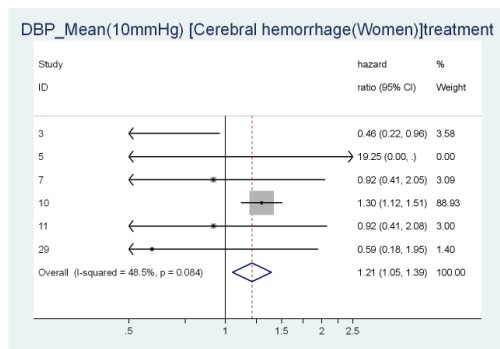
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・単年）

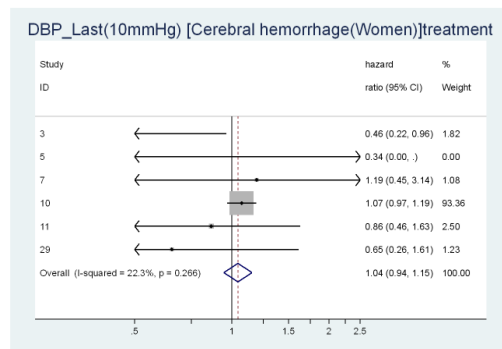
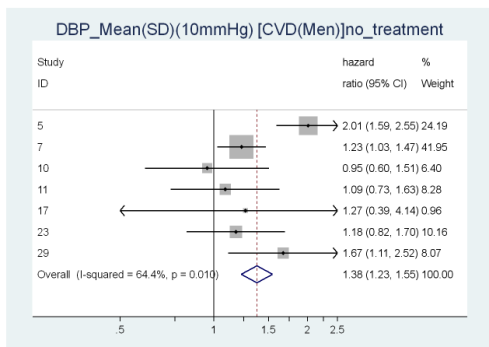
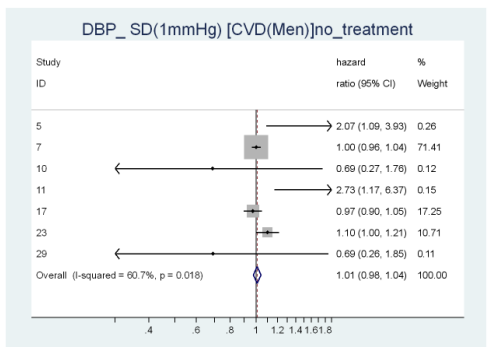


図 2-4 拡張期血圧のハザード比（女性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

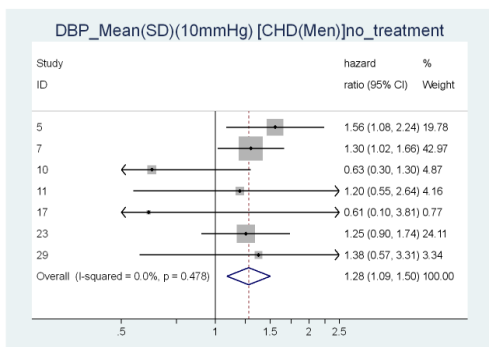
CVD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



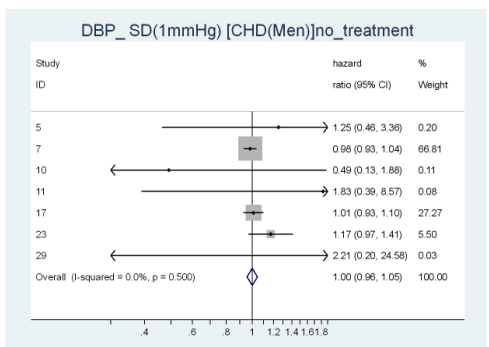
CVD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



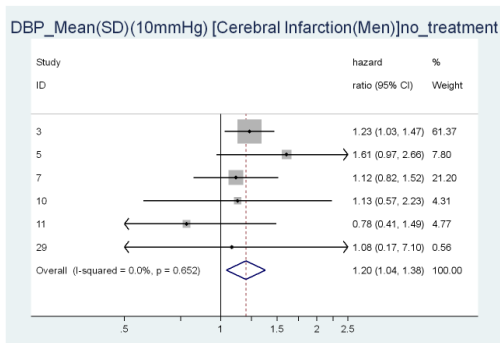
CHD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



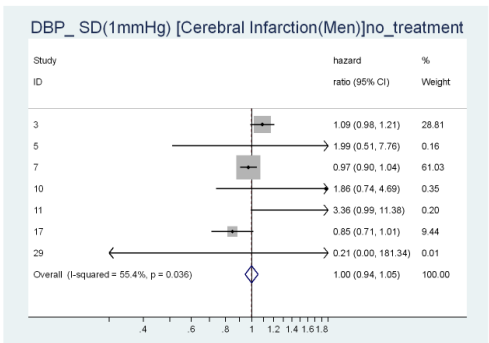
CHD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



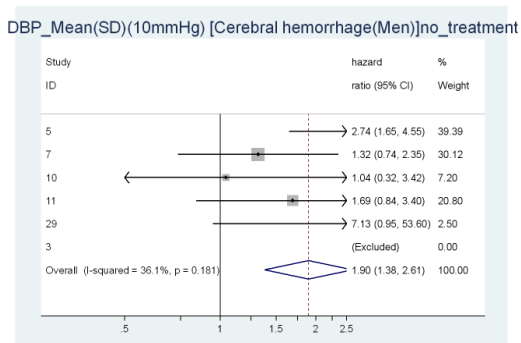
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・SD）

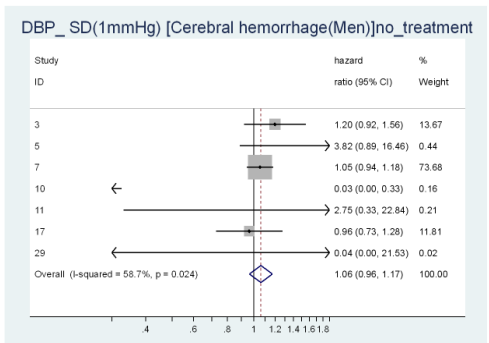
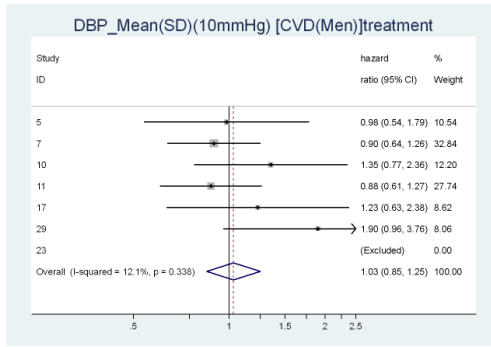


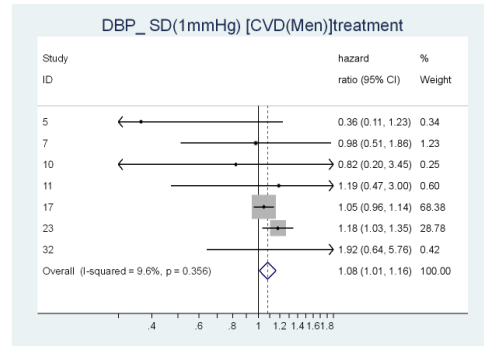
図 2-5 拡張期血圧のハザード比（男性・高血圧治療なし・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）



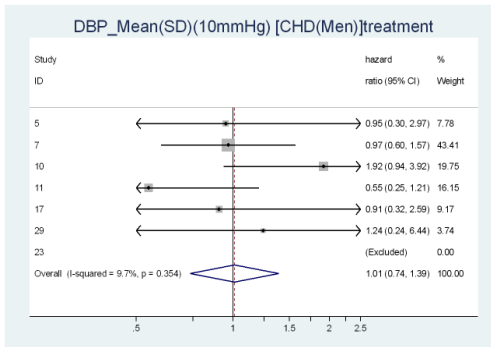
CVD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



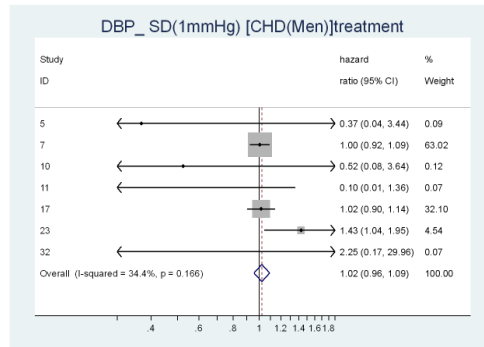
CVD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



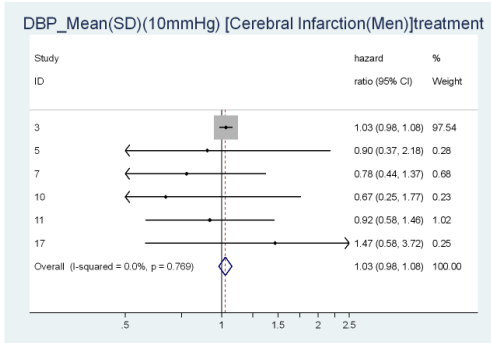
CHD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



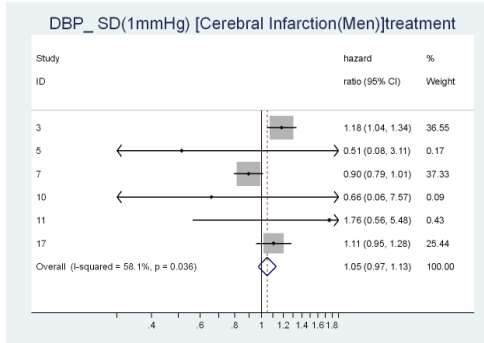
CHD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



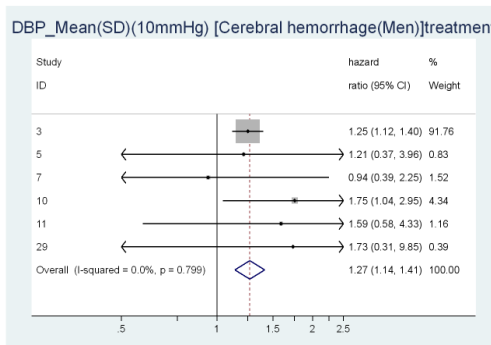
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・SD）

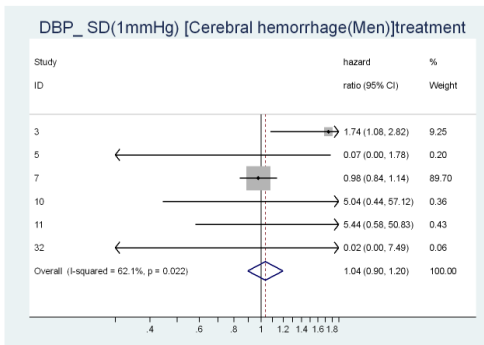
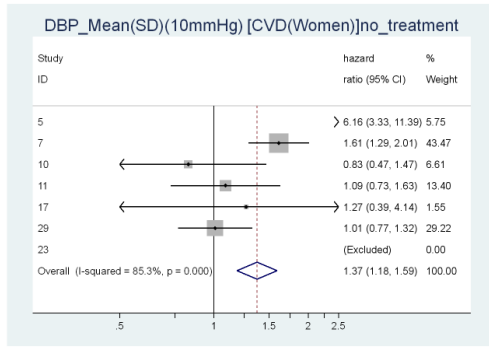
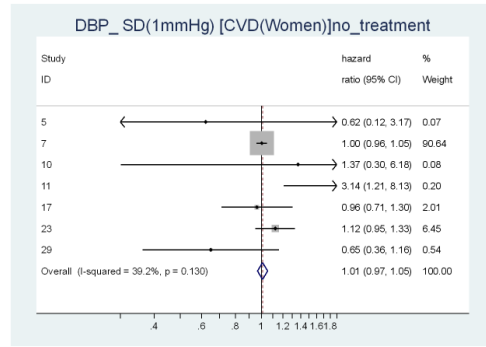


図 2-6 拡張期血圧のハザード比（男性・高血圧治療あり・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）

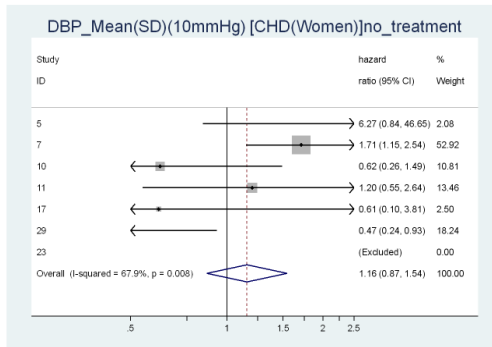
CVD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



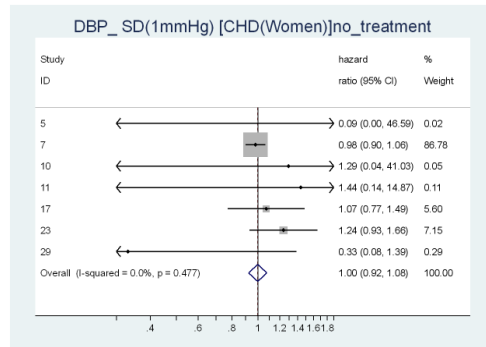
CVD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



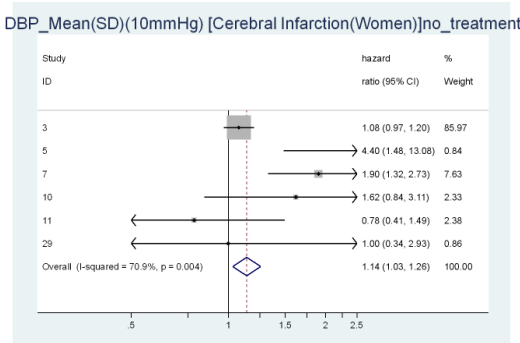
CHD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



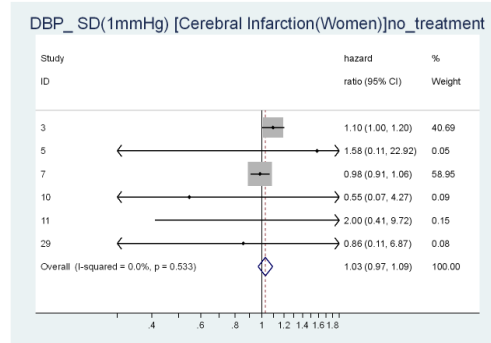
CHD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



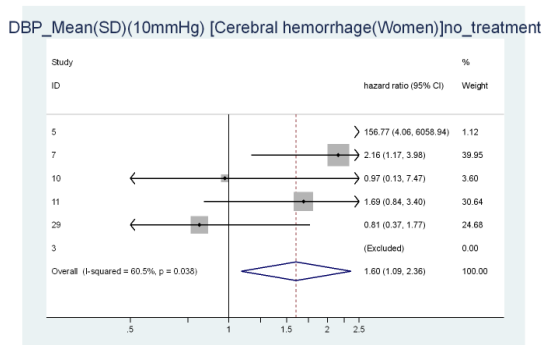
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・SD）

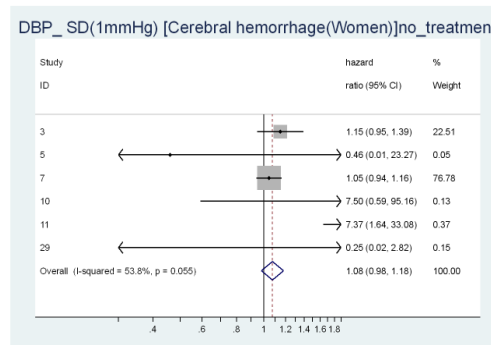
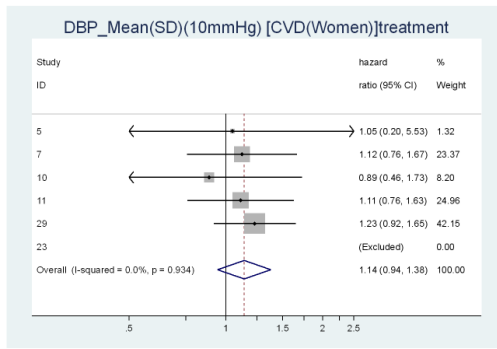
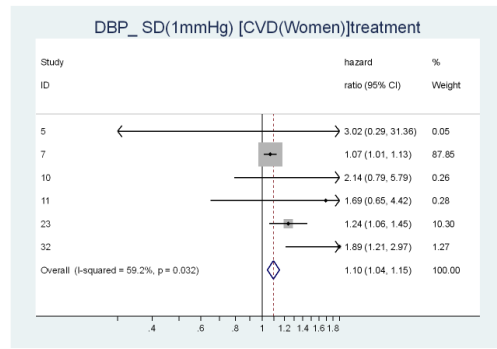


図 2-7 拡張期血圧のハザード比（女性・高血圧治療なし・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）

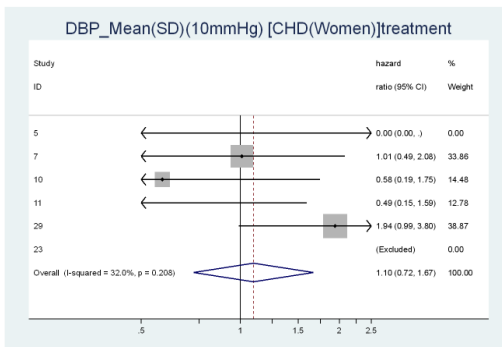
CVD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



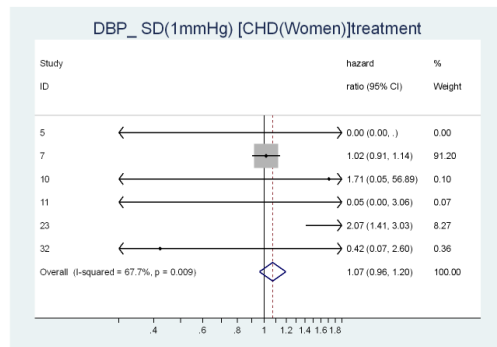
CVD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



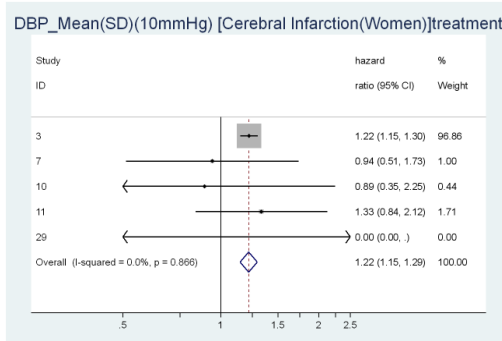
CHD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



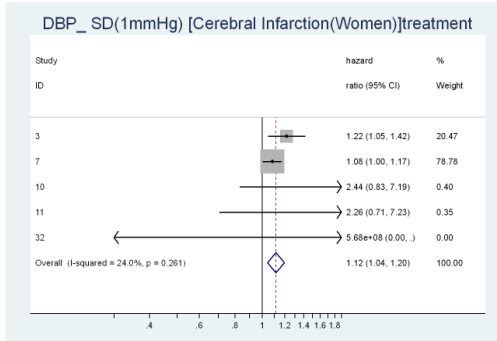
CHD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



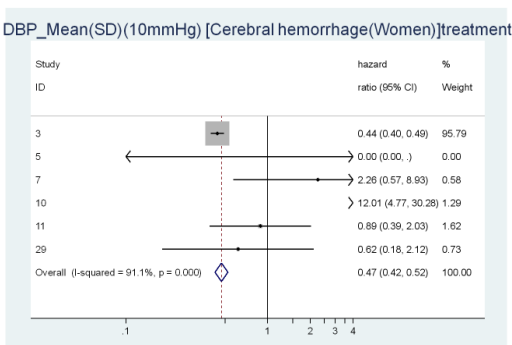
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・SD）

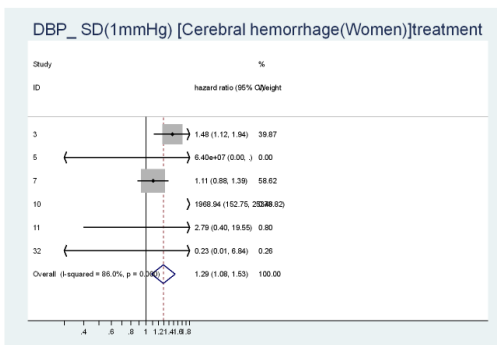
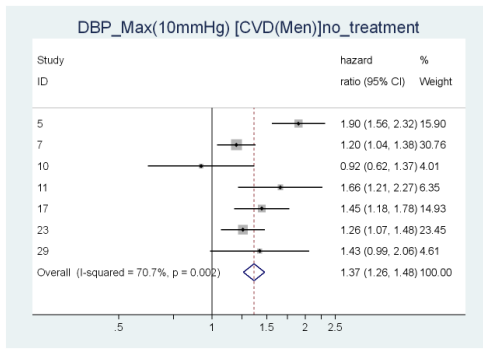
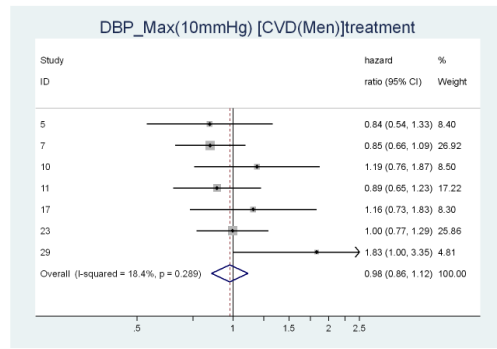


図 2-8 拡張期血圧のハザード比（女性・高血圧治療あり・平均/SD）（コホート 29 以外は発症

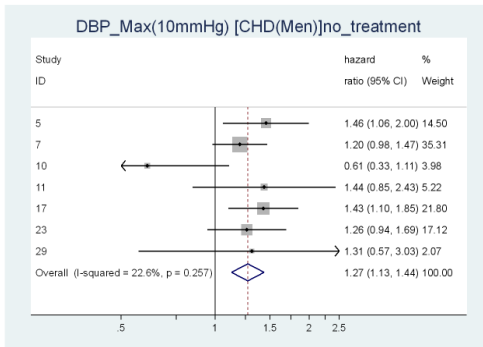
CVD 発症・死亡（男性治療なし・最大値）



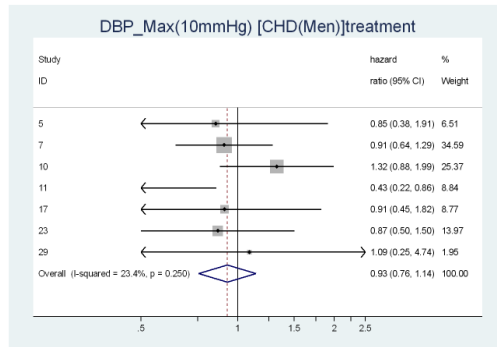
CVD 発症・死亡（男性治療あり・最大値）



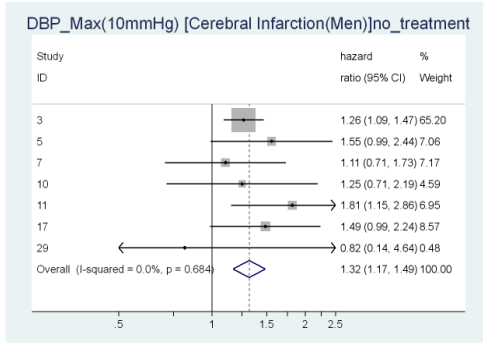
CHD 発症・死亡（男性治療なし・最大値）



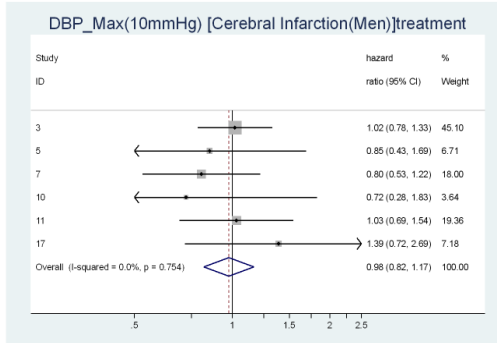
CHD 発症・死亡（男性治療あり・最大値）



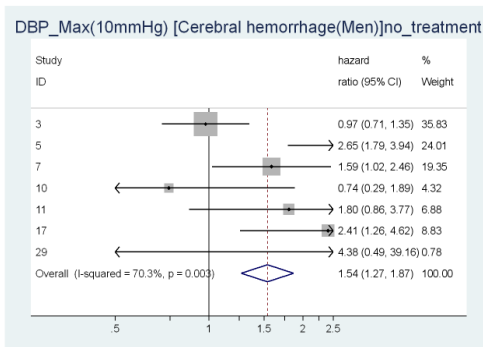
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・最大値）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・最大値）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・最大値）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・最大値）

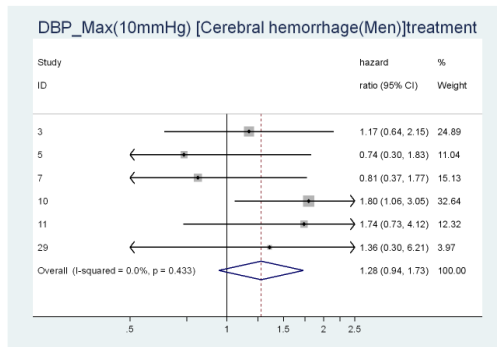
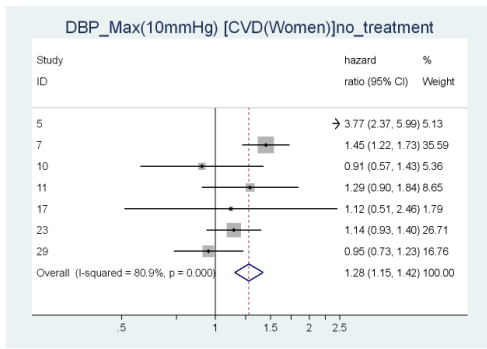
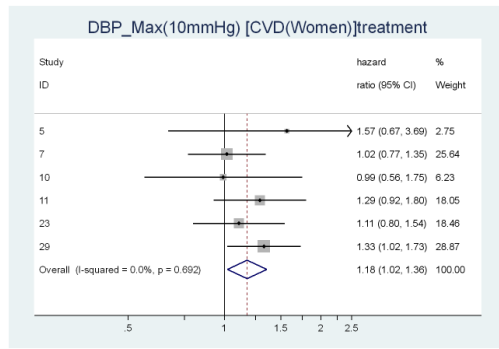


図 2-9 拡張期血圧のハザード比（男性・高血圧治療別）（コホート 29（死亡）以外は発症）

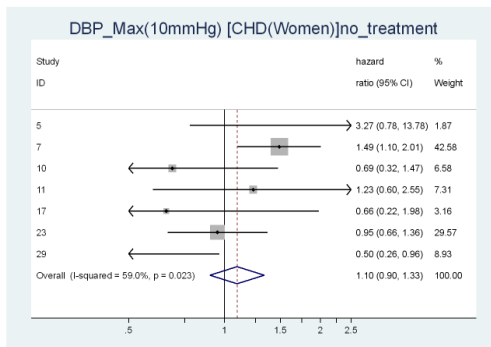
CVD 発症・死亡（女性治療なし・最大値）



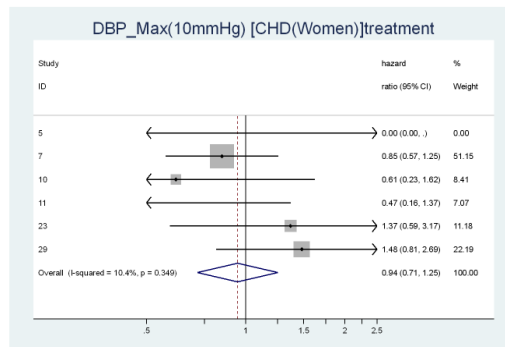
CVD 発症・死亡（女性治療あり・最大値）



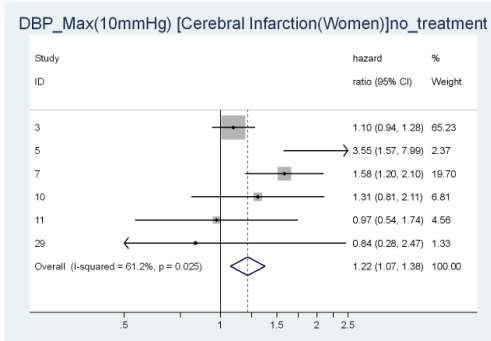
CHD 発症・死亡（女性治療なし・最大値）



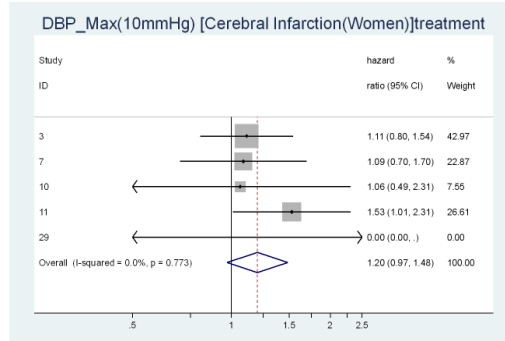
CHD 発症・死亡（女性治療あり・最大値）



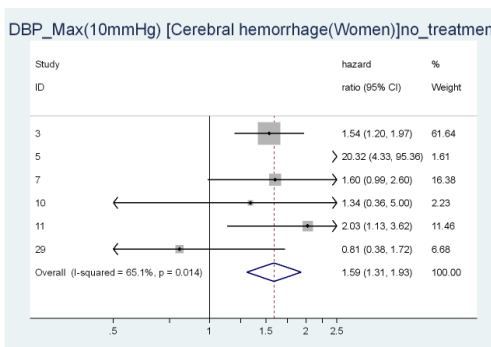
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・最大値）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・最大値）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・最大値）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・最大値）

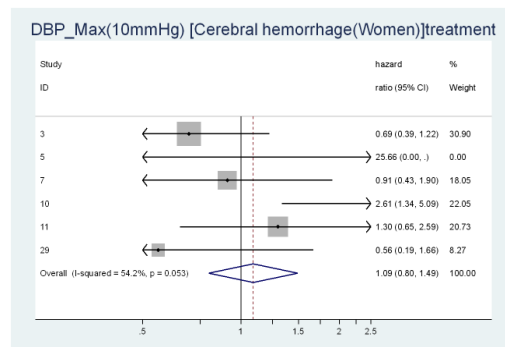
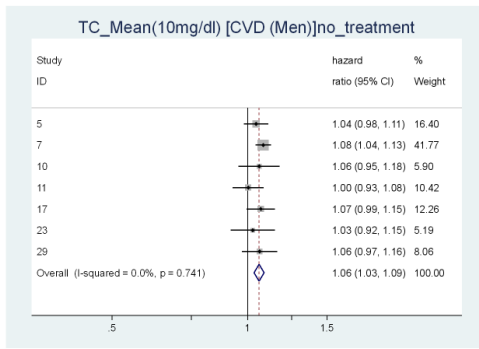
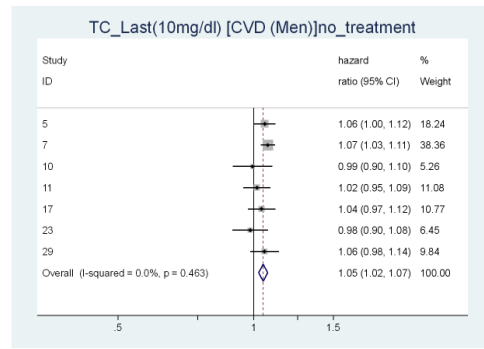


図 2-10 拡張期血圧のハザード比（女性・高血圧治療別・最大値）（コホート 29 以外は発症）

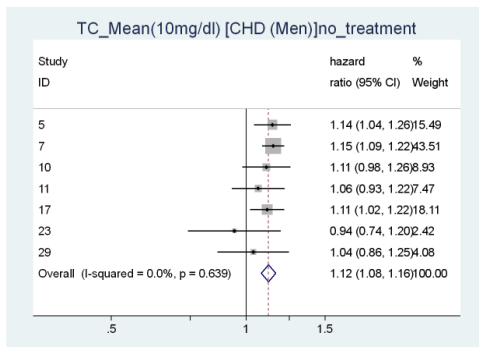
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



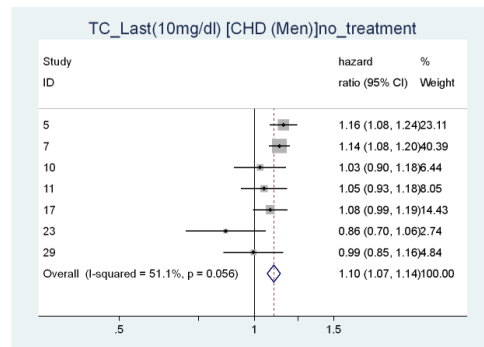
CVD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



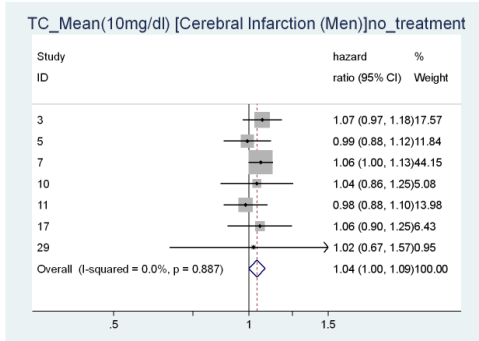
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



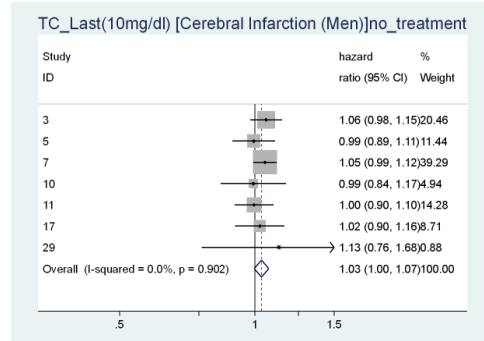
CHD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



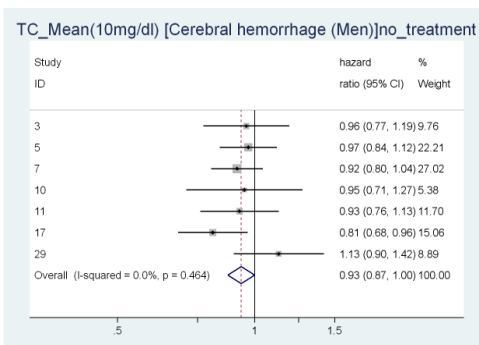
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・単年）

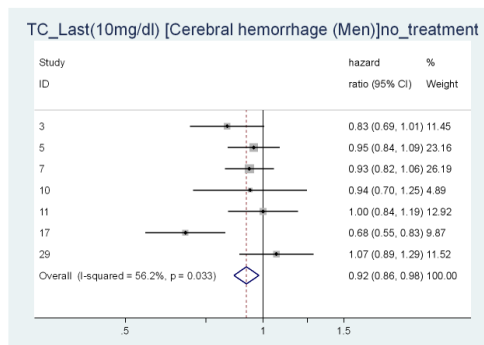
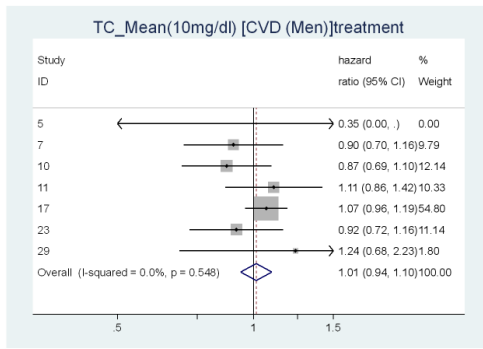
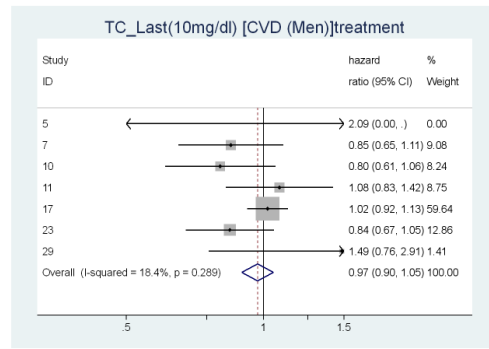


図 3-1 総コレステロールのハザード比（男性・高脂血症治療なし・最大）（コホート 29 以外発症）

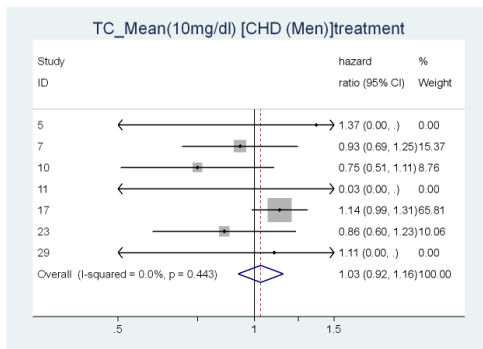
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



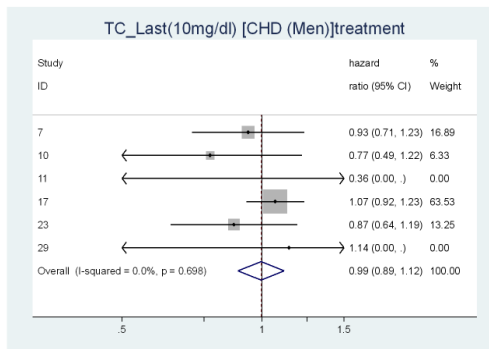
CVD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



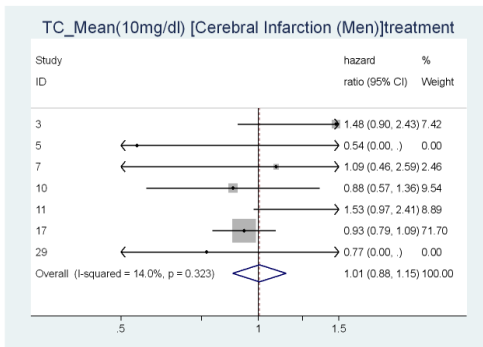
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



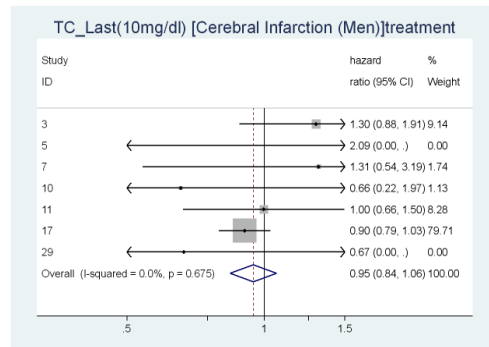
CHD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



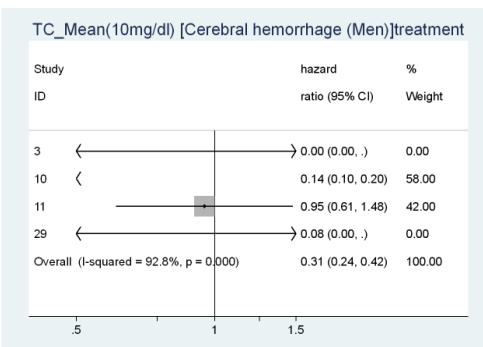
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・単年）

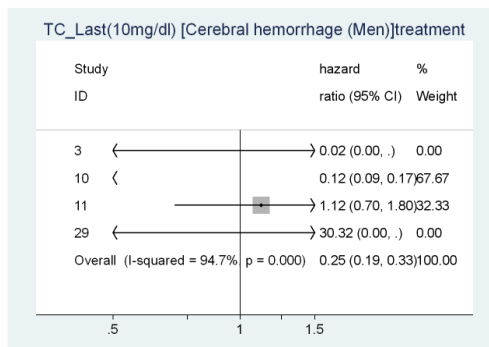
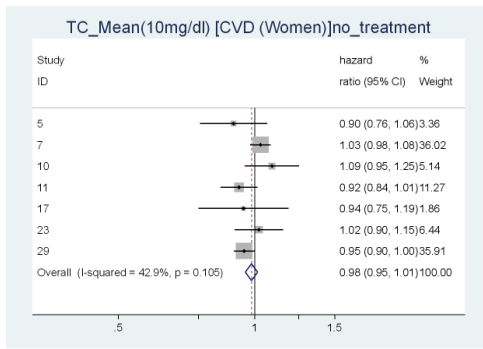
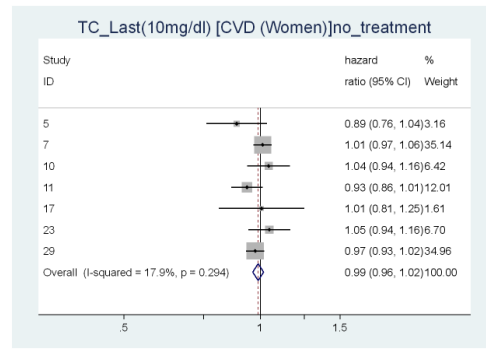


図 3-2 総コレステロールのハザード比（男性・高脂血症治療あり）（コホート 29 以外発症）

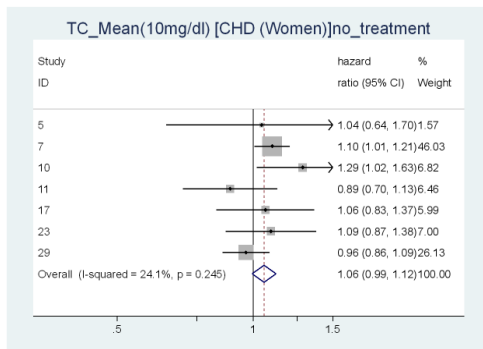
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



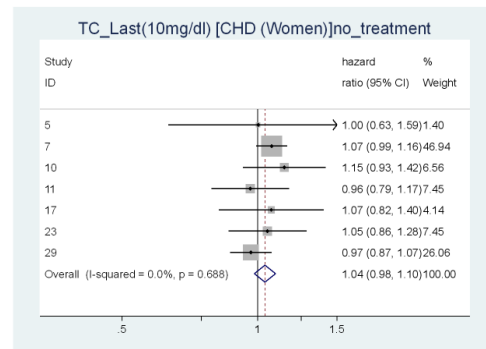
CVD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



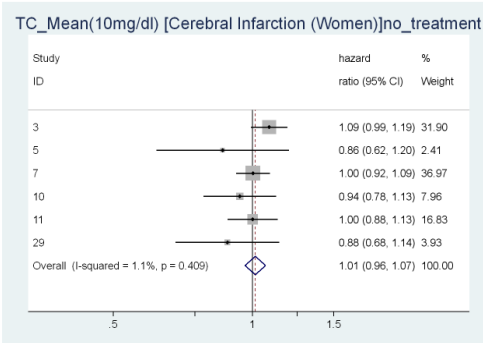
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



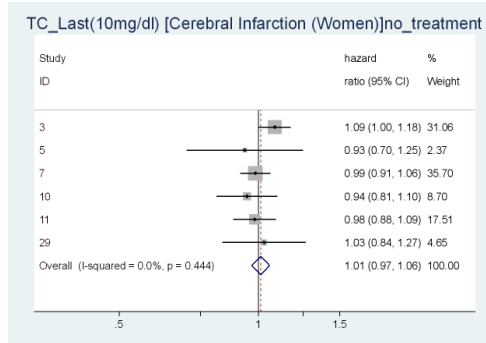
CHD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



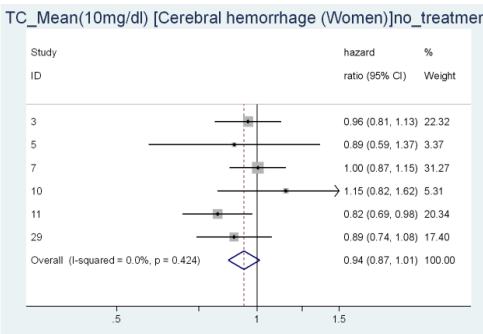
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・単年）

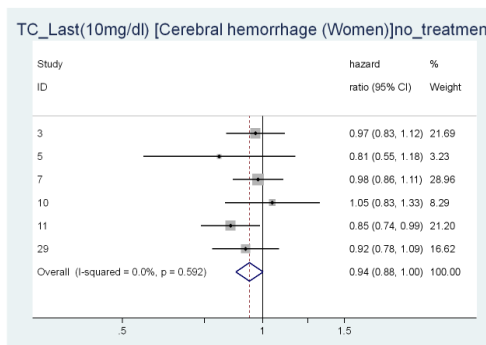
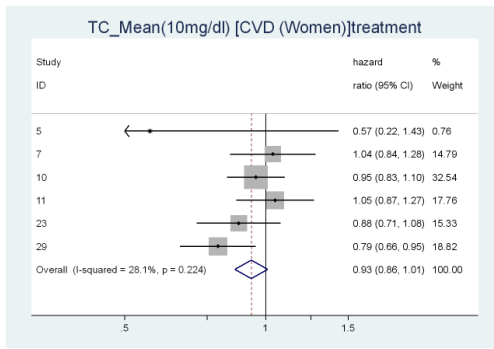


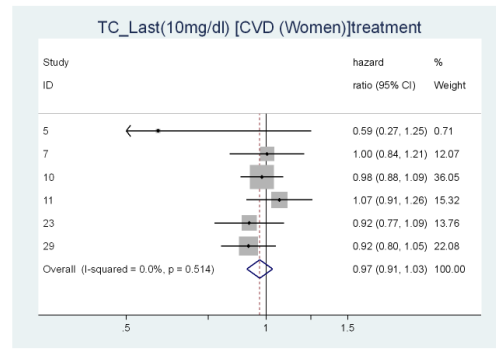
図 3-3 総コレステロールのハザード比（女性・高脂血症治療なし）（コホート 29 以外は発症）



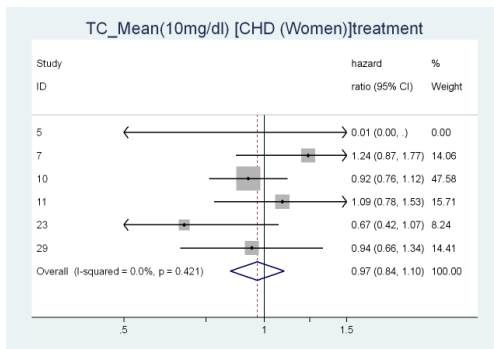
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



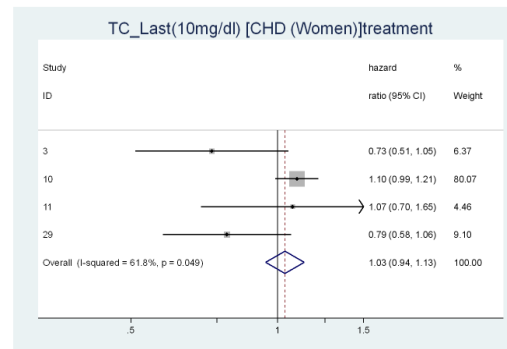
CVD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



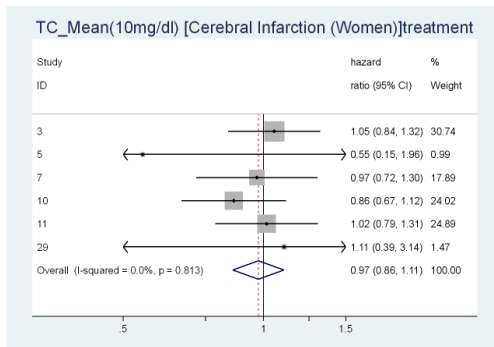
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



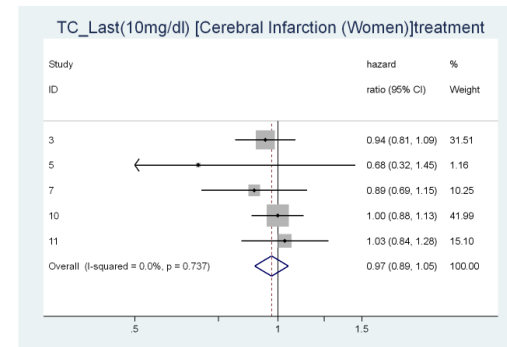
CHD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



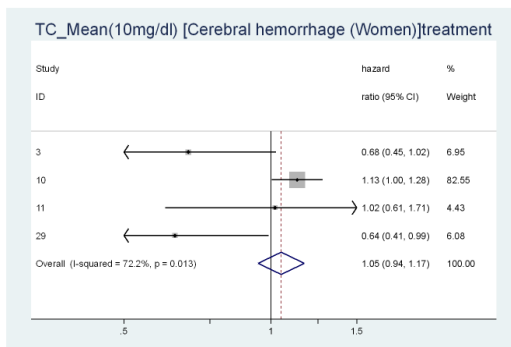
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・単年）

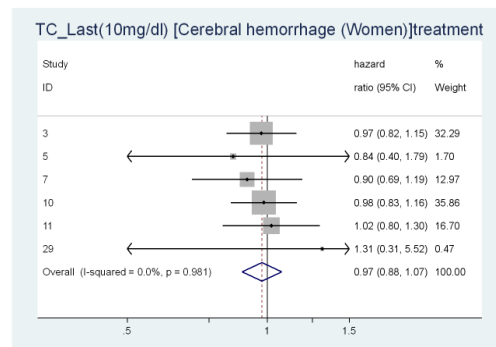
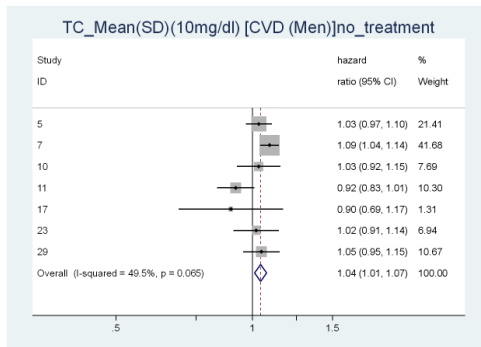
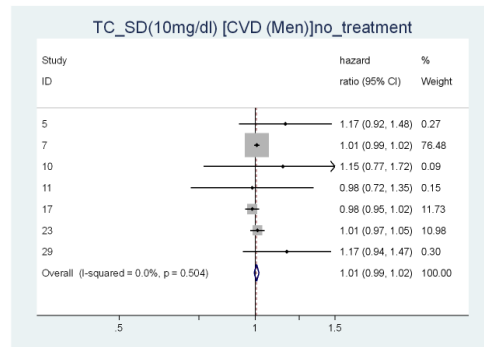


図 3-4 総コレステロールのハザード比（女性・高脂血症治療あり）（コホート 29 以外は発症）

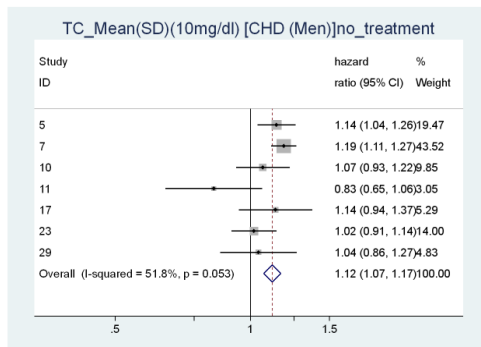
CVD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



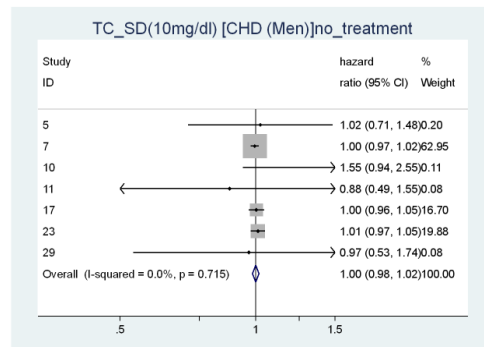
CVD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



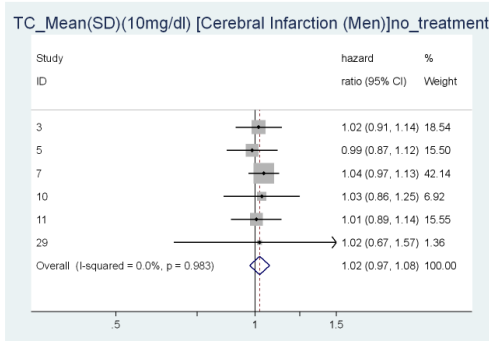
CHD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



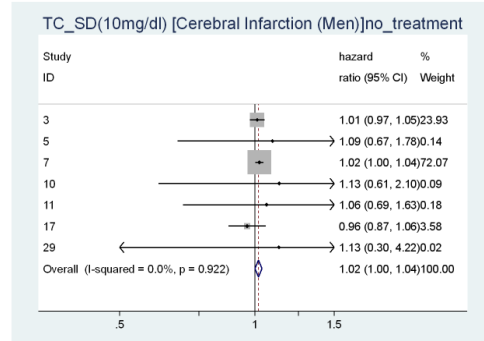
CHD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



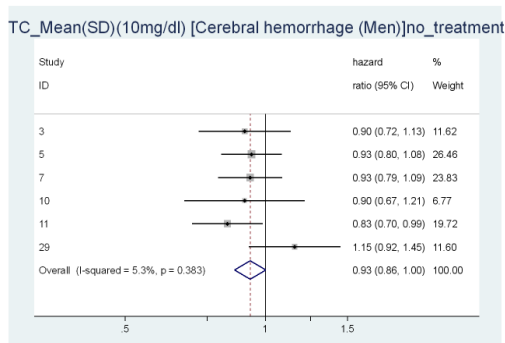
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・SD）

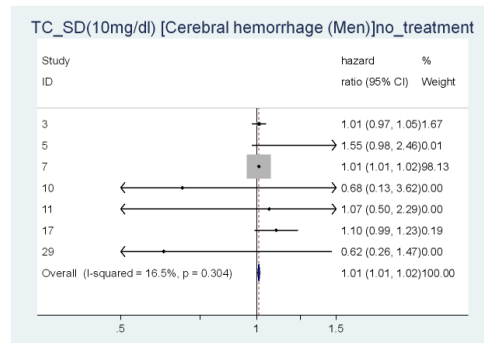
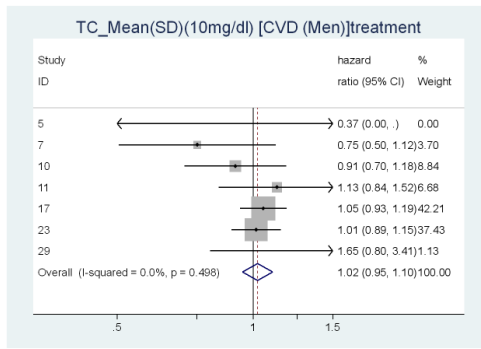
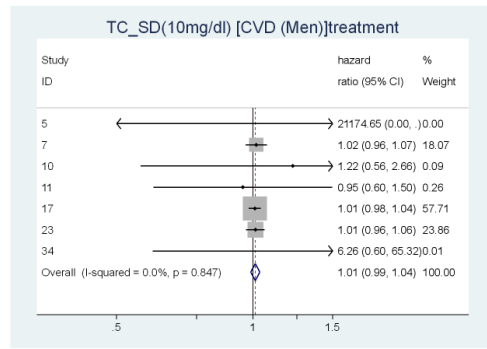


図 3-5 総コレステロールのハザード比（男性・高脂血症治療なし・平均/SD）（コホート 29 以外発症）

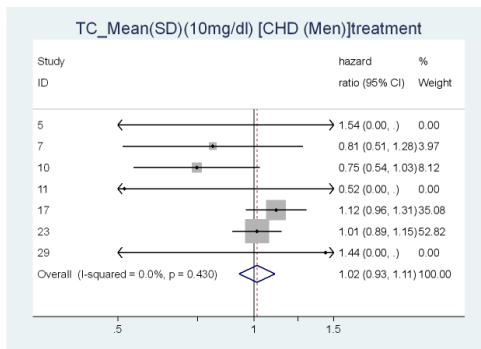
CVD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



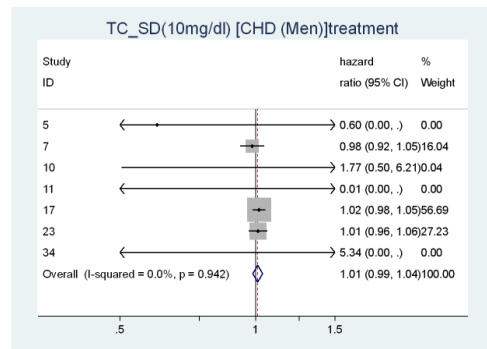
CVD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



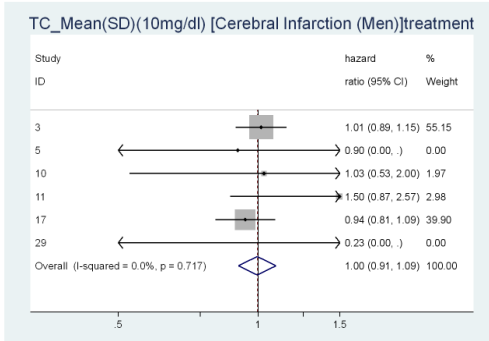
CHD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



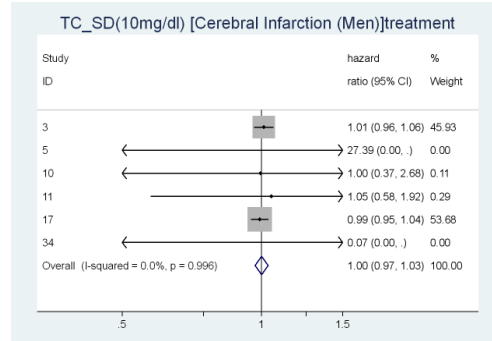
CHD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



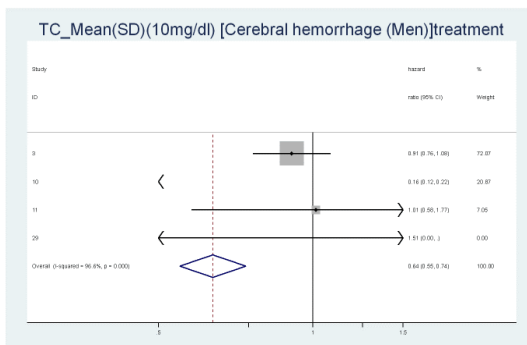
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・SD）

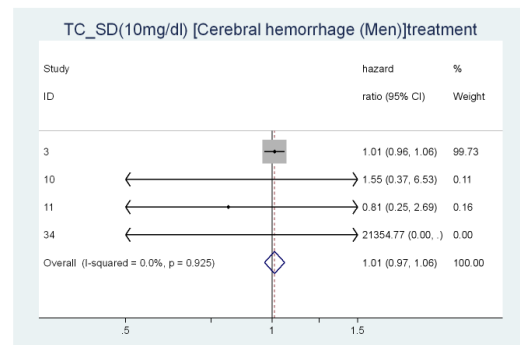
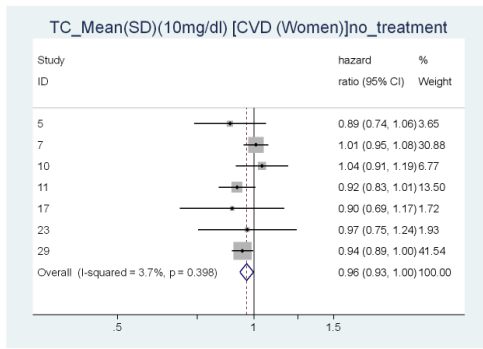
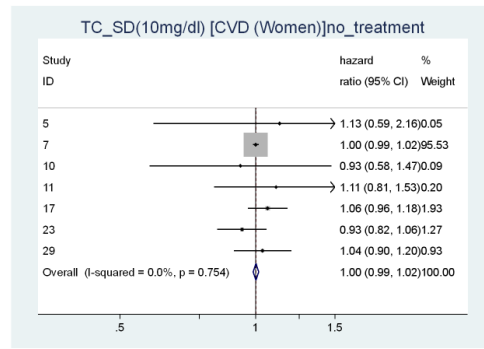


図 3-6 総コレステロールのハザード比（男性・高脂血症治療あり・平均/SD）（コホート 29 以外発症）

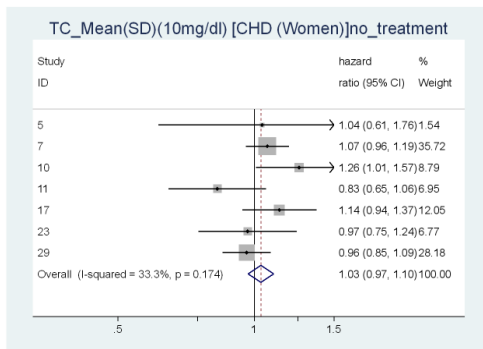
CVD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



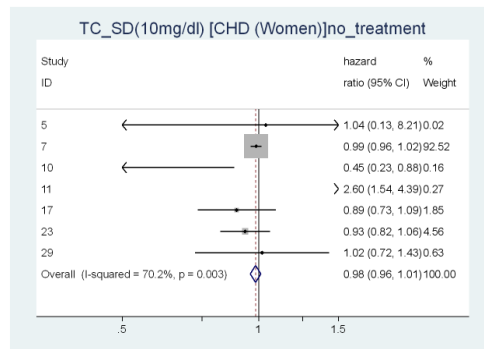
CVD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



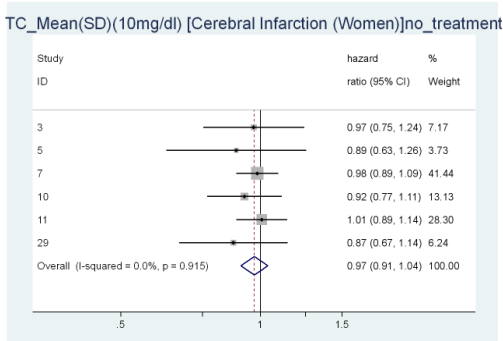
CHD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



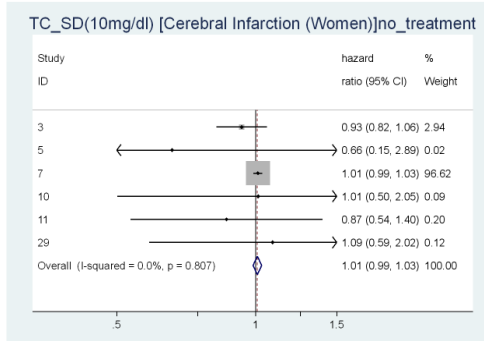
CHD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



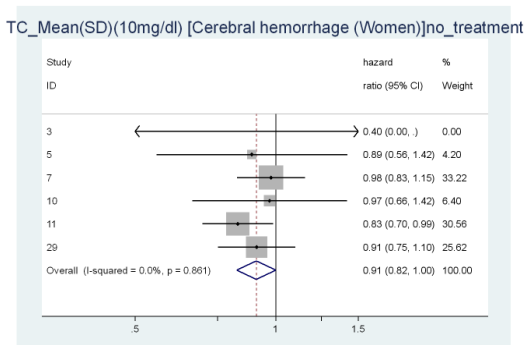
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・SD）

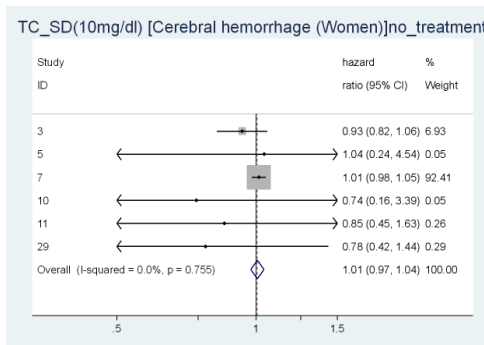
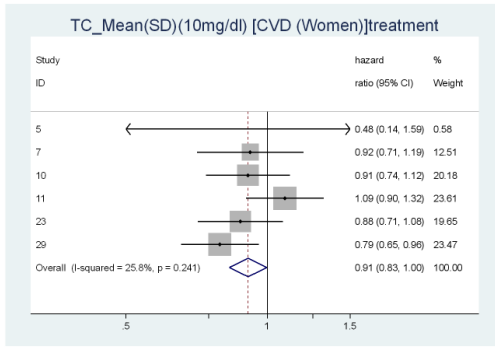
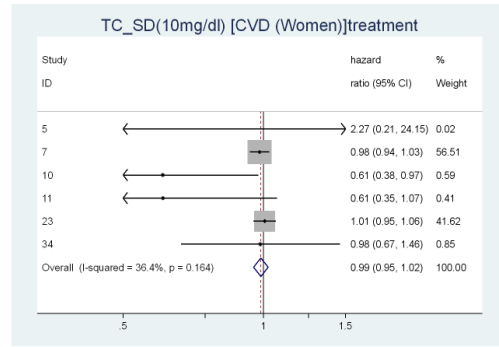


図 3-7 総コレステロールのハザード比（女性・高脂血症治療なし・平均/SD）（コホート 29 以外発症）

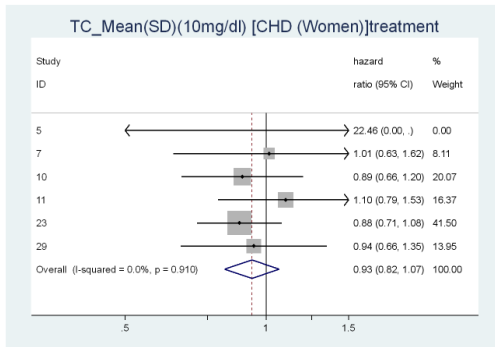
CVD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



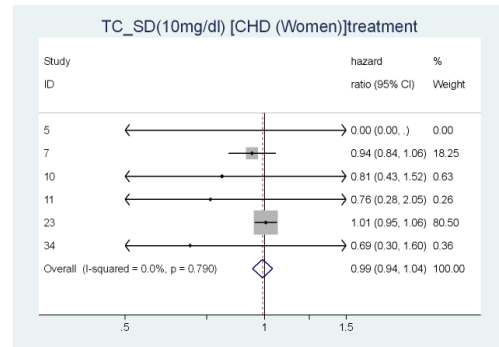
CVD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



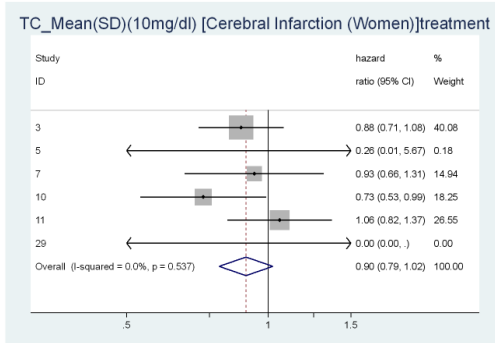
CHD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



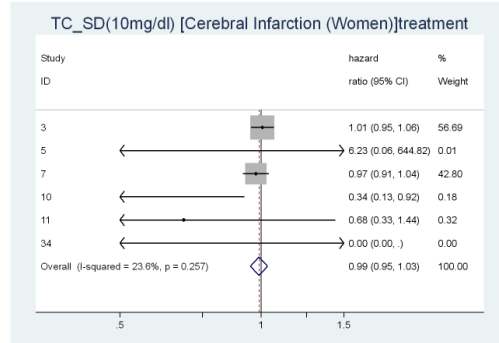
CHD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



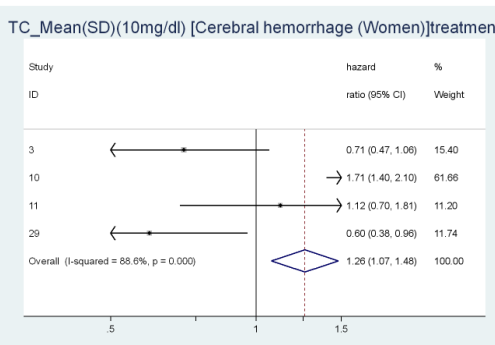
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・SD）

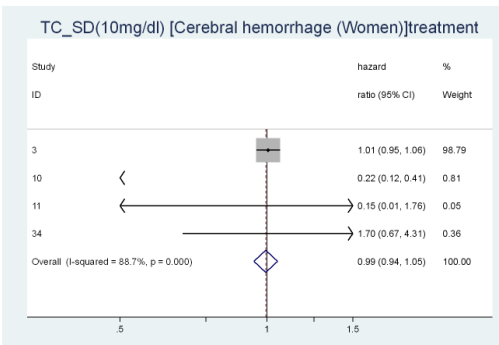
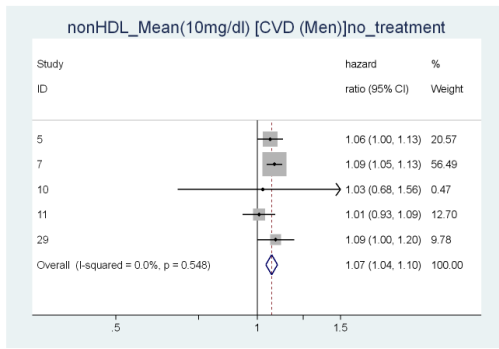
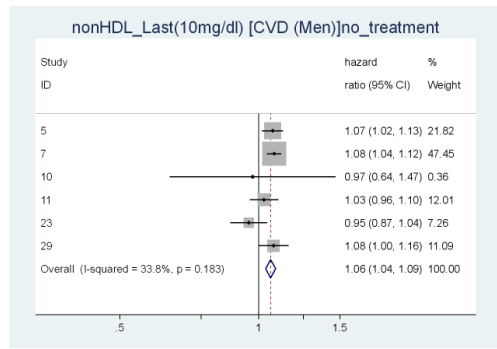


図 3-8 総コレステロールのハザード比（女性・高脂血症治療あり・平均/SD）（コホート 29 以外発症）

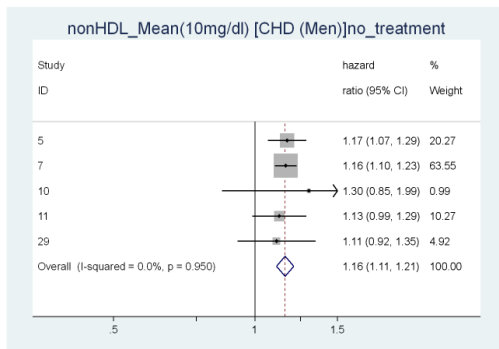
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



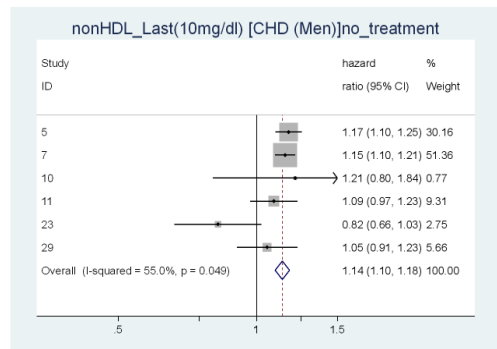
CVD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



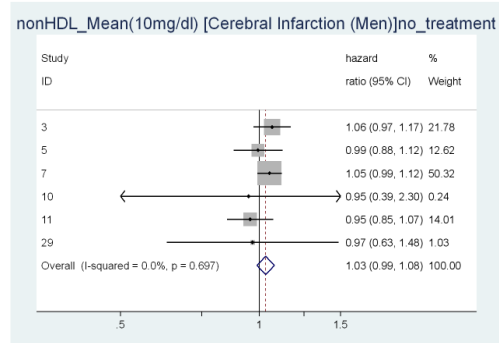
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



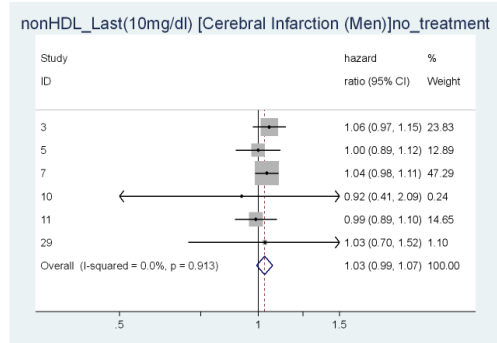
CHD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



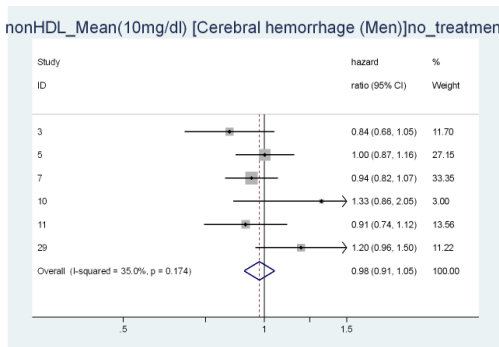
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・単年）

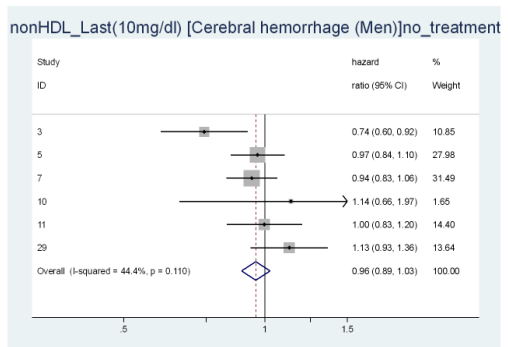
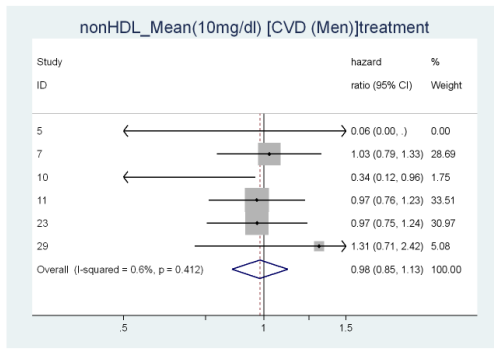
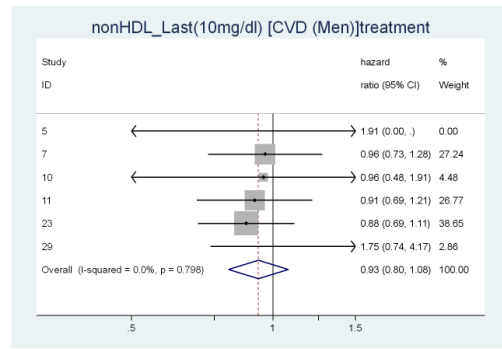


図 4-1 non-HDL のハザード比（男性・高脂血症治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

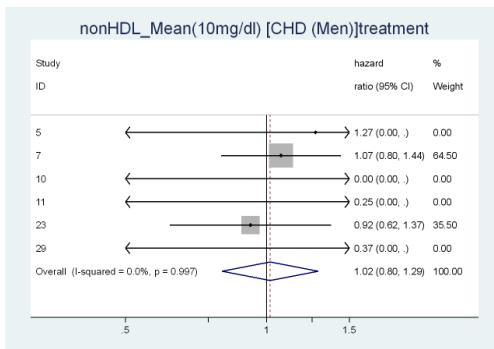
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



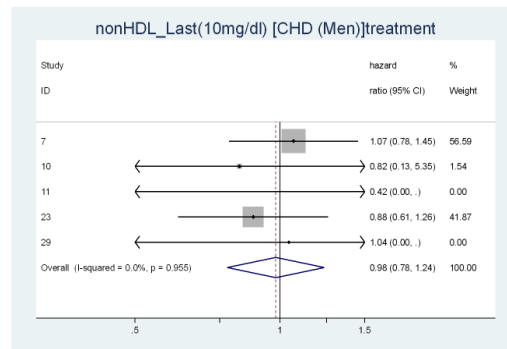
CVD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



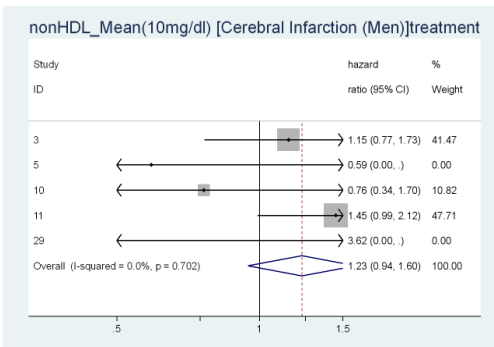
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



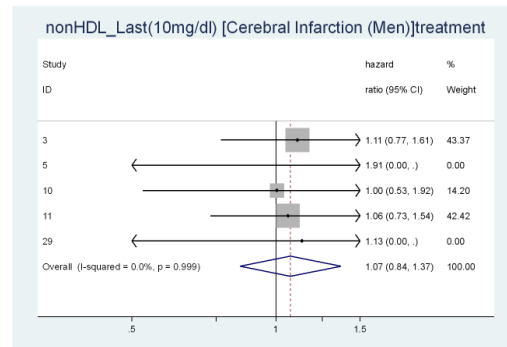
CHD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



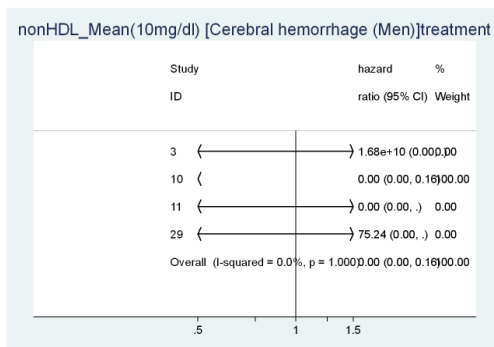
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・単年）

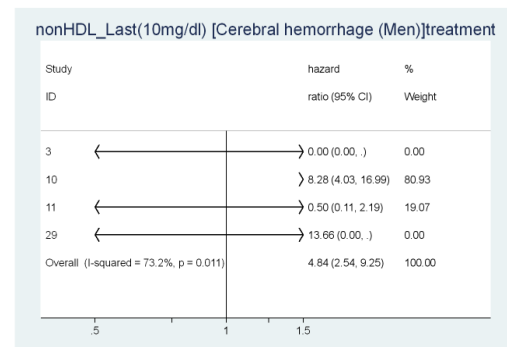
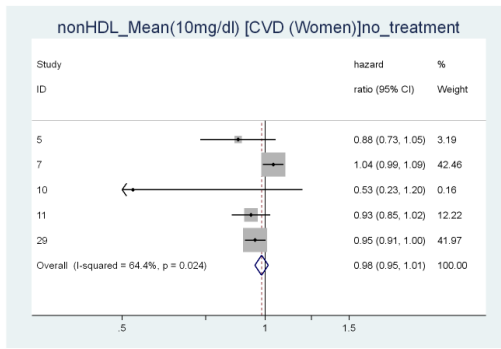
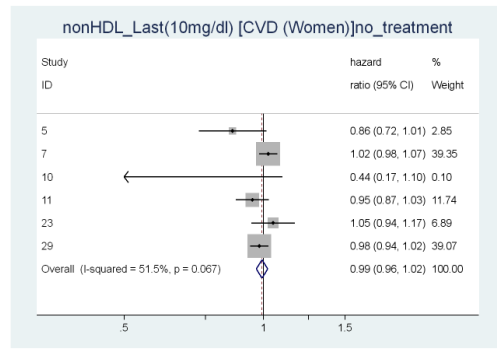


図 4-2 non-HDL のハザード比（男性・高脂血症治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

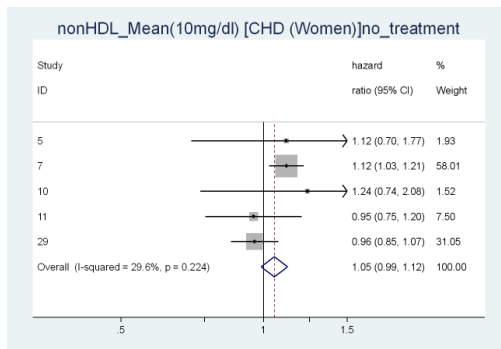
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



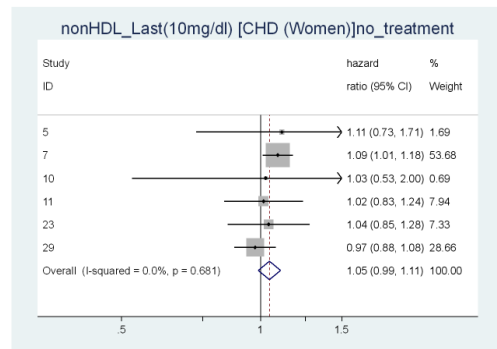
CVD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



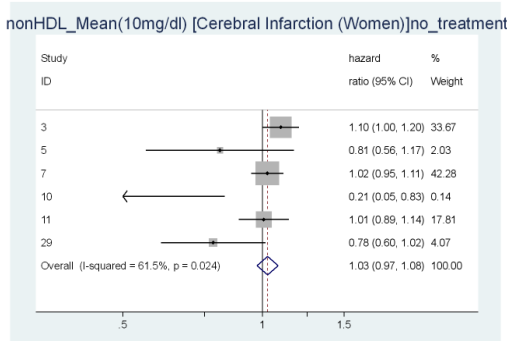
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



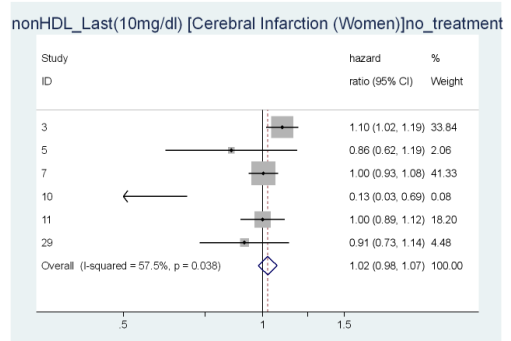
CHD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



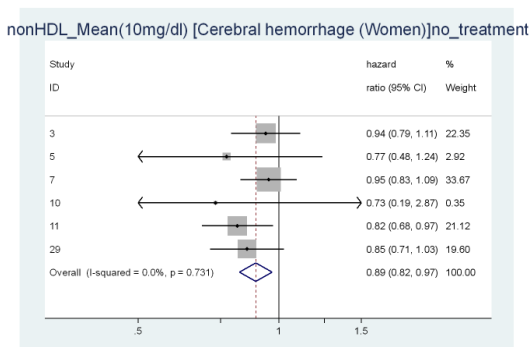
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・単年）

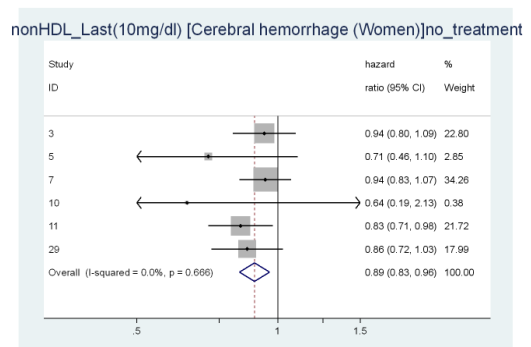
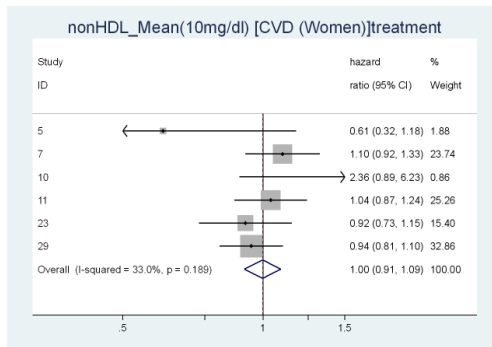


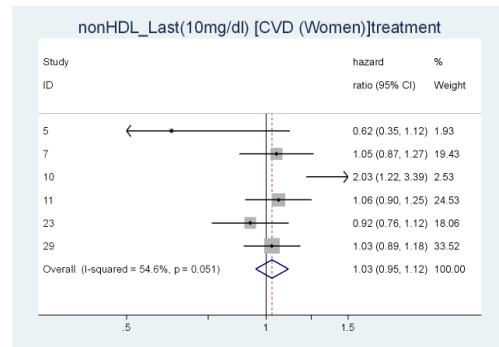
図 4-3 non-HDL のハザード比（女性・高脂血症治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）



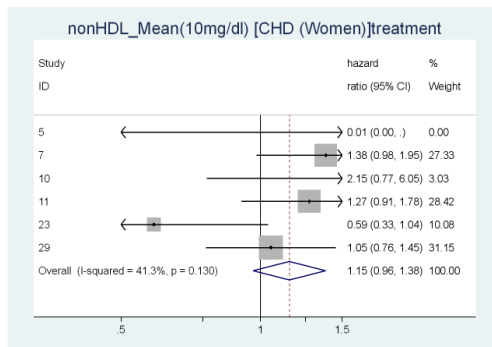
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



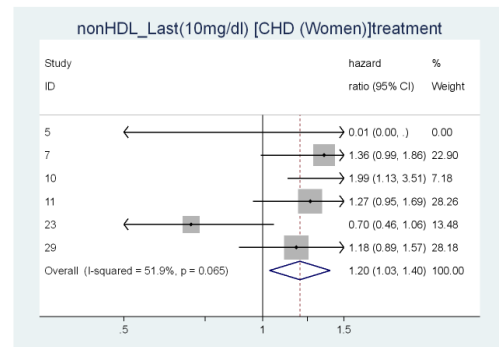
CVD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



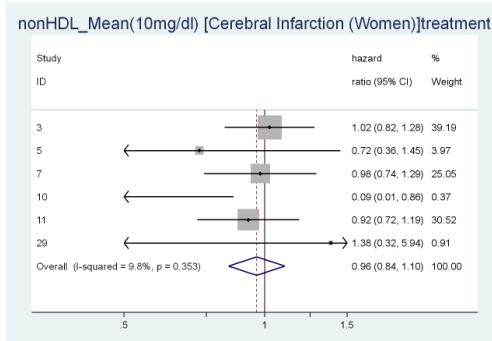
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



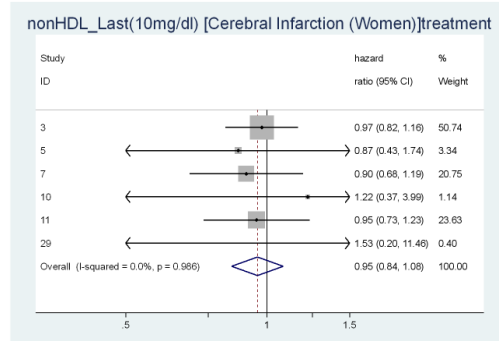
CHD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



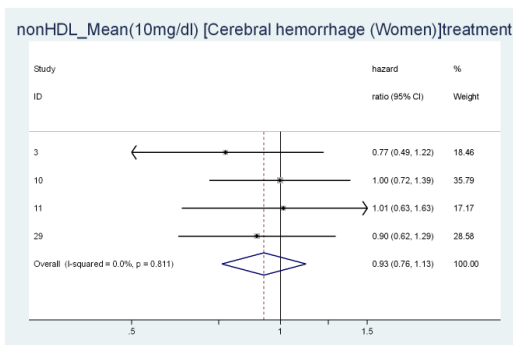
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・単年）

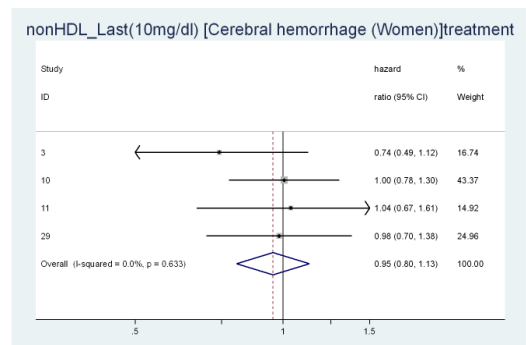
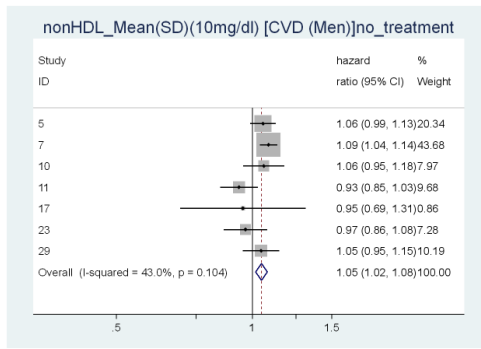
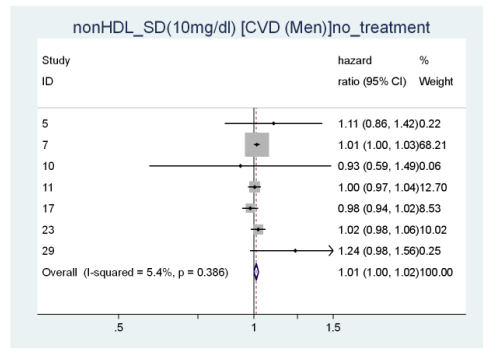


図 4-4 non-HDL のハザード比（女性・高脂血症治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

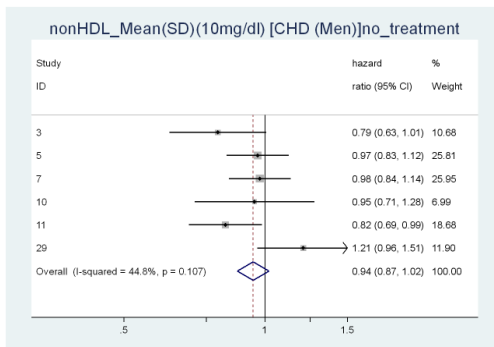
CVD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



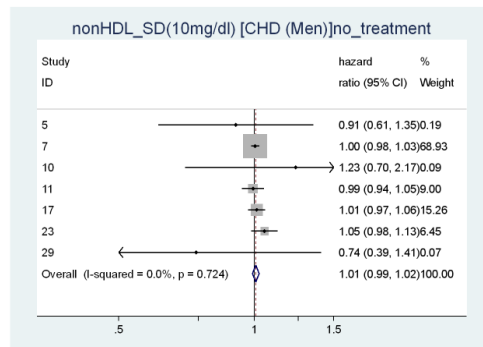
CVD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



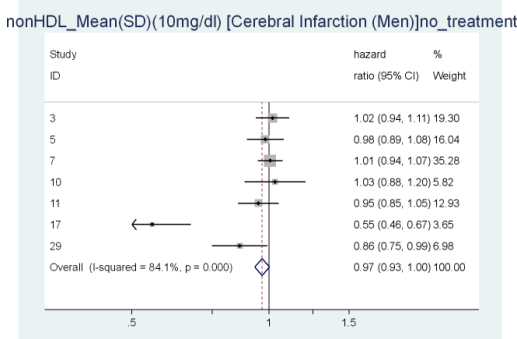
CHD 発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



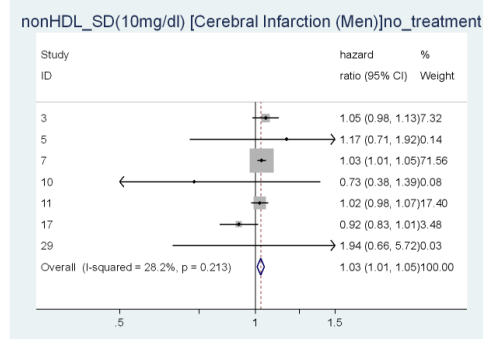
CHD 発症・死亡（男性治療なし・SD）



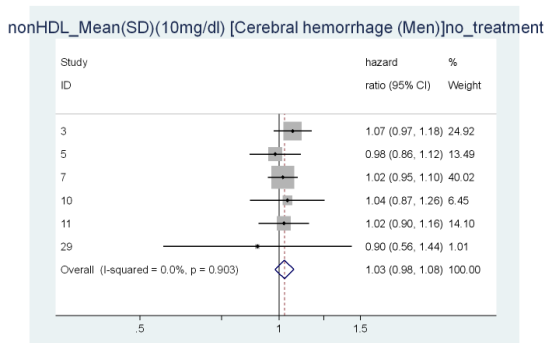
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・SD）

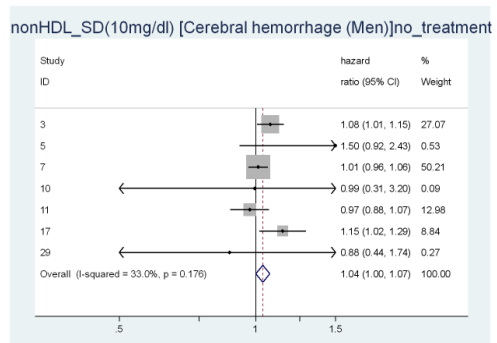
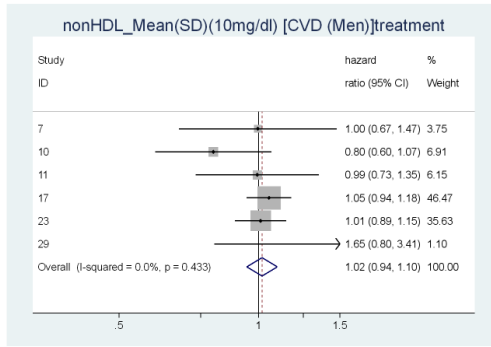
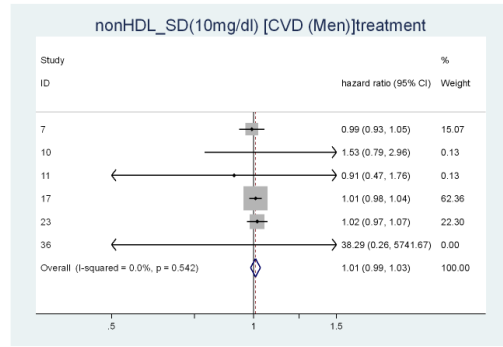


図 4-5 nonHDL のハザード比（男性・高脂血症治療なし・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）

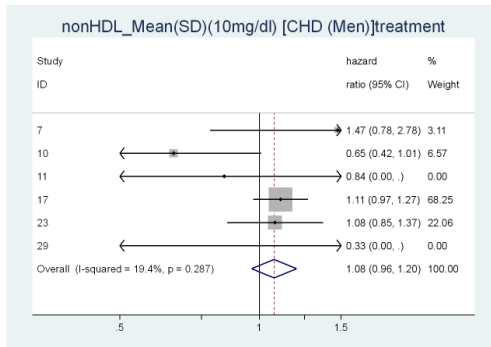
CVD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



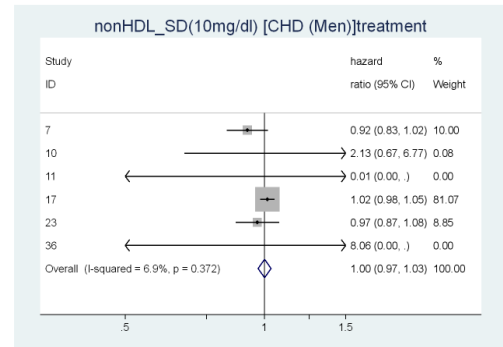
CVD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



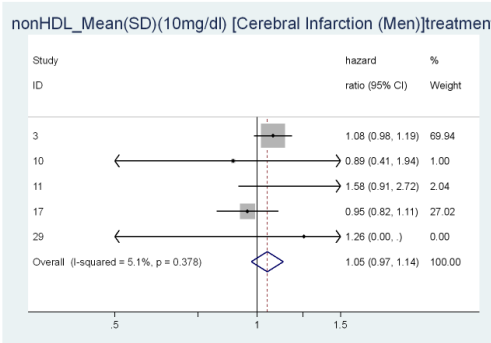
CHD 発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



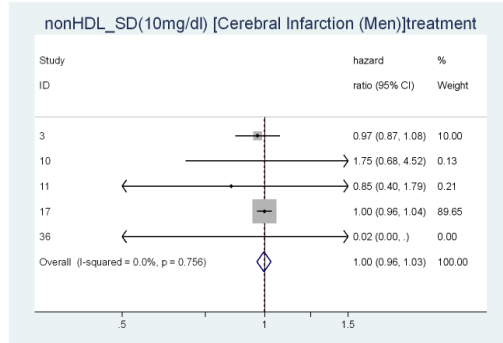
CHD 発症・死亡（男性治療あり・SD）



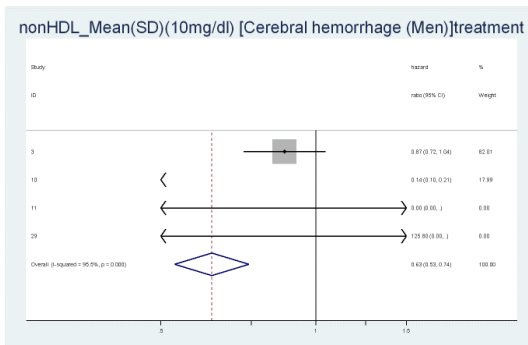
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・SD）

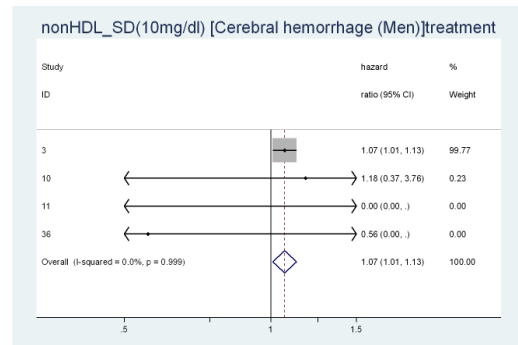
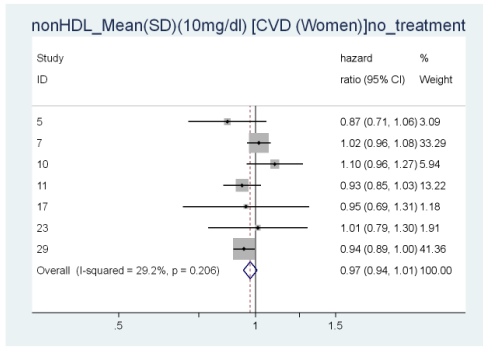
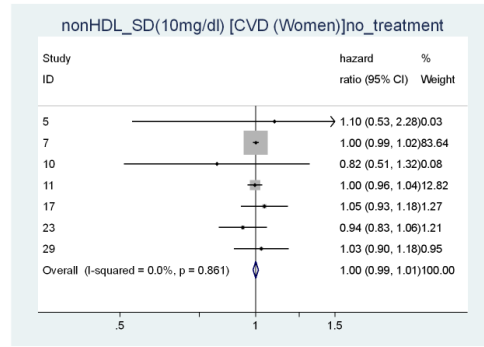


図 4-6 nonHDL のハザード比（男性・高脂血症治療あり・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）

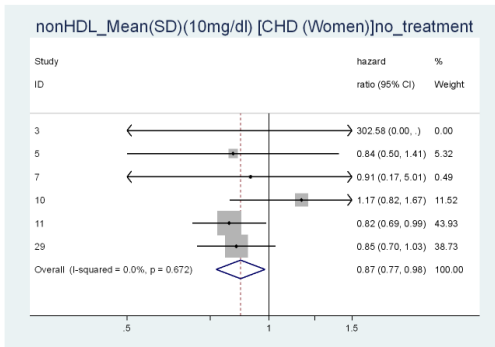
CVD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



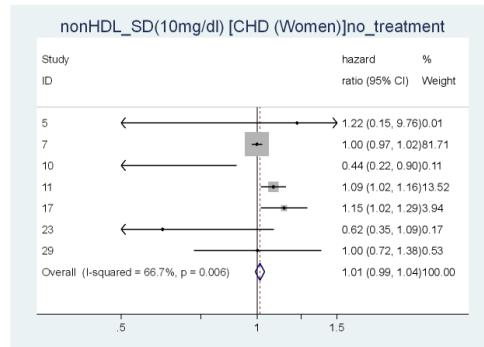
CVD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



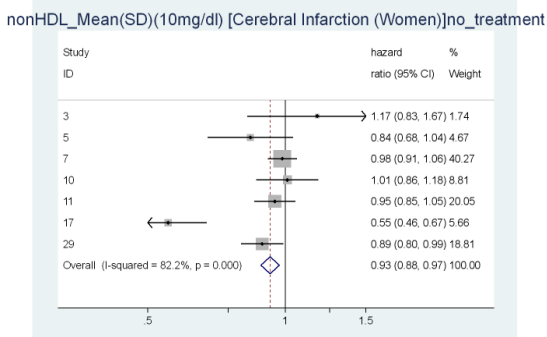
CHD 発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



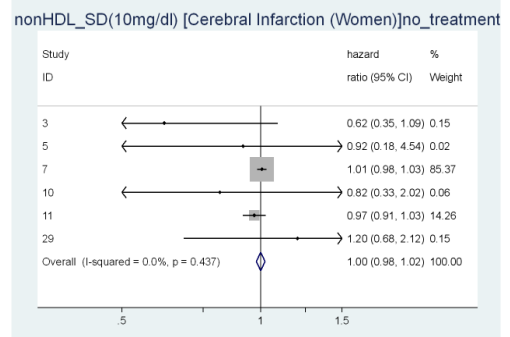
CHD 発症・死亡（女性治療なし・SD）



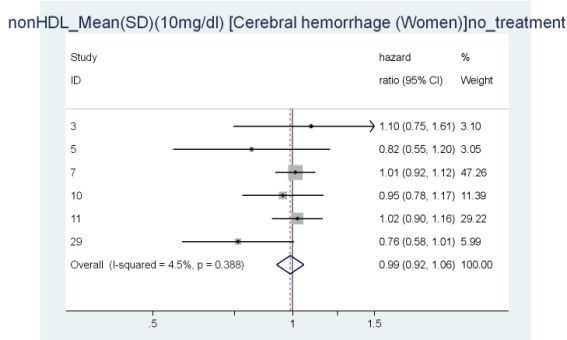
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・SD）

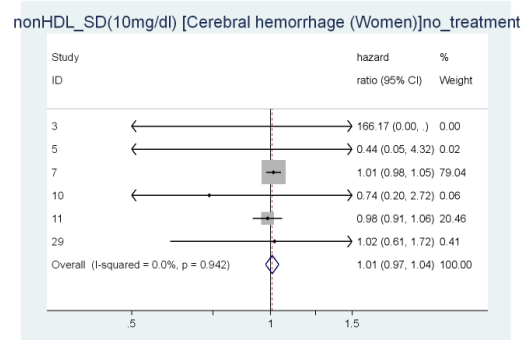
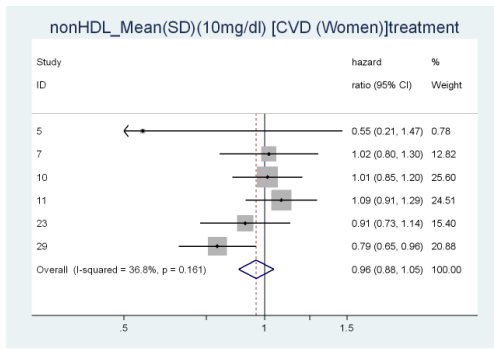
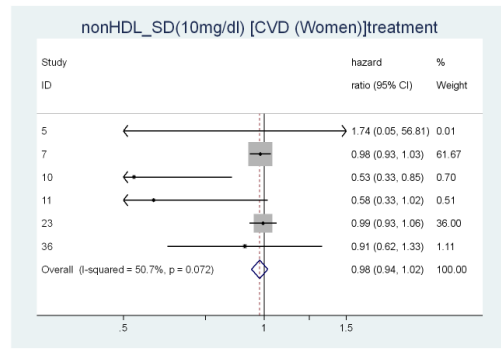


図 4-7 nonHDL のハザード比（女性・高脂血症治療なし・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）

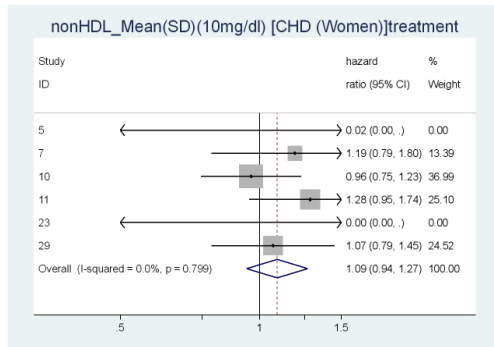
CVD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



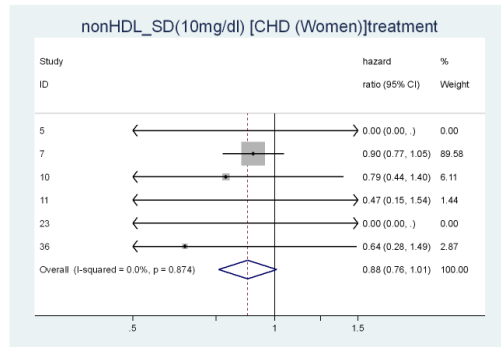
CVD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



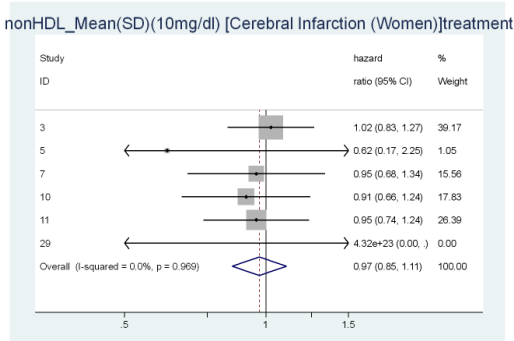
CHD 発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



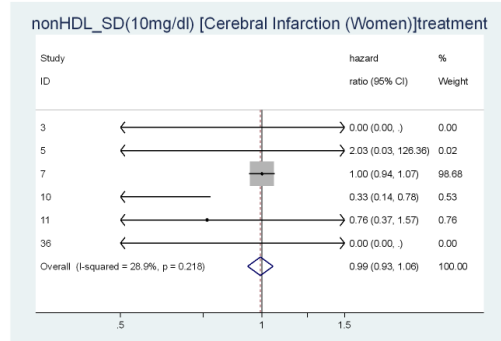
CHD 発症・死亡（女性治療あり・SD）



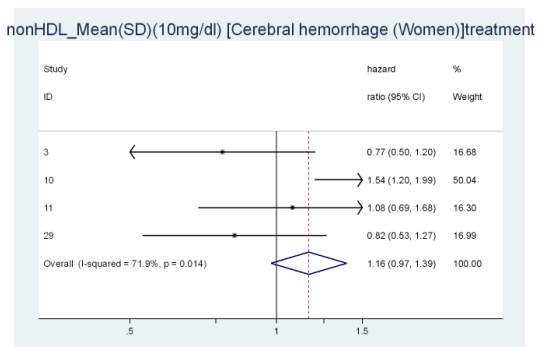
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・SD）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・平均(SD)）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・SD）

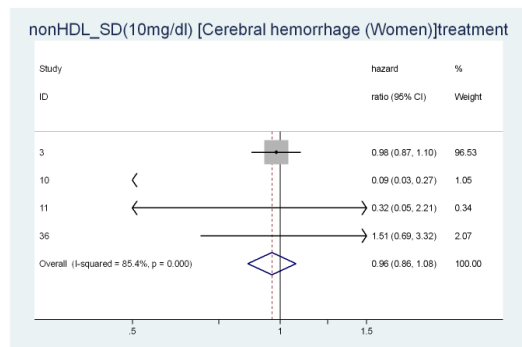
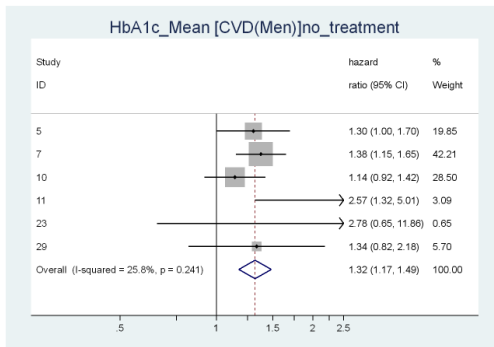
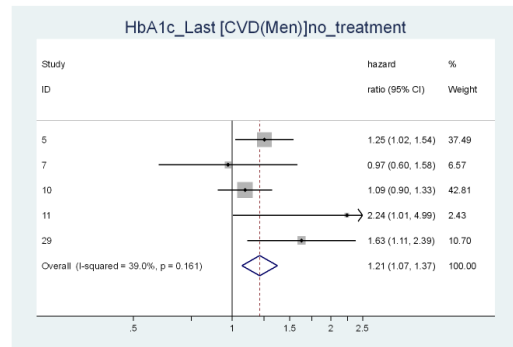


図 4-8 nonHDL のハザード比（女性・高脂血症治療あり・平均/SD）（コホート 29 以外は発症）

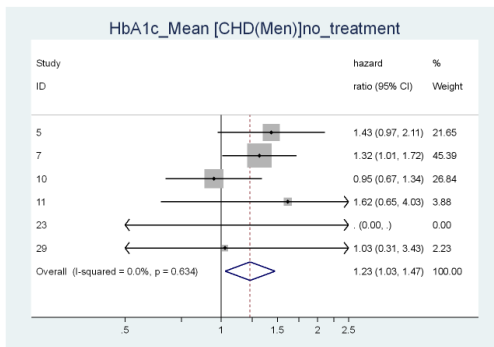
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



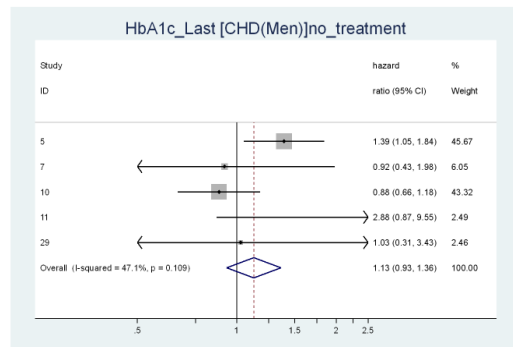
CVD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



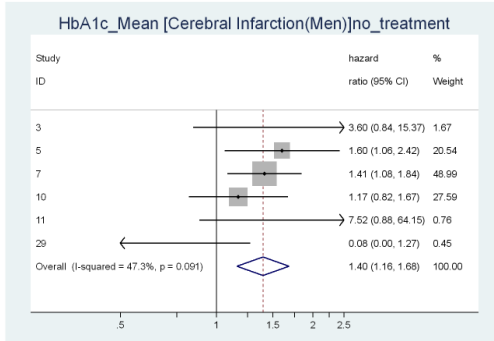
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



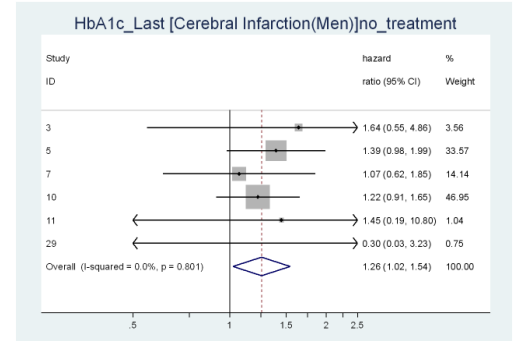
CHD 発症・死亡（男性治療なし・単年）



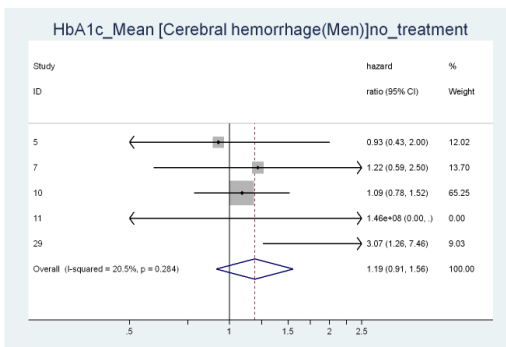
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・単年）

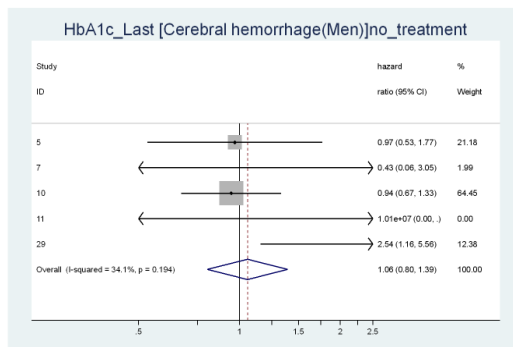
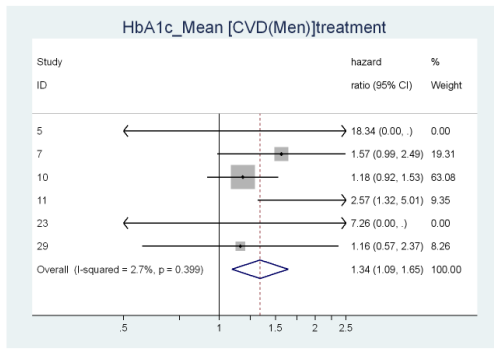
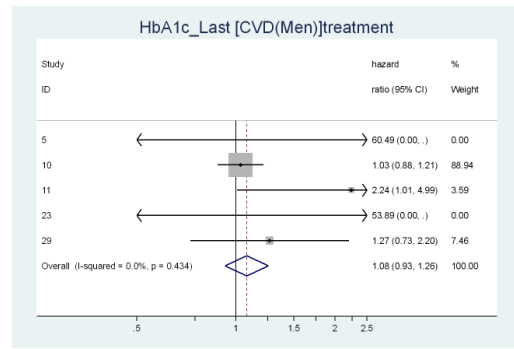


図 5-1 HbA1c のハザード比（男性・糖尿病治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

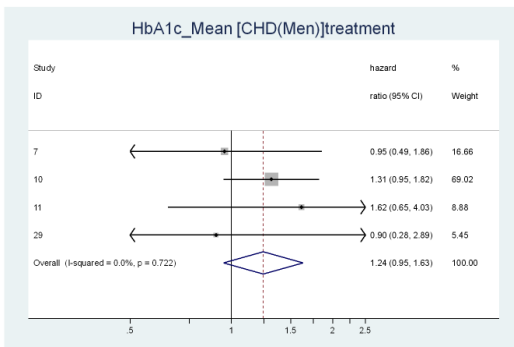
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



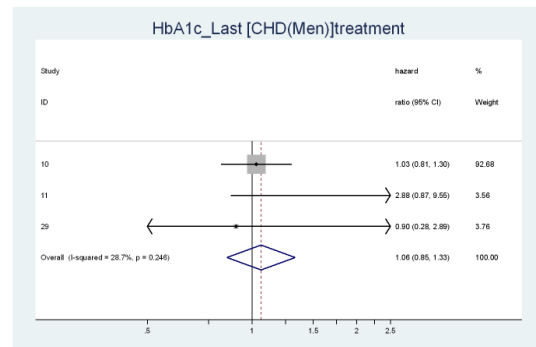
CVD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



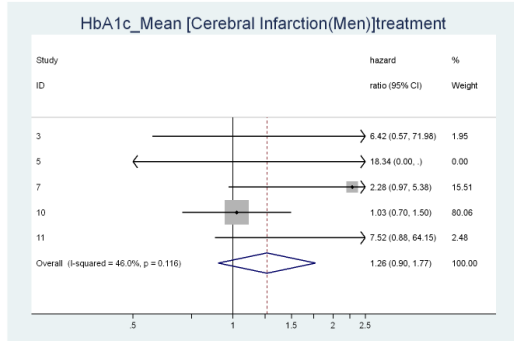
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



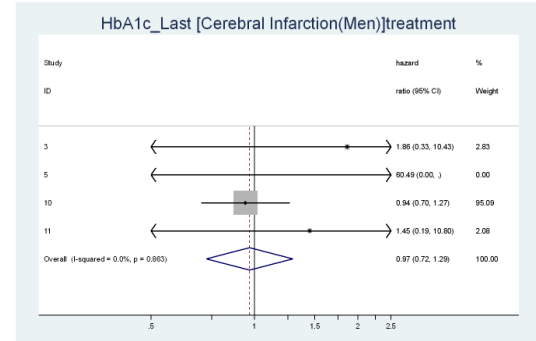
CHD 発症・死亡（男性治療あり・単年）



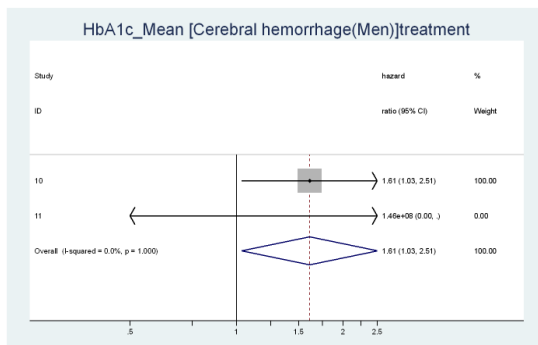
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・単年）

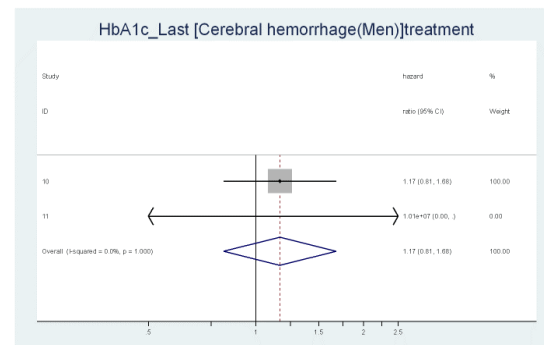
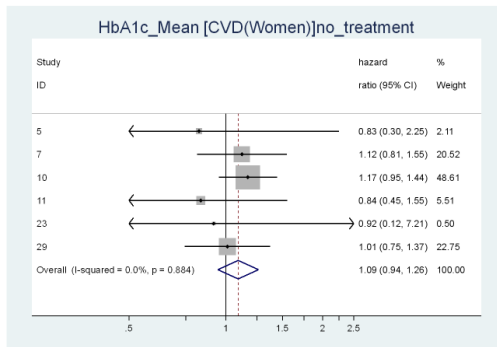
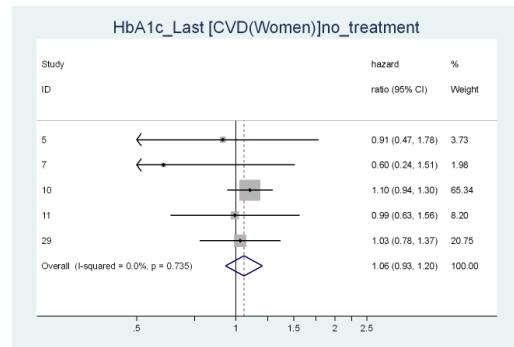


図 5-2 HbA1c のハザード比（男性・糖尿病治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

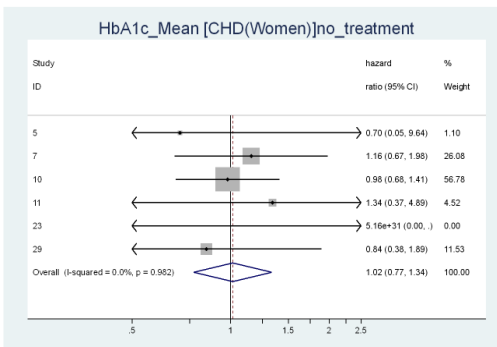
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



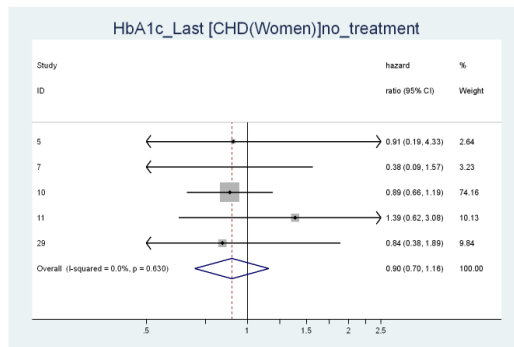
CVD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



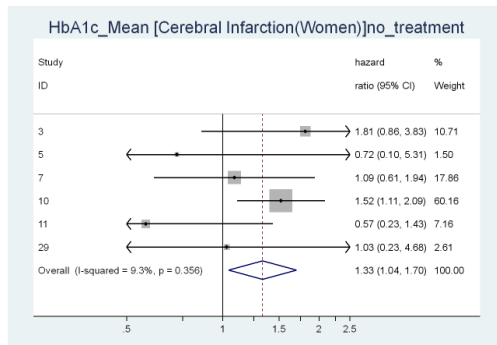
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



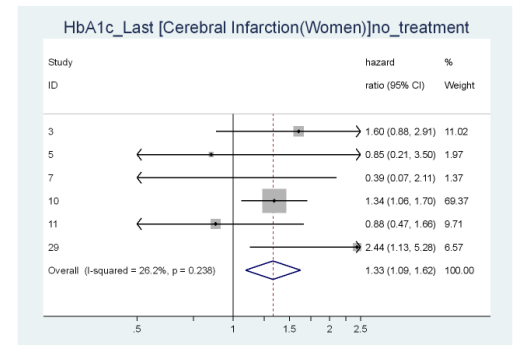
CHD 発症・死亡（女性治療なし・単年）



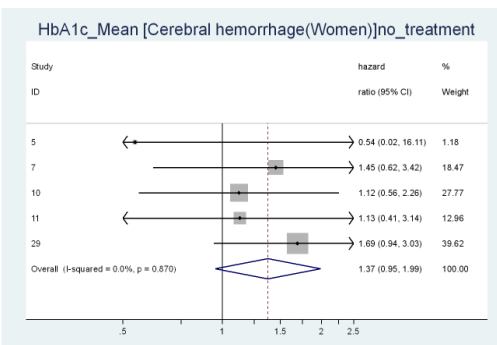
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・単年）

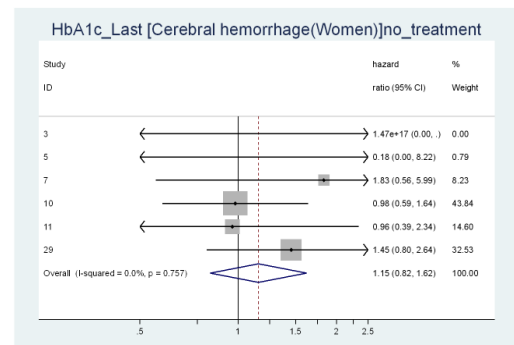
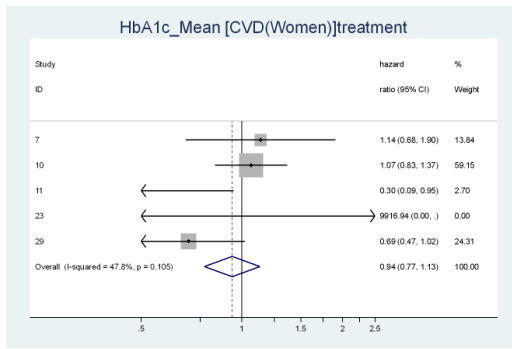


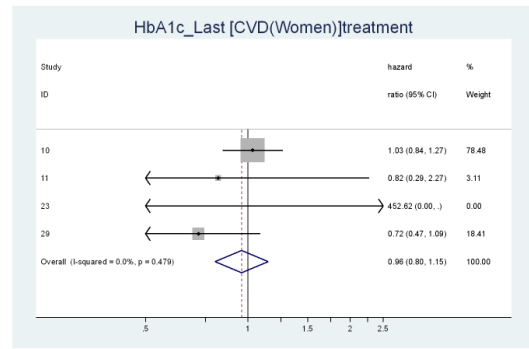
図 5-3 HbA1c のハザード比（女性・糖尿病治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）



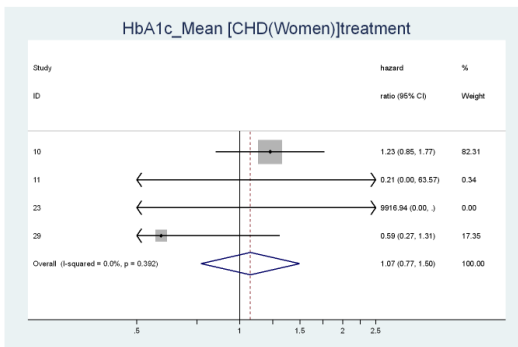
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



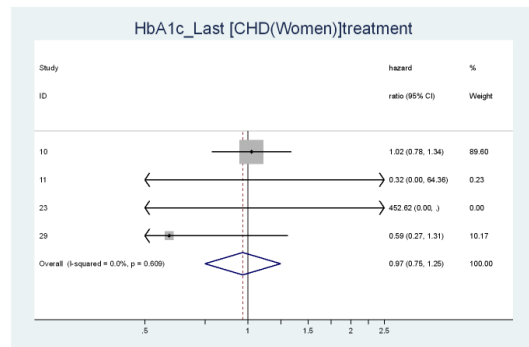
CVD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



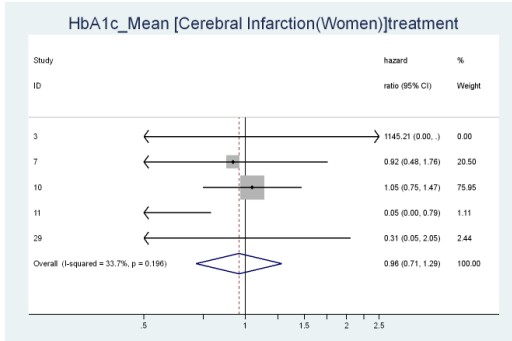
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



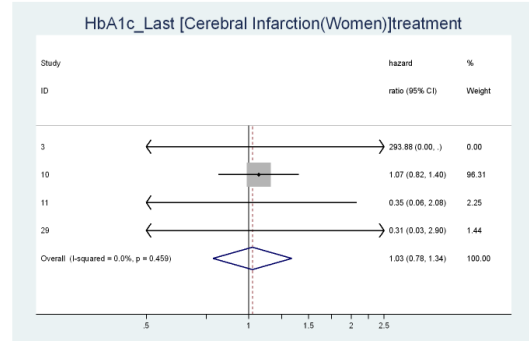
CHD 発症・死亡（女性治療あり・単年）



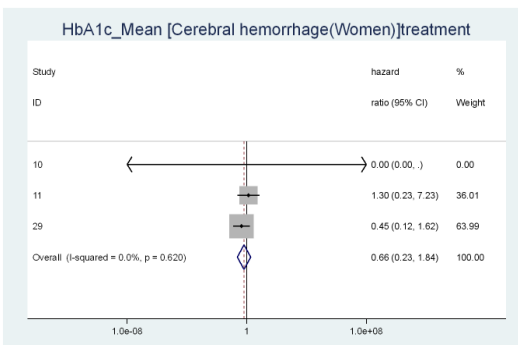
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・単年）

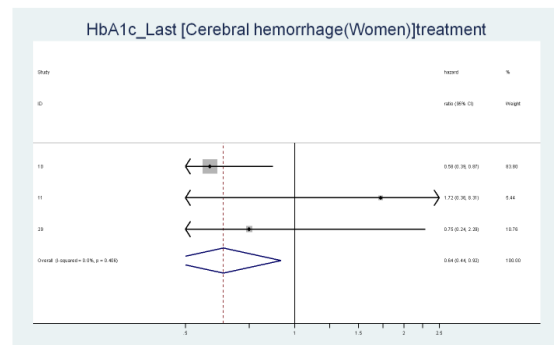


図 5-4 HbA1c のハザード比（女性・糖尿病治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症

表1 各コホートの基本属性（性別）

|    |                |                           | コホートID | 5     | 7     | 10  | 11    | 14     | 17    | 29    |
|----|----------------|---------------------------|--------|-------|-------|-----|-------|--------|-------|-------|
| 男性 |                |                           | 人数     | 3,137 | 2,561 | 425 | 1,191 | 20,467 | 2,875 | 703   |
|    | 年齢             | 歳                         | 平均     | 48    | 60    | 68  | 64    | 67     | 50    | 66    |
|    | 収縮期血圧          | mmHg                      | 平均     | 124   | 129   | 136 | 139   | 136    | 126   | 135   |
|    | 拡張期血圧          | mmHg                      | 平均     | 78    | 81    | 79  | 80    | 79     | 79    | 82    |
|    | 総コレステロール       | mg/dL                     | 平均     | 204   | 203   | 195 | 202   | 195    | 208   | 202   |
|    | HDLコレステロール     | mg/dL                     | 平均     | 55    | 55    | 49  | 59    | 53     | 59    | 59    |
|    | non-HDLコレステロール | mg/dL                     | 平均     | 149   | 148   | 146 | 143   | 142    |       | 143   |
|    | HbA1c          | %                         | 平均     | 6     | 6     | 6   | 5     | 5      | -     | 6     |
|    | BMI            | kg/m <sup>2</sup>         | 平均     | 23    | 23    | 23  | 24    | 23     | 23    | 23    |
|    | eGFR           | mL/min/1.73m <sup>2</sup> | 平均     | 75    | 75    | 73  | 80    |        | -     | 77    |
|    | 喫煙             | 非喫煙                       | 人数     | 1,007 | 660   | 107 | 228   | 4,538  | 792   | 134   |
|    |                | 禁煙                        | 人数     | 362   | 801   | 175 | 501   | 12,491 | 884   | 262   |
|    |                | 喫煙                        | 人数     | 1,768 | 1,100 | 143 | 462   | 20,467 | 1,199 | 307   |
|    | 飲酒             | 非飲酒                       | 人数     | 774   | 683   | 131 | 219   | 7,047  | 587   | 84    |
|    |                | 禁酒                        | 人数     | -     | 67    | 30  | 99    | 10,876 |       | 21    |
|    |                | 飲酒                        | 人数     | 2,363 | 1,811 | 264 | 873   | 20,467 | 2,288 | 598   |
|    | 脳心血管疾患既往       | あり                        | 人数     | 8     | 165   | -   | 199   |        | -     | 197   |
|    |                | なし                        | 人数     | 3,129 | 2,396 | -   | 992   |        | -     | 506   |
|    | 高血圧*           | あり                        | 人数     | 655   | 970   | 196 | 685   | 14,214 | 688   | 494   |
|    |                | なし                        | 人数     | 2,482 | 1,591 | 229 | 506   | 6,253  | 2,187 | 209   |
| 女性 |                |                           | 人数     | 1,766 | 3,063 | 702 | 2,237 | 42,401 | 651   | 1,494 |
|    | 年齢             | 歳                         | 平均     | 48    | 58    | 66  | 62    | 64     | 48    | 70    |
|    | 収縮期血圧          | mmHg                      | 平均     | 123   | 127   | 134 | 134   | 133    | 119   | 136   |
|    | 拡張期血圧          | mmHg                      | 平均     | 77    | 78    | 76  | 76    | 77     | 73    | 79    |
|    | 総コレステロール       | mg/dL                     | 平均     | 205   | 216   | 219 | 220   | 214    | 209   | 218   |
|    | HDLコレステロール     | mg/dL                     | 平均     | 57    | 64    | 56  | 65    | 58     | 71    | 68    |
|    | non-HDLコレステロール | mg/dL                     | 平均     | 148   | 151   | 162 | 156   | 156    |       | 150   |
|    | HbA1c          | %                         | 平均     | 5     | 6     | 6   | 5     | 5      | -     | 6     |
|    | BMI            | kg/m <sup>2</sup>         | 平均     | 23    | 22    | 23  | 23    | 23     | 22    | 23    |
|    | eGFR           | mL/min/1.73m <sup>2</sup> | 平均     | 75    | 78    | 77  | 81    |        | -     | 76    |
|    | 喫煙             | 非喫煙                       | 人数     | 1,687 | 2,672 | 660 | 2,072 | 40,423 | 31    | 1,307 |
|    |                | 禁煙                        | 人数     | 13    | 105   | 15  | 76    | 388    | 26    | 62    |
|    |                | 喫煙                        | 人数     | 66    | 284   | 27  | 89    | 1,590  | 594   | 125   |
|    | 飲酒             | 非飲酒                       | 人数     | 1,418 | 2,181 | 603 | 1,779 | 36,126 | 319   | 861   |
|    |                | 禁酒                        | 人数     | -     | 22    | 5   | 102   | 4,866  |       | 14    |
|    |                | 飲酒                        | 人数     | 348   | 856   | 94  | 356   | 1,409  | 332   | 619   |
|    | 脳心血管疾患既往       | あり                        | 人数     | 2     | 112   | -   | 365   |        | -     | 495   |
|    |                | なし                        | 人数     | 1,764 | 2,951 | -   | 1,872 |        | -     | 999   |
|    | 高血圧*           | あり                        | 人数     | 223   | 1,002 | 362 | 1,079 | 12,507 | 82    | 984   |
|    |                | なし                        | 人数     | 1,543 | 2,061 | 340 | 1,158 | 29,894 | 569   | 510   |

表2 各コホートの疾患別イベント数（性・高血圧治療の有無別）

| 高血圧治療 | コホート | イベント | 男性  |     |      |     |     | 女性  |     |      |     |     |
|-------|------|------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
|       |      |      | CVD | CHD | 全脳卒中 | 脳梗塞 | 脳出血 | CVD | CHD | 全脳卒中 | 脳梗塞 | 脳出血 |
| なし    | 5    | 発症   | 95  | 45  | 45   | 23  | 16  | 18  | 2   | 16   | 6   | 4   |
|       | 7    | 発症   | 199 | 97  | 108  | 76  | 18  | 133 | 44  | 92   | 52  | 17  |
|       | 10   | 発症   | 45  | 23  | 28   | 20  | 7   | 33  | 11  | 24   | 14  | 4   |
|       | 11   | 発症   | 50  | 17  | 33   | 24  | 9   | 38  | 9   | 29   | 17  | 12  |
|       | 29   | 死亡   | 40  | 9   | 25   | 4   | 6   | 99  | 19  | 48   | 7   | 11  |
| あり    | 5    | 発症   | 25  | 9   | 16   | 10  | 6   | 4   | 1   | 3    | 0   | 1   |
|       | 7    | 発症   | 74  | 38  | 42   | 30  | 8   | 61  | 21  | 40   | 26  | 7   |
|       | 10   | 発症   | 32  | 17  | 18   | 13  | 5   | 25  | 7   | 18   | 16  | 1   |
|       | 11   | 発症   | 38  | 9   | 29   | 23  | 6   | 37  | 5   | 32   | 23  | 9   |
|       | 29   | 死亡   | 22  | 5   | 12   | 0   | 4   | 79  | 15  | 41   | 2   | 6   |

表3 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

| 収縮期血圧 |       | 治療なし |      |      | 治療あり |      |      |
|-------|-------|------|------|------|------|------|------|
|       |       | 5年平均 | 最大値  | 単年値  | 5年平均 | 最大値  | 単年値  |
| 男性    | CVD   | 1.24 | 1.19 | 1.17 | 1.04 | 1.05 | 1.05 |
|       | CHD   | 1.22 | 1.18 | 1.17 | 0.99 | 0.99 | 0.99 |
|       | 脳卒中全体 | 1.23 | 1.21 | 1.18 | 1.09 | 1.1  | 1.08 |
|       | 脳梗塞   | 1.2  | 1.19 | 1.13 | 1.07 | 1.08 | 1.12 |
|       | 脳出血   | 1.34 | 1.27 | 1.28 | 1.07 | 1.07 | 0.93 |
| 女性    | CVD   | 1.17 | 1.14 | 1.08 | 1.05 | 1.08 | 1.02 |
|       | CHD   | 1.13 | 1.09 | 1.04 | 1.02 | 1.01 | 1.01 |
|       | 脳卒中全体 | 1.27 | 1.21 | 1.17 | 1.06 | 1.11 | 1.07 |
|       | 脳梗塞   | 1.25 | 1.22 | 1.17 | 1.07 | 1.12 | 1.03 |
|       | 脳出血   | 1.3  | 1.27 | 1.2  | 1.28 | 1.22 | 1.33 |

黄色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表4 経時データの要約指標（5年平均・標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

| 収縮期血圧 |       | 治療なし |      | 治療あり |      |
|-------|-------|------|------|------|------|
|       |       | 5年平均 | SD   | 5年平均 | SD   |
| 男性    | CVD   | 1.2  | 1.02 | 1.04 | 1.04 |
|       | CHD   | 1.14 | 1.01 | 1.05 | 1.05 |
|       | 脳卒中全体 | 1.21 | 1.04 | 1.04 | 1.06 |
|       | 脳梗塞   | 1.14 | 1.05 | 1.36 | 1.08 |
|       | 脳出血   | 1.31 | 1.04 | 1.13 | 1.05 |
| 女性    | CVD   | 1.15 | 1.03 | 1.34 | 1.04 |
|       | CHD   | 1.05 | 1.04 | 2.06 | 1    |
|       | 脳卒中全体 | 1.29 | 1.02 | 1.02 | 1.07 |
|       | 脳梗塞   | 1.19 | 1.04 | 1.04 | 1.08 |
|       | 脳出血   | 1.68 | 1.06 | 1.13 | 1.17 |

黄色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表5 経時データの要約指標（5年平均・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（総コレステロール）

| 総コレステロール |       | 治療なし |      | 治療あり |      |
|----------|-------|------|------|------|------|
|          |       | 5年平均 | 単年値  | 5年平均 | 単年値  |
| 男性       | CVD   | 1.06 | 1.05 | 1.01 | 0.97 |
|          | CHD   | 1.12 | 1.10 | 1.03 | 0.99 |
|          | 脳卒中全体 | 1.00 | 1.01 | 1.02 | 0.97 |
|          | 脳梗塞   | 1.04 | 1.03 | 1.01 | 0.95 |
|          | 脳出血   | 0.93 | 0.92 | 0.31 | 0.25 |
| 女性       | CVD   | 0.98 | 0.99 | 0.93 | 0.97 |
|          | CHD   | 1.06 | 1.04 | 0.97 | 1.02 |
|          | 脳卒中全体 | 0.97 | 0.98 | 0.97 | 0.97 |
|          | 脳梗塞   | 1.01 | 1.01 | 0.97 | 0.97 |
|          | 脳出血   | 0.94 | 0.94 | 1.05 | 1.03 |

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表6 経時データの要約指標（5年平均・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（HbA1c）

| HbA1c |       | 治療なし |      | 治療あり |      |
|-------|-------|------|------|------|------|
|       |       | 5年平均 | 単年値  | 5年平均 | 単年値  |
| 男性    | CVD   | 1.32 | 1.21 | 1.34 | 1.08 |
|       | CHD   | 1.23 | 1.13 | 1.24 | 1.06 |
|       | 脳卒中全体 | 1.32 | 1.19 | 1.37 | 1.04 |
|       | 脳梗塞   | 1.40 | 1.26 | 1.26 | 0.97 |
|       | 脳出血   | 1.19 | 1.06 | 1.61 | 1.17 |
| 女性    | CVD   | 1.09 | 1.06 | 0.94 | 0.96 |
|       | CHD   | 1.02 | 0.90 | 1.07 | 0.97 |
|       | 脳卒中全体 | 1.29 | 1.24 | 0.92 | 1.01 |
|       | 脳梗塞   | 1.33 | 1.33 | 0.96 | 1.03 |
|       | 脳出血   | 1.37 | 1.15 | 0.66 | 0.64 |

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性の検討

|       |       |                                    |
|-------|-------|------------------------------------|
| 研究代表者 | 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 | 大久保孝義 | 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授               |
| 研究分担者 | 三浦克之  | 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門 教授       |
| 研究分担者 | 丹野高三  | 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授             |
| 研究分担者 | 坂田清美  | 岩手県予防医学協会 予防医学部長                   |
| 研究分担者 | 石川鎮清  | 自治医科大学情報センター 教授                    |
| 研究分担者 | 岡村智教  | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 教授             |
| 研究分担者 | 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          |
| 研究分担者 | 村木功   | 大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学 助教             |
| 研究分担者 | 磯博康   | 国立国際医療研究センターグローバルヘルス政策研究センター センター長 |
| 研究分担者 | 大西浩文  | 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授                |
| 研究分担者 | 櫻井勝   | 金沢医科大学医学部衛生学 特任教授                  |
| 研究分担者 | 立川佳美  | 放射線影響研究所臨床研究部 副部長                  |
| 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                |
| 研究分担者 | 八谷 寛  | 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野 教授   |
| 研究分担者 | 玉腰暁子  | 北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室 教授      |
| 研究分担者 | 小久保喜弘 | 国立循環器病研究センター健診部 特任部長               |
| 研究分担者 | 宮本恵宏  | 国立循環器病研究センターオープンイノベーションセンター センター長  |
| 研究分担者 | 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      |
| 研究分担者 | 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 副所長        |
| 研究分担者 | 中山健夫  | 京都大学大学院医学研究科健康情報学 教授               |
| 研究協力者 | 入江ふじこ | 茨城県土浦保健所 所長                        |
| 研究協力者 | 西連地利己 | 獨協医科大学看護学部看護医科学（基礎）領域 教授           |
| 研究協力者 | 鈴木智子  | 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野               |
| 研究協力者 | 竹内由則  | 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 講師            |
| 研究協力者 | 大庭真梨  | 国立精神・神経医療研究センター情報管理・解析部 生物統計解析室 室長 |

#### 研究要旨

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN循環器死亡データベースを用い、1)追跡年を期間別に区切ったデータを作成し、解析した。また2)集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristics)法によりその予測能を検討した。3) EPOCH-JAPAN参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、リスク因子の経時的な変化が循環器疾患死亡に与える影響について、共同研究計画書を立案したもとの検討した。その結果、1) 各リスク因子における期間別ハザード比の特徴が示された、2) リスク予測モデルの長期的な予測能が性・疾患別に示された。3) 個人の検査値（血圧、脂質、HbA1c）の経時的な変化（傾き）が循環器疾患発生に及ぼす影響については、変化パターンを連続量・二値（正負）としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。その原因として5年間の変化が小さくはハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題があると

考えられた。

## A. 研究目的

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、追跡年を期間別に区切ったデータを作成し、解析した。また集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で、時間依存性 ROC(Receiver Operating Characteristics)法を用い、その予測能を検討した。

経時的リスク因子が、循環器疾患の発生に如何なる影響を与えるかについては定説がなく、現在欧米を中心に精力的な報告がなされている状況である。今回、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、リスク因子の経時的な変化が循環器疾患死亡に与える影響について、共同研究計画書を立案したもとで検討した。

## B. 研究方法

### (1) 集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討

解析対象者は、1990-95年にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの 50,709 人(男性 21,191 人、女性 29,518 人)である。この解析対象者に対し、男女別にコホート調整 Cox 回帰を実行しハザード比を算出した。回帰モデルに投入した項目は、前回研究班の集団における循環器疾患の 10 年予測リスクモデルで使用した 5 項目とした：年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病。今回、追跡期間別のハザード比を検討するにあたり、期間区分を 0-5 年未満、5-10 年未満、10-15 年未満、15-20 年未満、20-25 年未満の 5 区分とした。この区分に基づき、区分別に各項目のハザード比が算出・比較した。この比較を通じて、期間区分別のリスク予想能を検討

した。対象としたエンドポイントは全循環器疾患死亡(CVD)とした。

### (2) 集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討

解析対象者は、1990年にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの 21,863 人(男性 9,030 人、女性 12,833 人)である。今回の検討では、前回研究班で開発した、集団の絶対リスク推定のためのリスク予測モデルの長期予測能を検討した。このリスク予測モデルでは年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病の 5 つの危険因子が投入されており、コホートは調整因子として使用されている。このリスク予測モデルにおける長期予測能を検討するにあたって、時間依存性 ROC(time-dependent ROC)という方法を用いた。この方法は、イベント発生ごとに実測値と予測値を求め、イベント発生時点の ROC 曲線とその下部面積(Area under the curve;以下 AUC)を計算するものである。この各時間の AUC と 95%信頼区間を時間軸に対しプロットすることで、長期にわたるモデル予測能の推移を検討した。

### (3) 経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の統合解析

検討方針として、経時的な変化(トレンド)について検査値の経年的な傾きを指標とし、その影響を探索することとした。その上で解析内容の詳細について研究事務局で検討し、付録に示す「エビデンス班経時データ解析の解析計画書」を作成した。この研究計画に基づいて、各コホートでデータ解析を実施した。各コホートから提出された解析結果を中央事務局でまとめ、メタアナリシスの手法を用い、統合ハザード

ド比を算出した。

#### (倫理面への配慮)

本研究ではデータを用いないため、個人情報保護に関連する問題は生じない。「人を対象とする生命科学・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・東邦大学、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) 集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討

図 1-1、図 1-2 に心血管疾患死亡における追跡期間の区分別のハザード比を示した。その結果、期間を区分したもとのハザード比の変動(最大-最小)は、年齢(男性: 1.027-1.120、女性: 1.041-1.140)、収縮期血圧(男性: 1.029-1.121、女性: 1.056-1.154)、血清総コレステロール(男性: 0.974-1.025、女性: 0.989-1.024)は、期間を区分したもとのハザード比の変動は小さい一方で、禁煙(男性: 0.607-1.101、女性: 0.618-1.610)、現在喫煙(男性: 0.744-1.242、女性: 0.881-1.564)、糖尿病(男性: 1.091-2.308、女性: 0.996-1.639)では、その変動が大きいことが示された。

#### (2) 集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討

図 2 にリスク予測モデルにおける追跡期間と AUC による予測能を疾患別、男女別に示した。A) 心血管疾患死亡では追跡開始直後の予測能(AUC)は低かったものの、2 年以降は約 0.85 で安定し(最大値: 男性 0.904(15.4 年)、女性 0.915(14.2 年))、その傾向は男女で変わらなかった。B) 脳卒中死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、2 年以降は 0.85-0.9 で安定し(2 年以降の最大値: 男性 0.921 (15.5 年)、

女性 0.913(2.74 年))、その傾向は男女で変わらなかった。C) 脳梗塞死亡では、男性では期間中上下に変動するものの AUC は 0.95 前後の値をとり(最大値: 0.973)、女性では 5 年以降、0.9-0.95 で安定した(5 年以降の最大値: 女性 0.958(18.1 年))。D) 脳出血死亡では、男性では A), B), C) と異なり AUC が 0.8 前後の値をとる一方(最大値: 0.877(2.32 年))、女性では 0.95 前後の高い値を示した(最大値: 0.969(8.63 年))。D) 心臓疾患死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、5 年以降は 0.85-0.9 で安定した(5 年以降の最大値: 男性 0.914 (17.3 年)、女性 0.932(13.9 年))。総じてみると、今回検討した集団を対象としたリスク予測モデルでは、AUC でみた長期的な予測能は良好であるという結果であった。

#### (3) 経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の統合解析

図 3-1 に男性・高血圧治療なしの集団における収縮期血圧のトレンド(傾き)と循環器疾患発症・死亡との関連を示す。左は変化を連続量(単位: 1 mmHg)、右は変化を二値(正負)としたときのハザード比を示している。変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかった。同様に収縮期血圧に関する検討を図 3-2 に男性・高血圧治療あり、図 3-3 に女性・高血圧治療なし、図 3-4 に女性・高血圧治療ありの結果をそれぞれ示した。表 1 に収縮期血圧に関するこれらハザード比を要約したものを示した。表 1 より治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。表 2 に拡張期血圧に関する経時データの傾きと疾患発生・死亡とのハザード比をまとめたものを示した。こちらの結果も収縮期血圧と同様、治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。

図 4-1 に男性・高脂血症治療なしの集団における総コレステロールの変化(傾き)と循環器疾患発症・死亡との関連を示した。左は変



化を連続量（単位：1 mg/dl）、右は変化を二値(正負)としたときのハザード比を示している。変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかった。同様に総コレステロールに関する検討を図 4-2 に男性・高脂血症治療あり、図 4-3 に女性・高脂血症治療なし、図 4-4 に女性・高脂血症治療ありの結果をそれぞれ示した。高脂血症治療ありの結果を示す図 4-2 と図 4-4 ではともに、傾きを二値化した際のハザード比の値が不安定であり、統合が不可能であった。表 3 に総コレステロールに関するこれらハザード比を要約したものを示した。表 3 より治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。表 4 に Non-HDL に関する経時データの傾きと疾患発生・死亡とのハザード比をまとめたものを示した。こちらの結果も総コレステロールと同様、治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。

図 5-1 に男性・糖尿病治療なしの集団における HbA1c の変化（傾き）と循環器疾患発症・死亡との関連を示す。左は変化を連続量（単位：1 mg/dl）、右は変化を二値(正負)としたときのハザード比を示している。変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかったものの、血圧やコレステロールと異なり、統合ハザード比の値が比較的大きい傾向を示した。図 5-2 に女性・糖尿病治療なしの集団における結果を示した。図 2-5 と同様、変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかったものの、血圧やコレステロールと異なり、統合ハザード比の値が比較的大きい傾向を示した。なお女性においては、傾きを二値化した際の脳梗塞、脳出血のハザード比の値が不安定であり、統合が不可能であった。表 5 に HbA1c に関するこれらハザード比を要約したもの

に示した。表 5 より治療なしのグループにおいて、有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。ただ血圧や脂質指標に比べて、ハザード比の絶対値が大きい傾向があった。

#### D. 考察

集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10 年以上）の可能性を検討するにあたり、(1)集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討、(2)集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討、(3)経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の統合解析の 3 つを実施した。

(1)集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別のハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙などの有無では、期間別に大きな違いがみられた。この糖尿病、喫煙の期間別ハザード比を分析すると、ベースライン測定から期間が遠ざかるに従い、喫煙のハザード比が低減する一方、糖尿病では逆にハザード比の上昇傾向がみられていた。この傾向は禁煙の効果を示した研究と似通った傾向を示しており、糖尿病については糖尿病罹病期間と循環器疾患死亡との関連のアナロジーから考えても納得がいく結果といえる。統計的にみると、今回の解析では年齢・血圧等は連続量として取り扱ったのに対し、糖尿病、喫煙状況は二値変数として解析しており、この変数の取り扱いの違いがハザード比に現れたのかも知れない。

(2)集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討では、時間依存性 ROC という手法を用いて、男女別・疾患別に検討を行った。その結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、ほぼ良好な

AUCの値が期間の長短によらず観察された。今回の検討はモデルを構築したデータベースと、その検証に使用したデータベースが同一（内部検証）であるため、比較的AUCの値が大きくなったと思われる。今後、外部検証データによる、外部妥当性の検証ならびに予測能評価が必要になるとと思われる。

(3)経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の統合解析では、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きにスポットをあて、その傾きとアウトカムとの関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出したハザード比をメタアナリシスの手法により集積・統合した。その結果、血圧、コレステロール、HbA1cの各検査指標と循環器疾患発症・死亡との関連で有意なものはなかった。

本テーマを設定する段階では、検査値が時間を経るとともに上昇する、つまり時間軸に対する傾きが正の場合、ハザード比が上昇すると予想していたが、統合解析の結果、その傾向は検出されなかった。図のフォレストプロットをみると大多数のコホートでハザード比の信頼区間が大きいことが示され、ハザード比の推定精度が十分でなかった。この原因として、「検査値の経時的な変化（傾き）がとる範囲が小さいことと」が挙げられる。この問題であるが、一般に反応変数（ $x$ ）がとる範囲が狭い場合、傾きの影響を示すパラメータの推定精度は低くなる。今回、5年間の経時変化を捉えるために、測定年を要因（ $x$ ）、検査値を反応変数（ $y$ ）とした単回帰から求めたパラメータを、変化（傾き）の指標として解析を実施した。対象者の危険因子の変化が疾病発生に影響を与えるという考え方には蓋然性があるものの、対象者の変化を捉える上で、今回取り上げた5年という期間は短かったのではないかと考えられる。

本解析で一部のコホートを除きハザード

比の値が1.0付近であり、統合ハザード比も大きな値を示さなかった。考えられる理由として、1. 検査値のベースライン値の調整と2. 経時的な変化（傾き）の指標化の2つの問題がある。まず「1. 検査値のベースライン値の調整」の問題であるが、今回の経時的な変化（傾き）のハザード比を求めるにあたり、各検査値のベースライン値を調整要因に加えた。これは各個人で検査値のレベルが異なり、その影響を調整したもとで経時的な変化（傾き）の影響を議論すべきと考えたためである。本解析によって各検査値のベースライン値の影響を示すハザード比はほぼ全て正の値を示した。ベースライン値が相対的に高い場合、経時的な変化（傾き）が小さく・負になる傾向が強く、両者には関係があることを考えると、今回、経時的な変化（傾き）の影響が明瞭に示されなかった理由として、このベースライン値の問題があるかもしれない。今回のような詳細解析を貫徹することができた。今回の検討結果とともに、本検討チームによる更なるデータ解析の展開が期待される。

## E. 結論

EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、各リスク因子の期間別ハザード比の検討と、リスク予測モデルの長期的な予測能の検討を実施した。その結果、1) 各リスク因子における期間別ハザード比の特徴が示された、2) リスク予測モデルの長期的な予測能が性・疾患別に示された。3) 個人の検査値（血圧、脂質、HbA1c）の経時的な変化（傾き）が循環器疾患発生に及ぼす影響について検討した。その結果、変化パターンを連続量・二値（正負）としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。その原因として5年間の変化が小さくはハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題があると考えられた。

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  
なし

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

エビデンス班経時データ解析の解析計画書

1. 研究目的

従来の疫学研究では、一時点の曝露の測定値を用いて曝露と疾患発生との関連を検討している。この一時点の曝露を頻回測定に拡張することによって、曝露・疾患発生との関連がどう変化するかを検討する。この検討により、曝露の頻回測定の有用性に関する知見を得ることを目的とする。

2. 方法

対象とする検査項目の頻回測定値の傾きを求め、傾きの指標とアウトカムとの関連を示すハザード比を、調整要因で調整して算出する。

3. 対象とする検査項目

血圧、脂質、糖尿病を大まかな検討対象としており、対象とする検査項目は、血圧では収縮期血圧、拡張期血圧、脂質では総コレステロール、non-HDL コレステロール、糖尿病では HbA1c とする。

4. アウトカム

アウトカムとして使用する疾患は CVD, CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の 5 つとし、エンドポイントは発症（発症がない場合は死亡）とする。なお疾患定義の詳細は各コホートでふだん使用しているものとする。

5. データセット

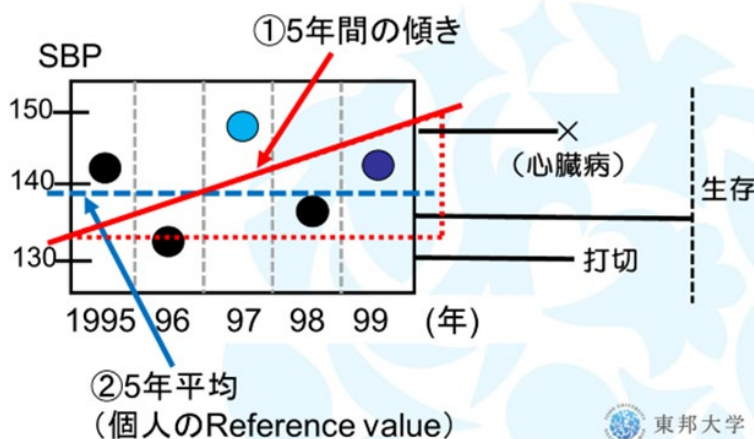
解析に使用するデータセットは血圧・脂質・糖尿病で共通のデータセットを用いることを原則とする（項目の測定期間が異なる等の理由で、共通データセット利用が難しい場合は事務局にご連絡ください）。追跡期間の下限・上限はない。

6. 経時データ解析で使用する指標

解析で使用する指標として、曝露 Window 内の検査値の 5 年間の傾き（以下①5年間の傾き）と平均値(以下②5年平均)の2つを取り扱う。

なお、①5年間の傾きと②5年平均については、5年間の window 期間の中で3回以上の測定のあった対象者に限定（隔年測定の場合は6年間で2回以上に限定）して、解析を実施する。

解析で使用する指標



## 7. 使用する統計モデルと投入する項目

6.の指標を用い、以下の統計モデルを作成し検討する。使用する統計モデルはCox回帰モデルとする。①5年間の傾きのモデル投入については、連続量の場合と、傾きが0以上を1、0未満を0とした二値の場合、2パターンの解析を実施する。

モデル1：①5年間の傾き（連続量）+②5年平均（連続量）+調整変数

モデル2：①5年間の傾きが二値(0以上を1、未満を0)+②5年平均(連続量)+調整変数

上記の統計モデル1に関し、「3. 対象とする検査項目」(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDLコレステロール)ごとに、使用するモデルについて○をつけた表を以下に示す。

|      | 血圧  |     | 脂質       |         | 糖尿病   |
|------|-----|-----|----------|---------|-------|
|      | SBP | DBP | 総コレステロール | non-HDL | HbA1c |
| モデル1 | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
| モデル2 | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |

本研究の目的である曝露の変化(傾き)の有用性に関しては、傾きを示す項目のハザード比により検討する。

## 8. 層別因子

経時データ解析は、男女別・治療の有無別の組み合わせ(男性・治療あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4層に分け解析を行う。

なお治療の有無の定義は、5年間のwindow内、1年値の各々について以下に示す。

**5年間のwindow内の治療の有無は、5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとし、**

**その他は治療なしとする。**

**1年値における治療の有無については、当該年(window内の最終年)に治療ありと回答したものを治療ありとし、**

**その他は治療なしとする。**

## 9. 調整変数

検査値(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDLコレステロール、HbA1c)ごとに調整項目を決め統計モデルに投入、解析を実施する。検査値ごとに調整変数の詳細を記す。

なお、**糖尿病あり・なし、高血圧あり・なし**は、以下のように定義する。

**高血圧ありは、収縮期血圧140mmHg以上かつ/または拡張期血圧90mmHg以上、または服薬ありとし、**

**それ以外を高血圧なしとする。**

糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖(8時間以上)126 mg/dL 以上、または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とし、それ以外を糖尿病なしとする。

### 9.1 収縮期血圧

測定単位を 10 mmHg とした収縮期血圧を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、脳心血管疾患既往とする。

### 9.2 拡張期血圧

測定単位を 10 mmHg とした拡張期血圧を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、脳心血管疾患既往とする。

### 9.3 総コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした総コレステロールを曝露要因とし、調整要因(測定単位)を糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、高血圧あり・なしとする。

### 9.4 Non-HDL コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした Non-HDL コレステロールを曝露要因とし、調整要因(測定単位)を糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、高血圧あり・なしとする。

### 9.5 HbA1c

測定単位を 1%とした HbA1c を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、eGFR、高血圧あり・なしとする。  
上記のことをまとめた表を以下に示した。

表 各解析グループに対する層別因子および調整項目の一覧

| 解析グループ<br>変数 |            |                      | 血圧  |     | 脂質       |         | 糖尿病   |
|--------------|------------|----------------------|-----|-----|----------|---------|-------|
|              |            |                      | SBP | DBP | 総コレステロール | Non-HDL | HbA1c |
| 層別因子         | 性別         | 男・女                  | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | 治療(服薬含)*1  | あり・なし                | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
| 調整項目*2       | 収縮期血圧(SBP) | 10 mmHg /1 mmHg *5   | 曝露  | —   | —        | —       | —     |
|              | 拡張期血圧(DBP) | 10 mmHg /1 mmHg *5   | —   | 曝露  | —        | —       | —     |
|              | 総コレステロール   | 10 mg/dL /1 mg/dL *6 | ○   | ○   | 曝露       | —       | ○     |
|              | Non-HDL    | 10 mg/dL /1 mg/dL *6 | —   | —   | —        | 曝露      | —     |
|              | HbA1c *7   | 1%                   | —   | —   | —        | —       | 曝露    |
|              | 糖尿病 *7,*8  | あり・なし                | ○   | ○   | ○        | ○       | —     |
|              | 年齢         | 1歳                   | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | 喫煙*4       | 非喫煙・禁煙・喫煙            | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | BMI        |                      | ○   | ○   | ○        | ○       | ○     |
|              | 飲酒*4       | 非飲酒、禁酒、飲酒            | ○   | ○   | ○        | ○       |       |
|              | 脳心血管疾患既往   | あり・なし                | ○   | ○   |          |         |       |
|              | eGFR       |                      |     |     |          |         | ○     |
|              | 高血圧*3      | あり・なし                | —   | —   | ○        | ○       | ○     |

表脚注：

\*1：5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとする。そのほかは治療なしとする。

\*2：調整項目については、曝露 Window 最終年の値を用いる。

\*3：高血圧は SBP、DBP、降圧剤の服薬で定義；SBP140 mmHg 以上かつ/または DBP90 mmHg 以上、または服薬あり、とする。

\*4：提示した以外のコホート独自のカテゴリでも可とする。なお**喫煙、飲酒の項目で欠測がある場合、非喫煙、非飲酒で処理する。**

\*5：収縮期血圧、拡張期血圧の単位は、曝露のときは 10mmHg, 調整変数のときは 1mmHg を用いる。

\*6：総コレステロール、non-HDL コレステロールの単位は、曝露では 10 mg/dL, 調整変数では 1 mg/dL を用いる。

\*7：曝露の検討では HbA1c を、調整変数では糖尿病の有無を用いる。

\*8：糖尿病の有無は随時・空腹(8 時間以上)血糖値、HbA1c、服薬治療で定義する。糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖 126 mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とする。

## 10. 提出資料・情報

メタアナリシスを実施し報告書をまとめるにあたり、各コホートで解析を行い下記の情報をご提供いただきたい。なお付表(およびファイル)で示された表は提供いただきたいデータのイメージを具体的に示したものであり、**提出物は昨年度と同様、SAS Output Dataset**でもかまわない。提供資料は次ページの表に示す通りであり**これらの表について男女別・治療の有無別(男性・治療あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4パターンを作成・提出する。**

表1：基本属性

表2；イベント数

表3：対数ハザード比 ( $\beta$ ): モデル1の場合

表4：対数ハザード比 ( $\beta$ ): モデル2の場合

## 11. 提出期限

2021年11月11日(金)を提出期限とする。

図 1-1 心血管疾患死亡における追跡期間別のハザード比（男性）

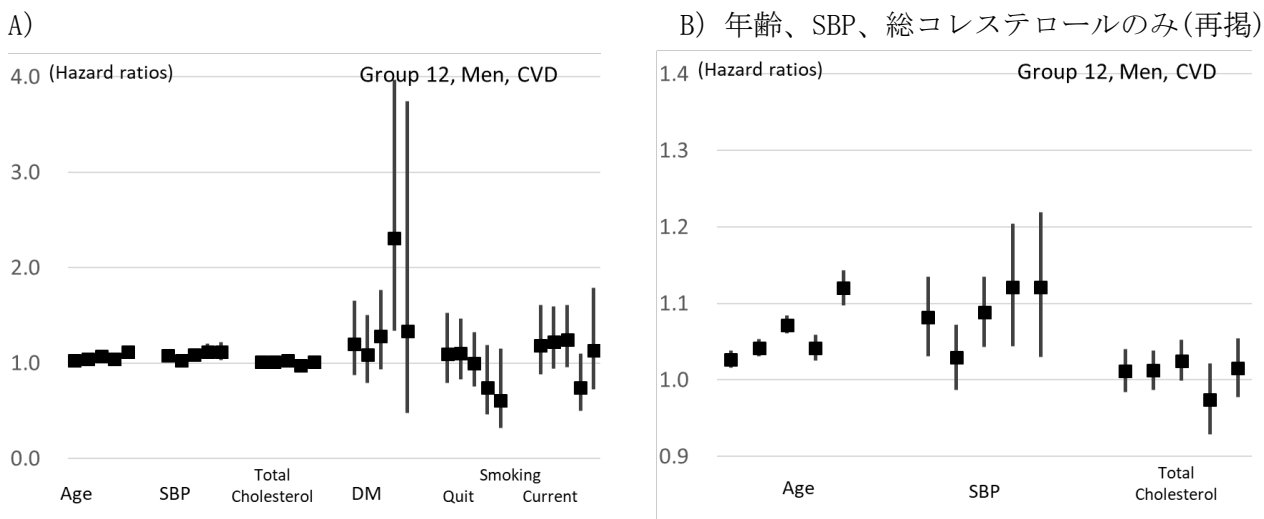
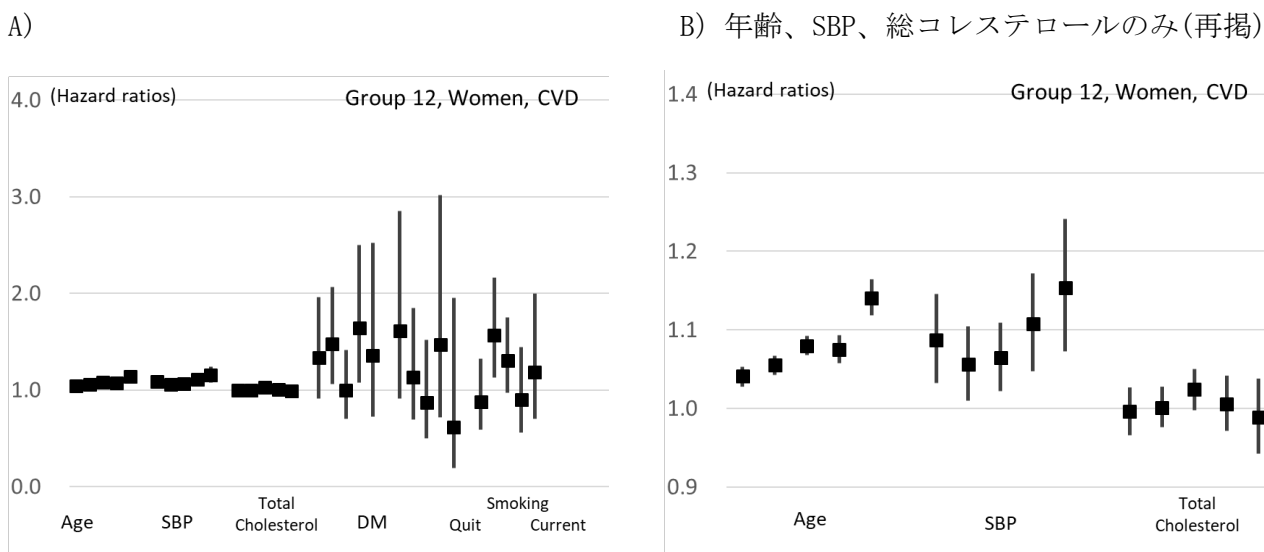


図 1-2 心血管疾患死亡における追跡期間別のハザード比（女性）



図中の英文字の項目内容は Cox 回帰モデルに投入された項目である。下記に項目名と内容を示す。

Age:年齢、SBP:収縮期血圧、Total Cholesterol :総コレステロール、DM :糖尿病の有無、Smoking Quit; 禁煙、Current; 現在喫煙

図中のハザード比と 95%信頼区間は上記項目のものであり、5つの追跡期間のハザード比が以下の順で示されている（0年以上5年未満、5年以上10年未満、10年以上15年未満、15年以上20年未満、20年以上25年未満）



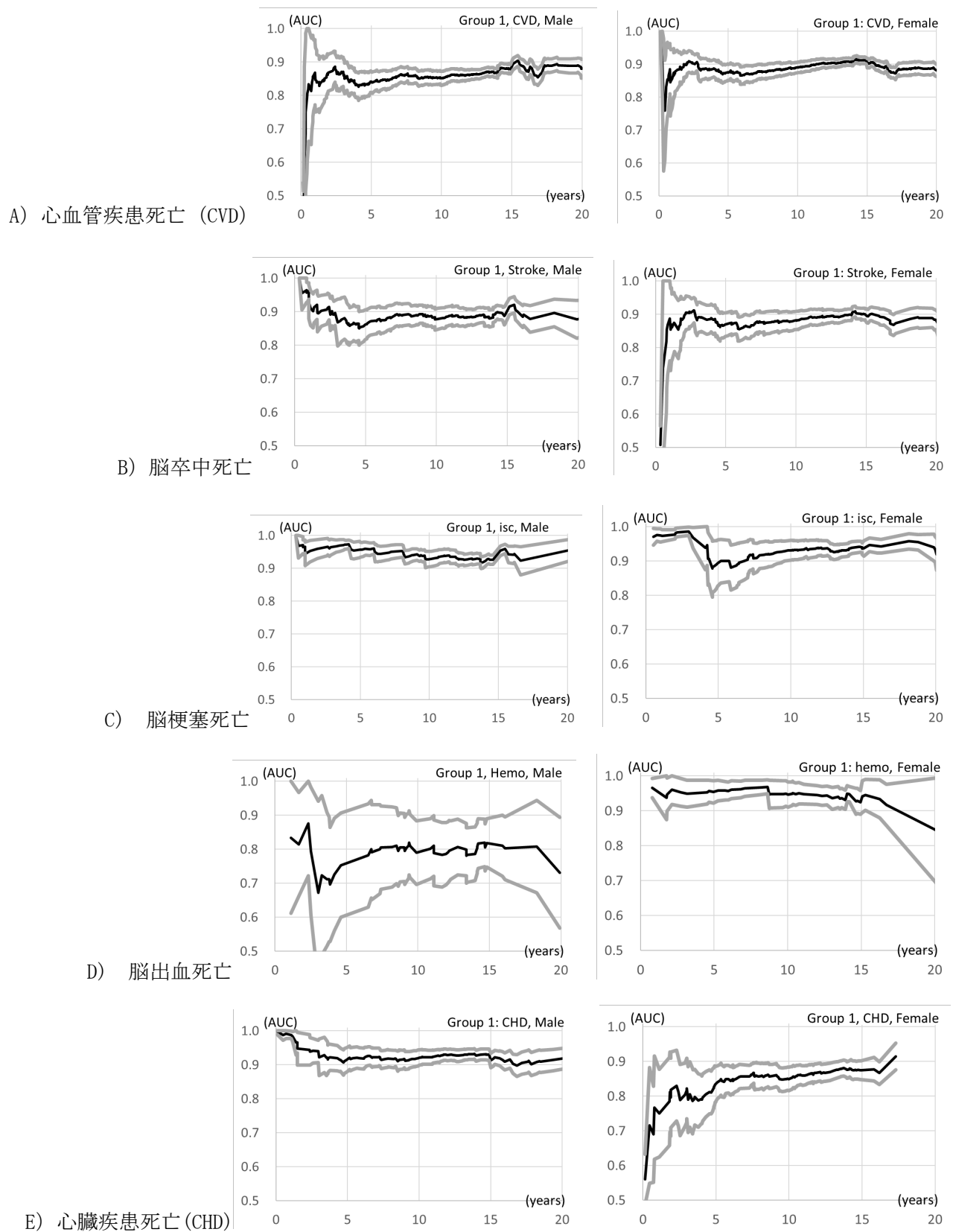
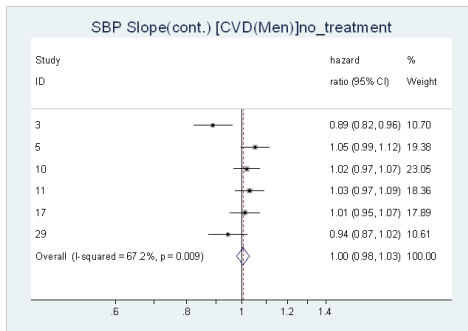
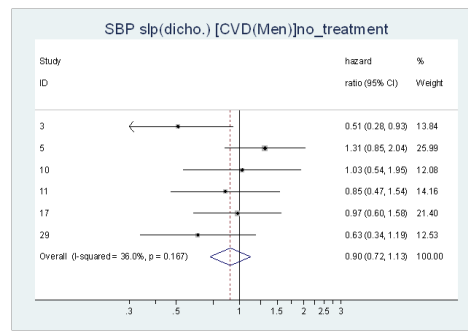


図 2 時間依存性 ROC による、予測モデルにおける追跡期間とモデル予測能との関連

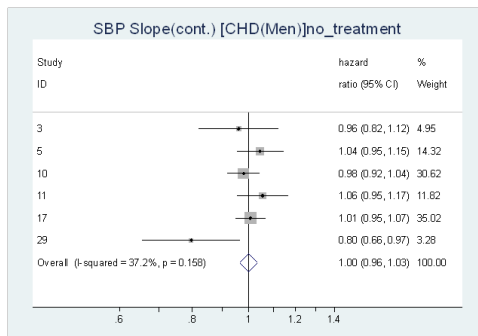
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



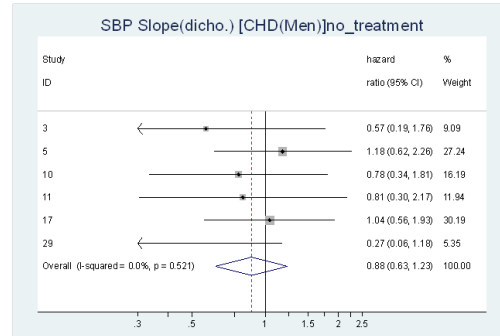
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



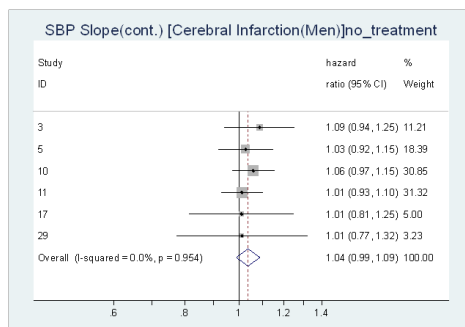
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



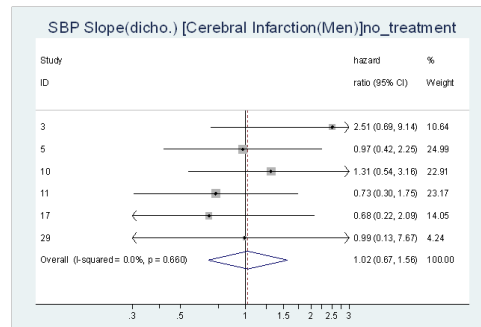
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



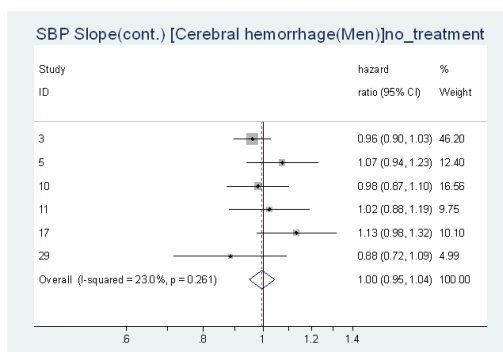
脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・二値）

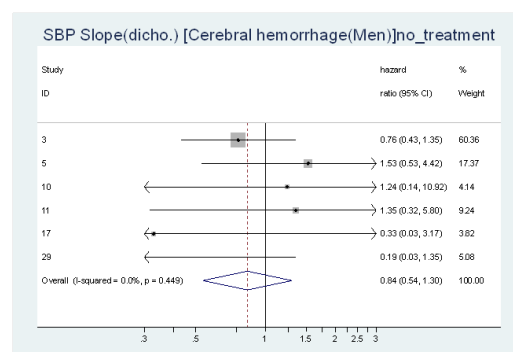
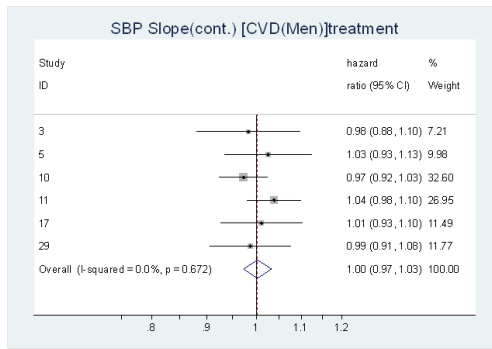
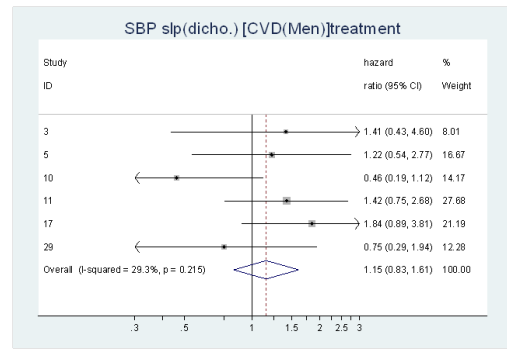


図 3-1 収縮期血圧の傾きのハザード比（男性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

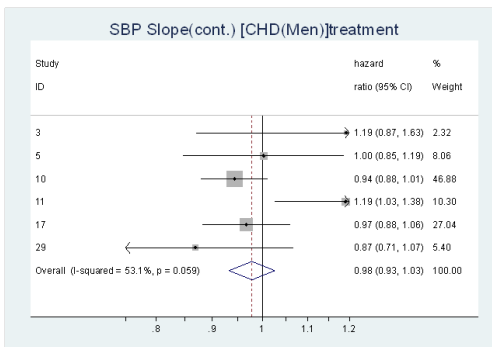
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



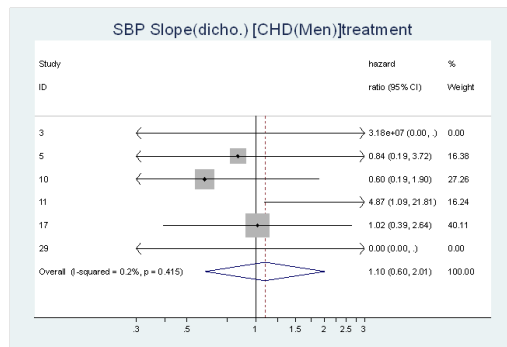
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・二値）



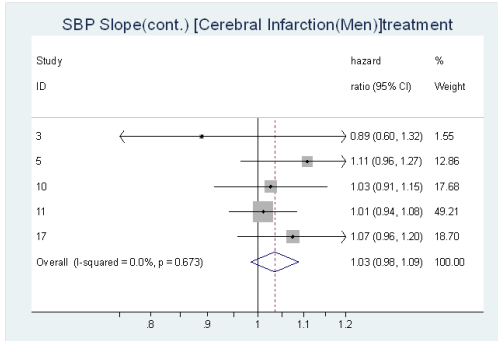
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



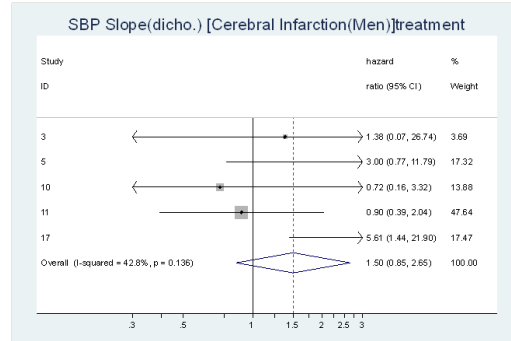
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・二値）



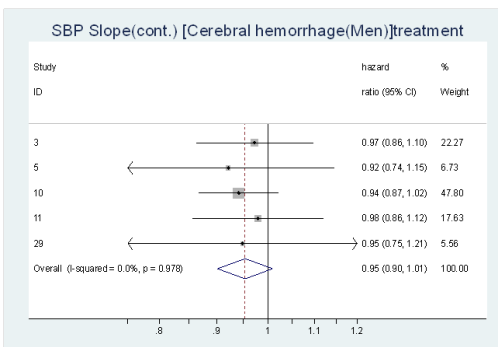
脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・二値）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・二値）

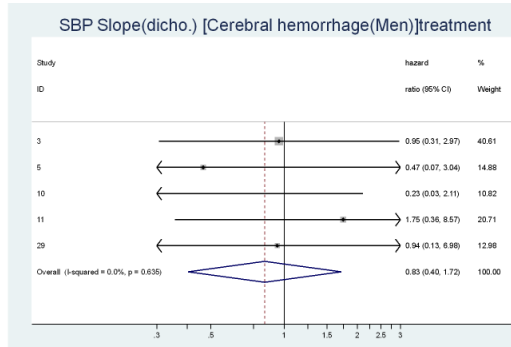
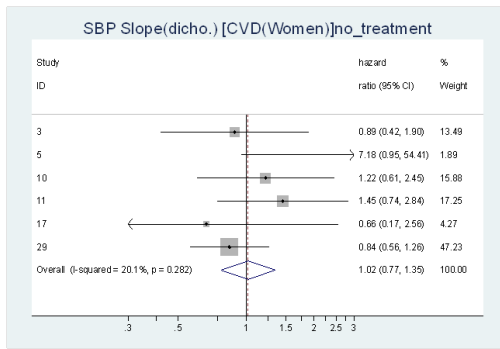
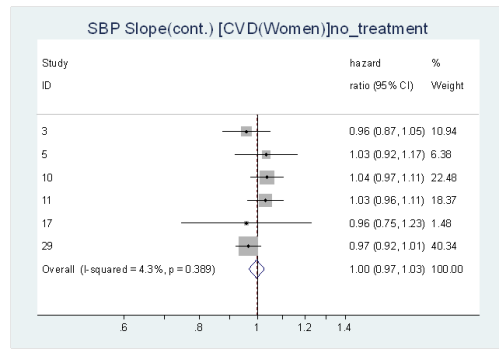


図 3-2 収縮期血圧の傾きのハザード比（男性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

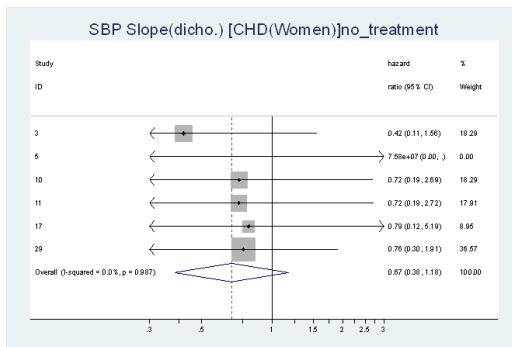
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



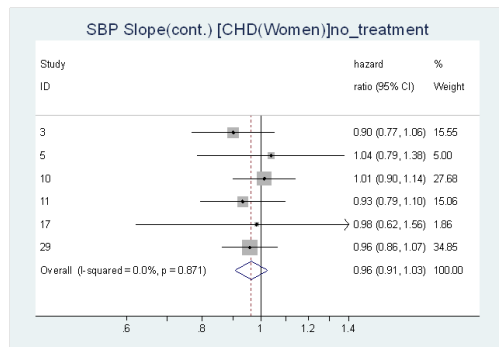
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



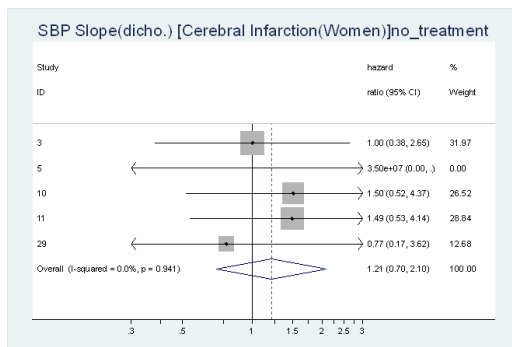
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



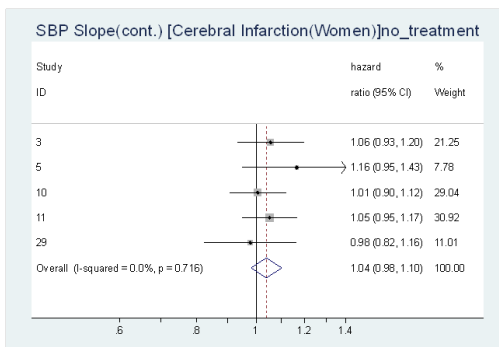
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



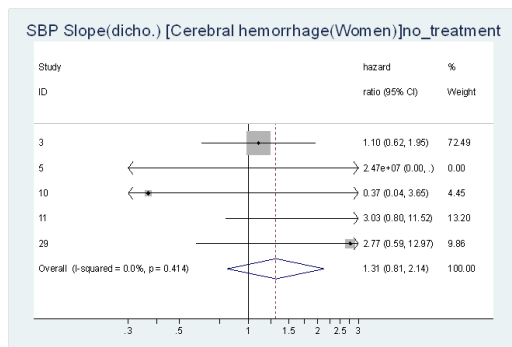
脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・二値)

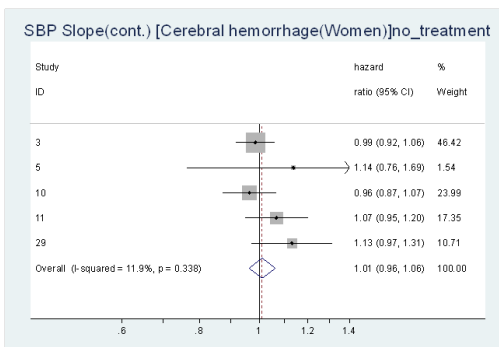
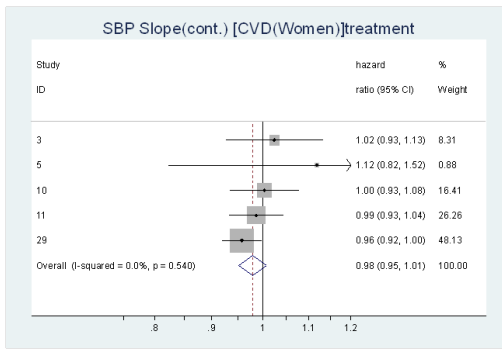


図 3-3 収縮期血圧の傾きのハザード比 (女性・高血圧治療なし) (コホート 29 (死亡) 以外は発症)

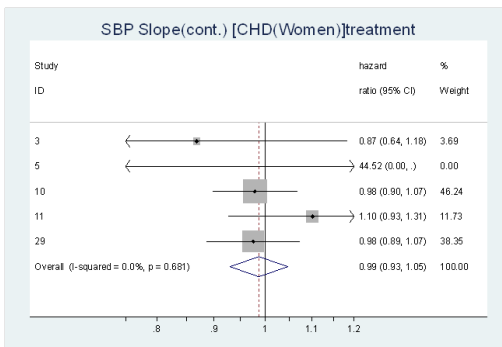
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



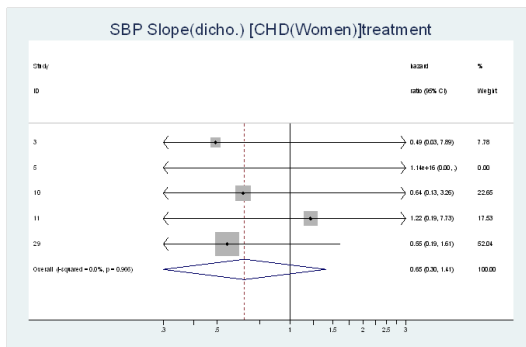
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・二値）



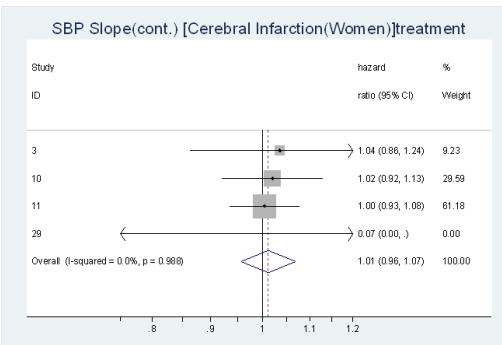
CHD 発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



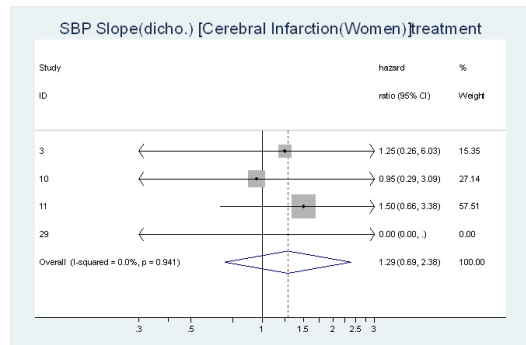
CHD 発症・死亡（女性・治療あり・二値）



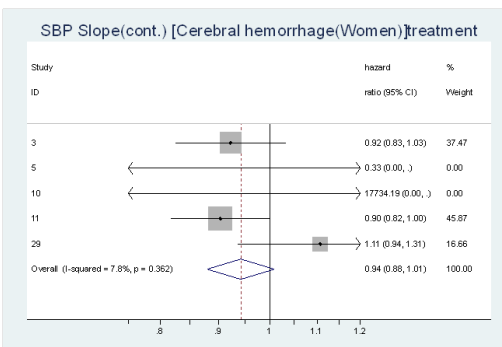
脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・二値）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・二値）

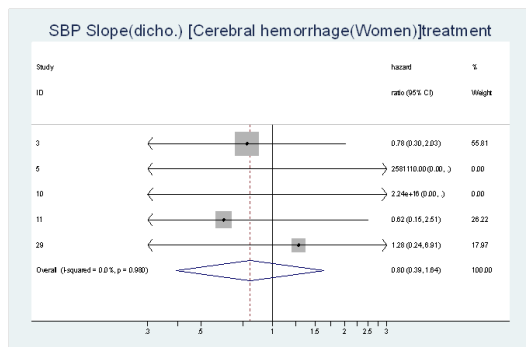
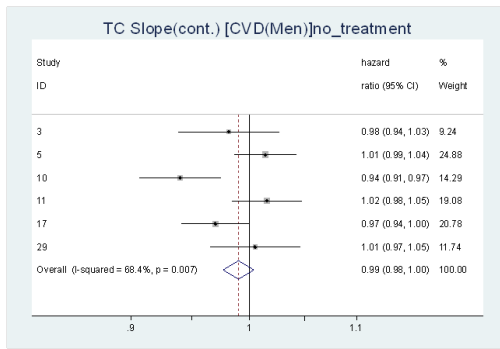
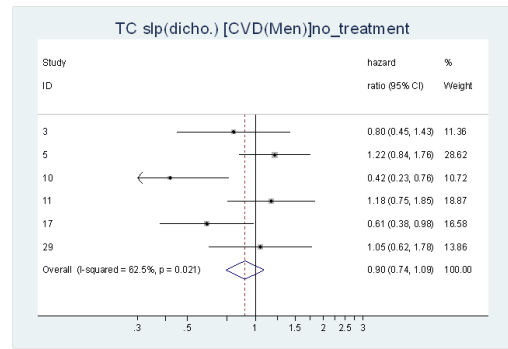


図 3-4 収縮期血圧の傾きのハザード比（女性高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

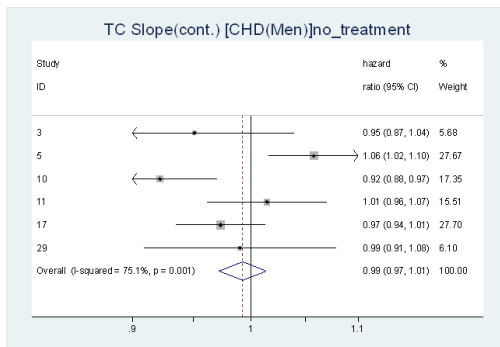
CVD 発症・死亡（男性治療なし・連続量）



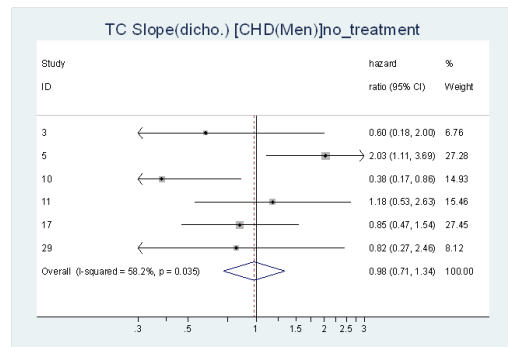
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



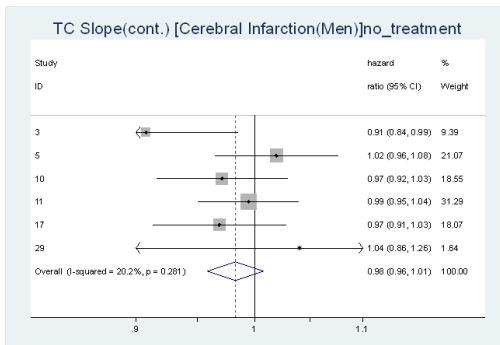
CHD 発症・死亡（男性治療なし・連続量）



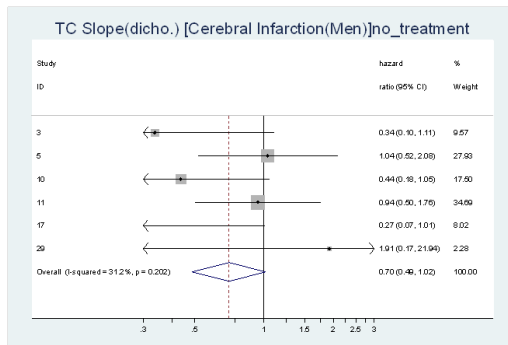
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



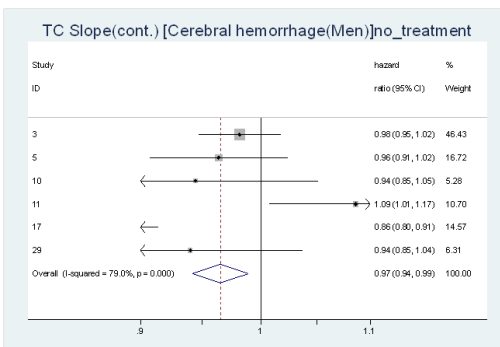
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・二値）

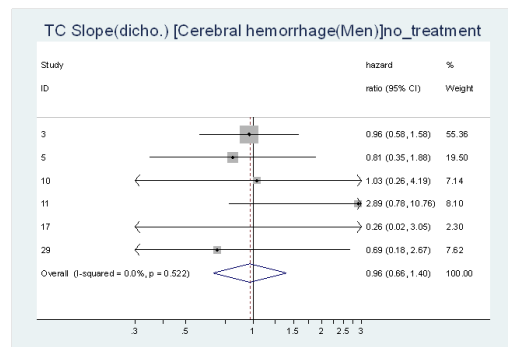
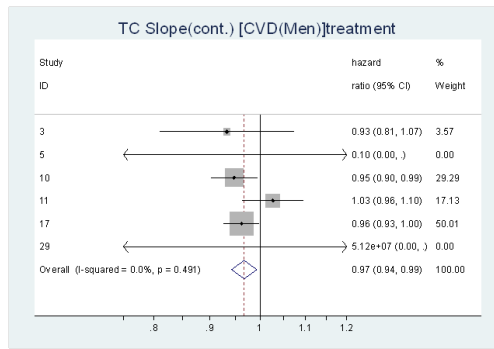
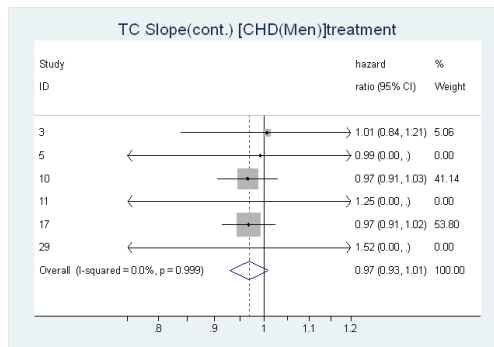


図 4-1 総コレステロールの傾きのハザード比（男性・高脂血症治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

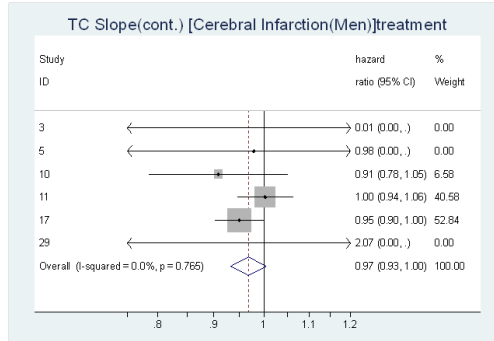
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



CHD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・連続量）

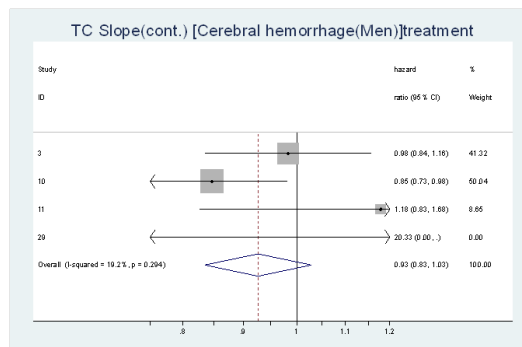
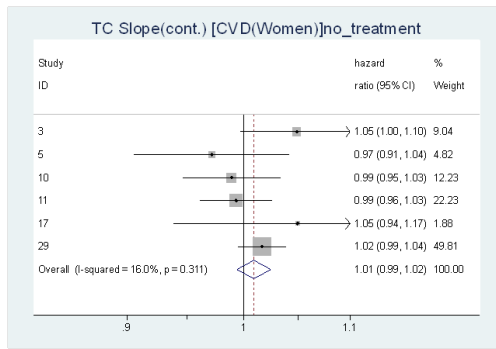
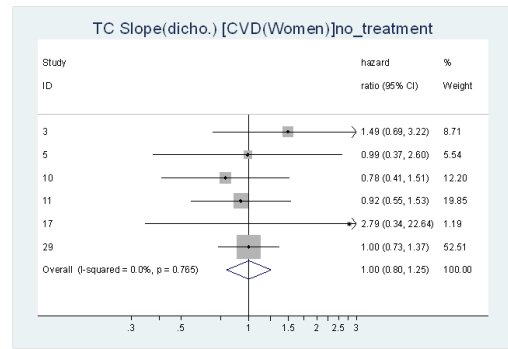


図 4-2 総コレステロールの傾きのハザード比（男性・高脂血症治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

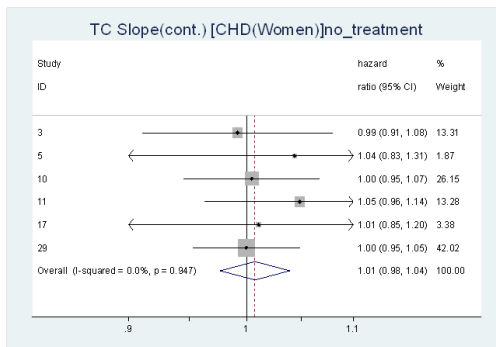
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



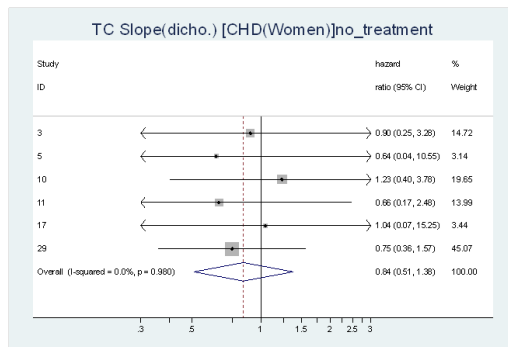
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



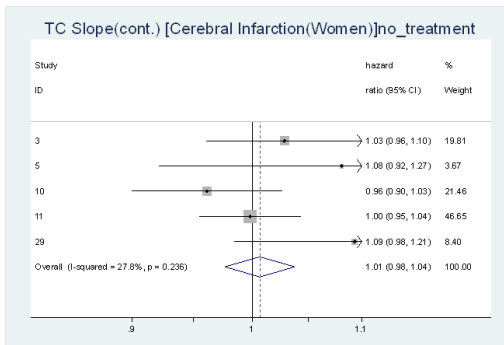
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



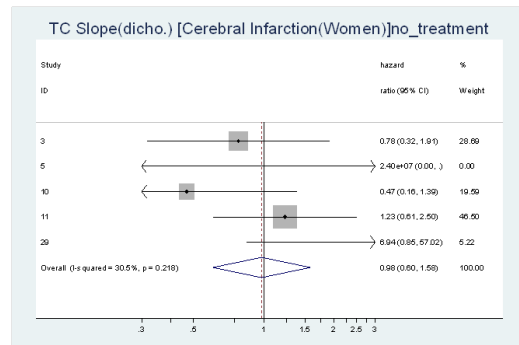
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



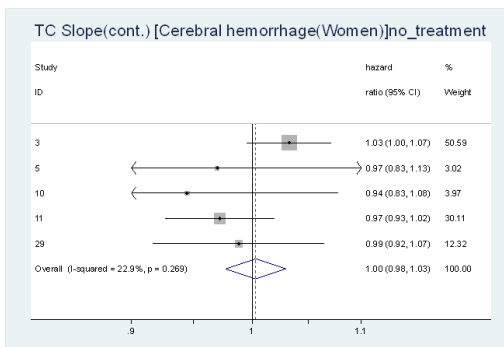
脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・二値)

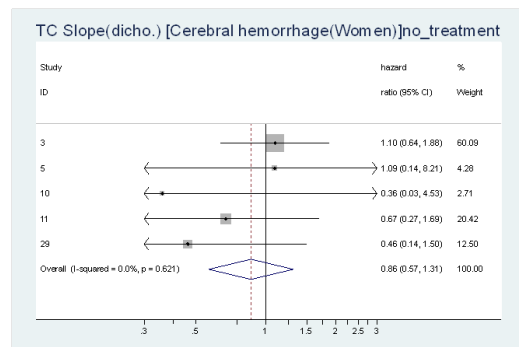
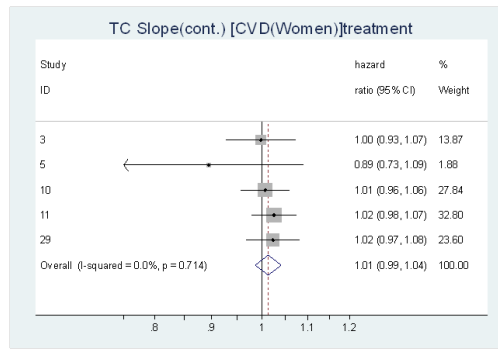


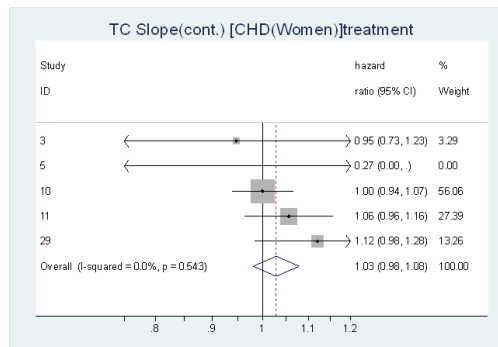
図 4-3 総コレステロールの傾きのハザード比 (女性・高脂血症治療なし) (コホート 29 (死亡) 以外は発症)



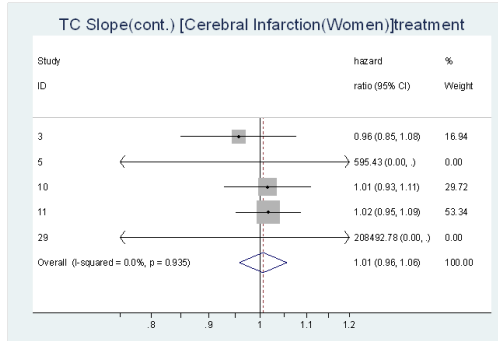
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



CHD 発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・連続量）

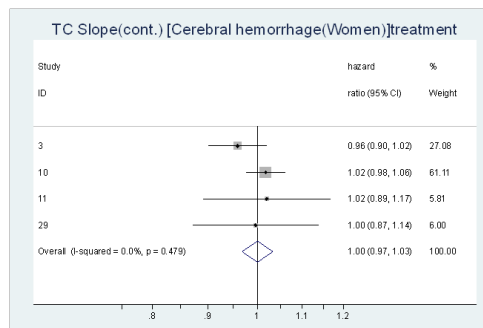
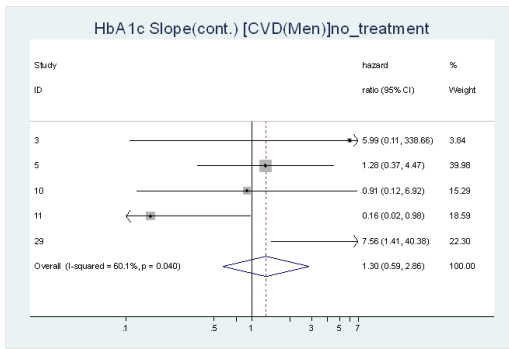
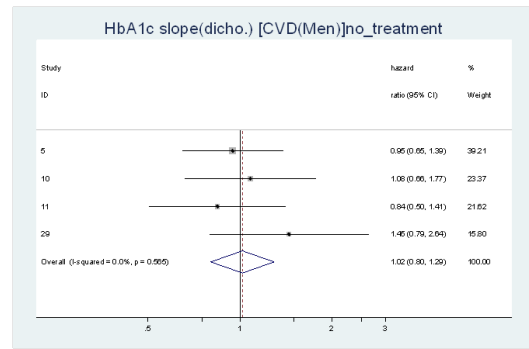


図 4-4 総コレステロールの傾きのハザード比（女性・高脂血症治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

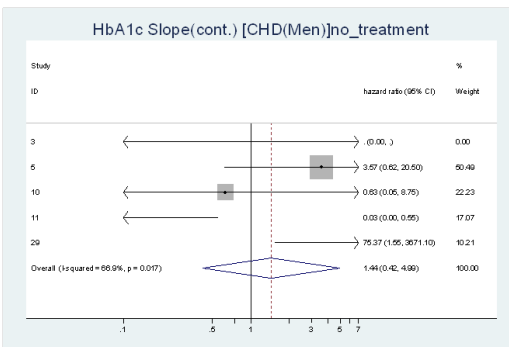
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



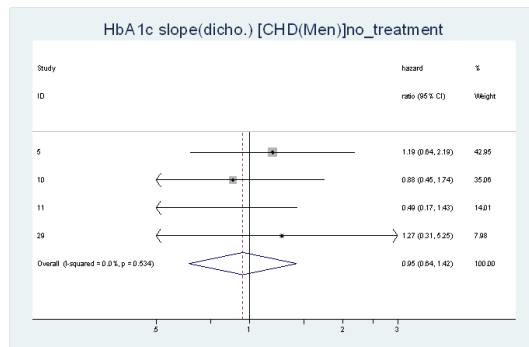
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



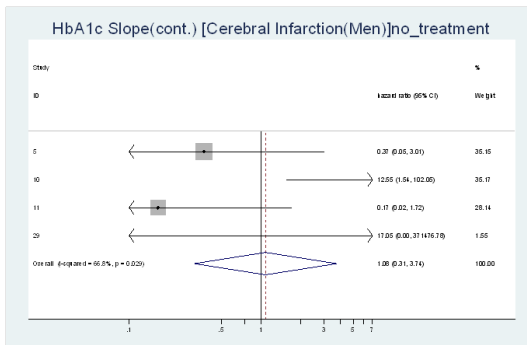
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



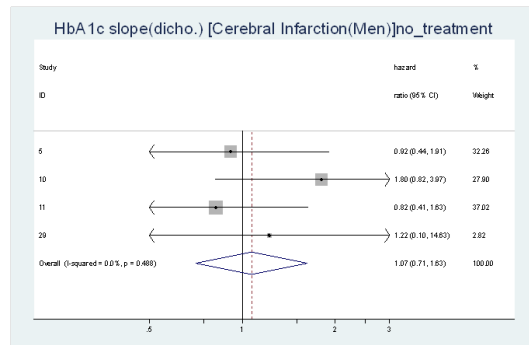
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



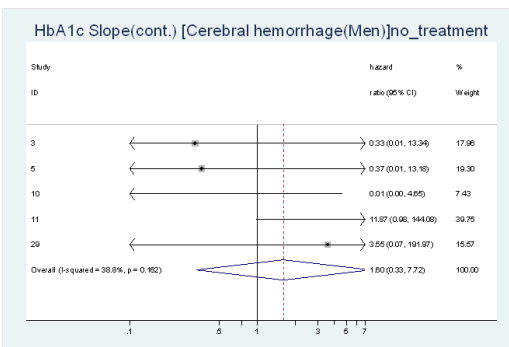
脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・二値）

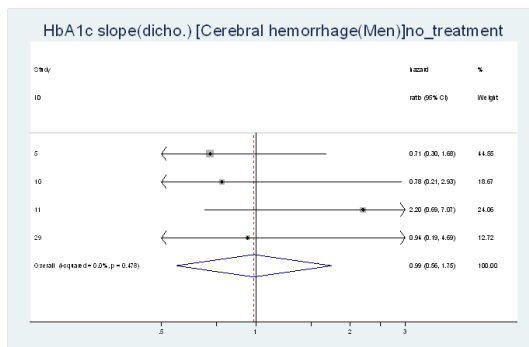
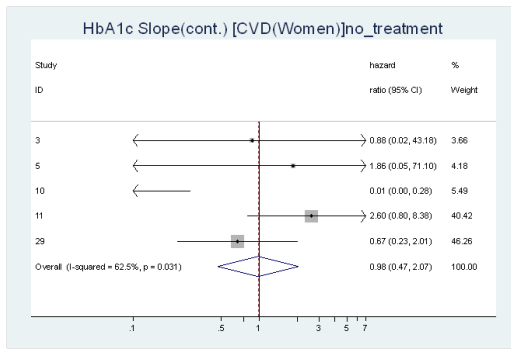
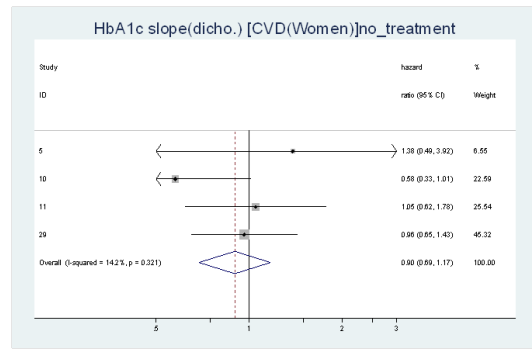


図 5-1 HbA1c の傾きのハザード比（男性・糖尿病治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

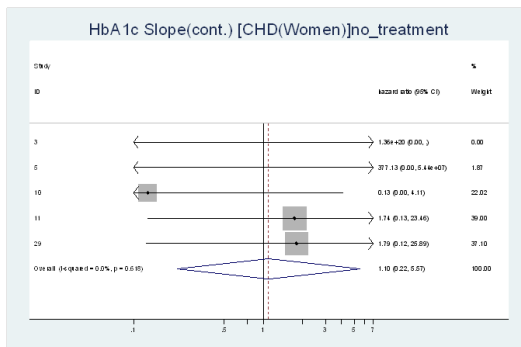
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



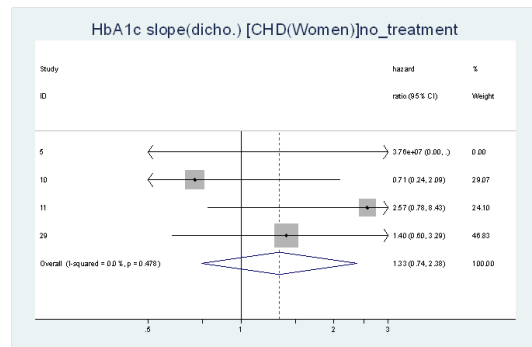
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



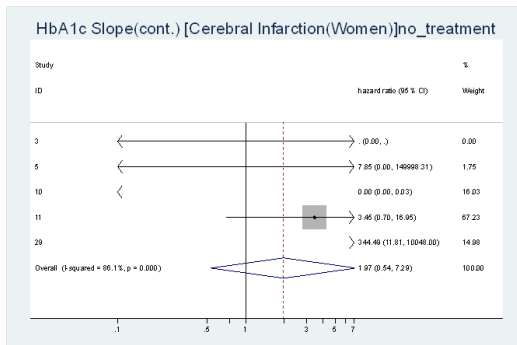
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)

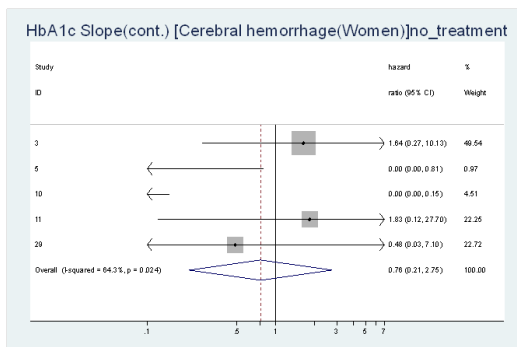


図 5-2 HbA1c の傾きのハザード比 (女性・糖尿病治療なし) (コホート 29 (死亡) 以外は発症)

表 1 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

| 収縮期血圧 |       | 治療なし |      | 治療あり |      |
|-------|-------|------|------|------|------|
|       |       | 連続量  | 二値   | 連続量  | 二値   |
| 男性    | CVD   | 1.00 | 0.90 | 1.00 | 1.15 |
|       | CHD   | 1.00 | 0.88 | 0.98 | 1.10 |
|       | 脳卒中全体 | 1.01 | 0.99 | 1.01 | 1.19 |
|       | 脳梗塞   | 1.04 | 1.02 | 1.03 | 1.50 |
|       | 脳出血   | 1.00 | 0.84 | 0.95 | 0.83 |
| 女性    | CVD   | 1.00 | 1.02 | 0.98 | 0.75 |
|       | CHD   | 0.96 | 0.67 | 0.99 | 0.65 |
|       | 脳卒中全体 | 1.01 | 1.20 | 0.97 | 0.88 |
|       | 脳梗塞   | 1.04 | 1.21 | 1.01 | 1.29 |
|       | 脳出血   | 1.01 | 1.31 | 0.94 | 0.80 |

表 2 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（拡張期血圧）

| 拡張期血圧 |       | 治療なし |      | 治療あり |      |
|-------|-------|------|------|------|------|
|       |       | 連続量  | 二値   | 連続量  | 二値   |
| 男性    | CVD   | 0.98 | 1.00 | 0.96 | 1.00 |
|       | CHD   | 0.94 | 0.83 | 1.00 | 1.32 |
|       | 脳卒中全体 | 1.01 | 1.15 | 0.96 | 1.19 |
|       | 脳梗塞   | 1.01 | 1.23 | 0.97 | 1.33 |
|       | 脳出血   | 1.02 | 1.15 | 0.91 | 1.07 |
| 女性    | CVD   | 0.99 | 0.80 | 0.99 | 1.07 |
|       | CHD   | 0.99 | 0.52 | 1.04 | 1.27 |
|       | 脳卒中全体 | 0.97 | -    | 0.96 | 1.02 |
|       | 脳梗塞   | 1.02 | -    | 1.03 | -    |
|       | 脳出血   | 1.05 | 1.64 | 0.99 | -    |

空白部分（-）はフォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示している。

表3 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（総コレステロール）

| TC |       | 治療なし |      | 治療あり |    |
|----|-------|------|------|------|----|
|    |       | 連続量  | 二値   | 連続量  | 二値 |
| 男性 | CVD   | 0.99 | 0.90 | 0.97 | -  |
|    | CHD   | 0.99 | 0.98 | 0.97 | -  |
|    | 脳卒中全体 | 0.98 | 0.81 | 0.98 | -  |
|    | 脳梗塞   | 0.98 | 0.70 | 0.97 | -  |
|    | 脳出血   | 0.97 | 0.96 | 0.93 | -  |
| 女性 | CVD   | 1.01 | 1.00 | 1.01 | -  |
|    | CHD   | 1.01 | 0.84 | 1.03 | -  |
|    | 脳卒中全体 | 1.01 | -    | 0.99 | -  |
|    | 脳梗塞   | 1.01 | 0.98 | 1.01 | -  |
|    | 脳出血   | 1.00 | 0.86 | 1.00 | -  |

空白部分（-）はフォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示す。

表4 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（Non-HDL）

| Non_HDL |       | 治療なし |      | 治療あり |    |
|---------|-------|------|------|------|----|
|         |       | 連続量  | 二値   | 連続量  | 二値 |
| 男性      | CVD   | 0.99 | 0.88 | 0.97 | -  |
|         | CHD   | 1.00 | 0.96 | 0.97 | -  |
|         | 脳卒中全体 | 0.98 | 0.84 | 0.97 | -  |
|         | 脳梗塞   | 0.98 | 0.68 | 0.97 | -  |
|         | 脳出血   | 0.93 | 0.98 | 0.82 | -  |
| 女性      | CVD   | 1.01 | 1.04 | 1.01 | -  |
|         | CHD   | 1.03 | 0.95 | 0.99 | -  |
|         | 脳卒中全体 | 1.01 | -    | 0.99 | -  |
|         | 脳梗塞   | 1.01 | -    | 1.00 | -  |
|         | 脳出血   | 1.00 | 0.89 | 1.01 | -  |

空白部分（-）はフォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示している。

表 5 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（HbA1c）

| HbA1c |       | 治療なし |      |
|-------|-------|------|------|
|       |       | 連続量  | 二値   |
| 男性    | CVD   | 1.30 | 1.02 |
|       | CHD   | 1.44 | 0.95 |
|       | 脳卒中全体 | 0.59 | 1.12 |
|       | 脳梗塞   | 1.08 | 1.07 |
|       | 脳出血   | 1.60 | 0.99 |
| 女性    | CVD   | 0.98 | 0.90 |
|       | CHD   | 1.10 | 1.33 |
|       | 脳卒中全体 | 1.62 | 0.81 |
|       | 脳梗塞   | 1.97 | -    |
|       | 脳出血   | 0.76 | -    |

空白部分（-）および治療ありのハザード比は、フォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示している。

## これからの健康づくり運動（健康日本21）の目標設定や評価指標の開発

|       |       |                            |     |
|-------|-------|----------------------------|-----|
| 研究代表者 | 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 | 原田亜紀子 | 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター医療統計学部門 | 准教授 |
| 研究分担者 | 三浦克之  | 滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門  | 教授  |
| 研究分担者 | 岡村智教  | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室        | 教授  |

### 研究要旨

これからの健康づくり運動（健康日本21）における危険因子の目標設定の基本資料の作成を目的として、国民全体の収縮期血圧の変化の疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化した。その結果、収縮期血圧に関しては循環器疾患、脳卒中、CHD死亡数に及ぼす影響が、血清総コレステロールに関してはCHD死亡数に及ぼす影響を定量的に評価できるツールが開発された。

### A. 研究目的

これからの健康づくり運動（健康日本21）における危険因子の目標設定の基本資料の作成を目的として、国民全体の危険因子の変化（収縮期血圧、総コレステロール）が及ぼす疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化する。EPOCH-JAPAN 循環器データベースを活用して、循環器疾患、脳卒中、心臓病（以下 CHD）死亡数に及ぼす影響を検討した。

### B. 研究方法

図1に研究方法の概略を示す。日本総人口を対象に、集団の収縮期血圧や総コレステロールの減少が疾患死亡数（循環器疾患、脳卒中、CHD）に及ぼす影響を検討する目的で、以下の3つの手順を進めることで実施した。

### 1)EPOCH-JAPAN の危険因子の水準別の性・年齢階級別疾患死亡率の推定

EPOCH-JAPAN 循環器データベースから、性・年齢・危険因子の水準別（収縮期血圧、総コレステロール）死亡率をポワソン回帰モデルにより算出した。血圧は収縮期血圧については120未満、120以上130

未満、130以上140未満、140以上150未満、150以上160未満、160以上(単位 mm Hg)の6カテゴリ、総コレステロールは220 mg/dl 未満/以上の2カテゴリ、年齢は性・年齢・血圧水準別の死亡率を推定する過程で、EPOCH-JAPAN 循環器データベースでは40-49歳カテゴリのイベント数は少なく推定値が不安定であると判明したため、死亡数推計の年齢範囲は50-89歳とした。年齢カテゴリを50歳以上60歳未満、60歳以上70歳未満、70歳以上80歳未満、80歳以上90歳未満の4カテゴリ(CHDの場合は3カテゴリ：50歳以上70歳未満、70歳以上80歳未満、80歳以上90歳未満)に分け、ダミー変数により解析した。

### 2) 最新日本総人口における収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率の推定

1)で推定した死亡率と、令和元年人口動態統計における死亡率と比較することで、年代・対象集団の影響を修正した死亡率を算定した。具体的には2つの死亡率に対して、性・年齢階級別に比（以下、修正乗数）をとり、この比を1)で推定した死亡率に乗じて、令和元年の日本人口の性・年

齢・危険因子の水準別死亡率を推計した。

### **3)循環器疾患死亡数の推計および血圧分布が変化した場合の循環器疾患死亡数の推計**

2)で推定した死亡率を、危険因子の分布に乗じることで、循環器疾患死亡者数を算出した。なお血圧分布では正規分布を仮定し、分布決定には令和元年国民健康・栄養調査記載の年齢別平均値・分散を使用した。

日本人口の危険因子の分布が変化した場合の疾患死亡数の推計は、図2（収縮期血圧）に示すように、危険因子のカテゴリ別に分布がシフトしたことによる日本総人口全体の影響を検討した。以上、全ての計算はExcelシートを使用した。

#### **（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、個人情報保護に関係する問題は生じない。「人を対象とする生命科学・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、東邦大学、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た。

#### **C. 研究結果**

令和2年総人口(50-89歳)を対象として、収縮期血圧（以下 SBP）の集団平均値の低下が循環器疾患の死亡数・割合の減少に及ぼす影響について、表1に脳卒中死亡、表2にCHD死亡、表3に循環器疾患死亡(全体)の結果を示した。

表1より国民全体におけるSBP集団平均値の低下が2mmHgの場合、脳卒中死亡の減少数は男性1378人、女性710人で、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性3.2%、女性2.2%であった。現行の健康日本

21で設定されている集団平均値の低下が4mmHgの場合、脳卒中死亡の減少数は男性2653人、女性1392人で、減少数が脳卒中全体に占める割合は男性6.1%、女性4.4%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が5mmHgの場合、脳卒中死亡の減少数は男性3251人、女性1722人となり、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性7.5%、女性5.4%となった。

表2より国民全体におけるSBP集団平均値の低下が2mmHgの場合、CHD死亡の減少数は男性2236人、女性2005人で、減少数がCHD死亡全体に占める割合は男性2.6%、女性3.4%であった。現行の健康日本21で設定されている集団平均値の低下が4mmHgの場合、CHD死亡の減少数は男性4348人、女性3994人で、減少数がCHD全体に占める割合は男性5.0%、女性6.7%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が5mmHgの場合、CHD死亡の減少数は男性5353人、女性4981人となり、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性6.2%、女性8.4%となった。

表3より国民全体におけるSBP集団平均値の低下が2mmHgの場合、循環器疾患の死亡減少数は男性3634人、女性2267人で、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性2.6%、女性3.2%であった。現行の健康日本21で設定されている集団平均値の低下が4mmHgの場合、循環器疾患死亡の減少数は男性7016人、女性4454人で、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性5.0%、女性4.4%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が5mmHgの場合、循環器疾患死亡の減少数は男性8611人、女性5516人となり、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性6.1%、女性5.4%となった。

表4より国民全体における血清総コレステロール値の低下が2%の場合、CHDの死



亡減少数は男性 1074 人、女性 333 人で、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 1.2%、女性 0.6%であった。集団での血清コレステロール値の低下が 5%の場合、CHD 死亡の減少数は男性 2684 人、女性 833 人となり、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 3.1%、女性 1.4%となった。

#### D. 考察

国民全体の収縮期血圧の変化の疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化した。今年度は循環器疾患に加えて、脳卒中、CHD 死亡数に及ぼす影響を検討した。その結果、死亡数が少ない CHD のシミュレーションでは、50 歳代と 60 歳代のデータを結合することでシミュレーションが実施可能になることが確認され、定量的に評価できた。CHD の 40-60 歳の死亡率は低いため、統合した検討でも十分と思われる。収縮期血圧については、表が示すように集団平均値の低下に比例して循環器疾患、脳卒中、CHD の死亡者数が減少することが明瞭に示された。本シミュレーションモデルは年齢階級別に計算することに特徴があり、収縮期血圧の低下にともなう、年齢階級別のインパクトを比較することも可能である。今回の結果をみると、脳卒中死亡では同じ集団血圧値の低下でも、50 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった（例：表 1：集団平均値の低下が 1mmHg の場合、50 歳代では男性 2.6%、女性 3.2%である一方、80 歳代では男性 1.1%、女性 0.8%であった）。CHD 死亡では脳卒中死亡ほど明瞭でないものの、同レベルの集団血圧値の低下では、50 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった（例：表 2：集団平均値の低下が 1mmHg の場合、50-60 歳代では男性 2.6%、女性 2.3%である一方、80 歳代では男性 0.5%、女性 1.4%であった）。CVD 死亡でも脳卒中死亡ほど明瞭でないものの、同レベルの集団血

圧値の低下では、50 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった（例：表 3：集団平均値の低下が 1mmHg の場合、50 歳代では男性 1.7%、女性 3.0%である一方、80 歳代では男性 0.8%、女性 0.9%であった）。壮年期における収縮期血圧の循環器疾患死亡へのハザード比は老年期のそれに比べて高いことが、EPOCH-JAPAN の研究成果から知られており、そのことが本シミュレーションモデルの結果に反映されていると思われる。

本年度は血清総コレステロールを対象として、国民全体の血清コレステロール値の変化が疾患死亡に及ぼす影響をシミュレーションにより定量化した。血清総コレステロールとの強い関連がある CHD をアウトカムとした研究を実施した結果、収縮期血圧の場合と同様、女性では、50-69 歳代の減少割合は 80 歳代のそれに比べて大きかった（例：表 4：集団平均値の低下が 1mg/dl の場合、50-60 歳代では女性 1.1%である一方、80 歳代では女性 0.2%であった）。それに反して男性では明瞭な傾向が示されなかった。その一因としてモデルにおける CHD 死亡率推定が不安定であることが挙げられる。今後は死亡率推定に用いられるポワソン回帰に関して、より柔軟なモデルを適用することで、この傾向が改善する可能性がある。

今回示した EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いたシミュレーションモデルにより、危険因子の状況改善の影響を疾患死亡数の削減という形で示すことができる。この定量的な評価が可能としたシミュレーションモデルの活用範囲は広いことから、今後の循環器疾患予防を推進するツールとして期待される。

#### E. 結論

これからの健康づくり運動（健康日本 21）における危険因子の目標設定の基本資料の

作成を目的として、国民全体の収縮期血圧の変化の疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化した。その結果、収縮期血圧に関しては循環器疾患、脳卒中、CHD 死亡数に及ぼす影響が、血清総コレステロールに関しては CHD 死亡数に及ぼす影響を定量的に評価できるツールが開発された。

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

なし

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

1. EPOCH-JAPANの血圧水準別・性・年齢別死亡率に対し、人口動態統計から求めた修正乗数を乗じ、日本の血圧水準別・性・年齢別死亡率を算定する。

2. この死亡率を、国民健康・栄養調査の血圧分布に乗じることで、CVD死亡者数を算出する。

3. 血圧分布をシフトさせることで国民全体の血圧低下の影響を検討する。

CVD死亡数<sub>1</sub>(120未満) = 人口<sub>1</sub>(120未満)

CVD死亡数<sub>2</sub>(120-129) = 人口<sub>2</sub>(120-129)

.....

CVD死亡数<sub>6</sub>(160以上) = 人口<sub>6</sub>(160以上)

国民健康・栄養調査  
(令和元年)

× CVD死亡率<sub>1</sub>(120未満)

× CVD死亡率<sub>2</sub>(120-129)

.....

× CVD死亡率<sub>6</sub>(160以上)

EPOCH-JAPAN循環器  
データベース(14万人超)  
× 修正乗数

図1 EPOCH-JAPAN を用いた、血圧の集団平均値の低下が循環器疾患死亡数・割合の減少に及ぼす影響の検討法

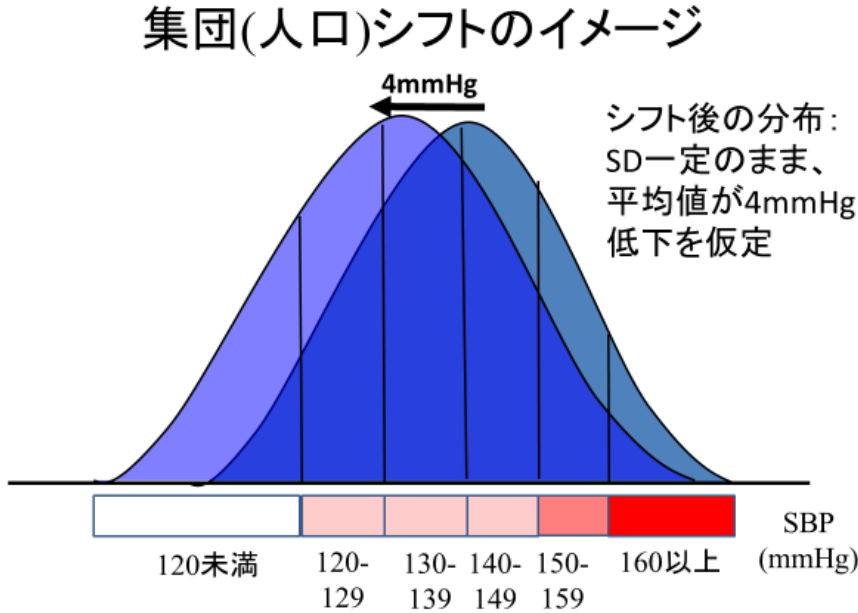


図2 収縮期血圧の集団平均値の低下のイメージ

表 1 令和 2 年総人口(40-89 歳)を対象とした、収縮期血圧の集団平均値の低下が脳卒中死亡数・割合の減少に及ぼす影響

| SBPの集団平均値<br>の低下(mmHg) | 脳卒中死亡 |    |       |       |       |       | 総計    |
|------------------------|-------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        |       |    | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 |       |
| 1                      | 減少数   | 男性 | 67    | 113   | 287   | 235   | 702   |
|                        |       | 女性 | 40    | 40    | 116   | 164   | 359   |
|                        | 減少割合  | 男性 | 2.6   | 2.1   | 2.0   | 1.1   | 1.6   |
|                        |       | 女性 | 3.2   | 1.8   | 1.6   | 0.8   | 1.1   |
| 2                      | 減少数   | 男性 | 133   | 223   | 560   | 461   | 1,378 |
|                        |       | 女性 | 77    | 77    | 226   | 330   | 710   |
|                        | 減少割合  | 男性 | 5.2   | 4.2   | 4.0   | 2.1   | 3.2   |
|                        |       | 女性 | 6.3   | 3.5   | 3.1   | 1.6   | 2.2   |
| 3                      | 減少数   | 男性 | 197   | 331   | 821   | 680   | 2,029 |
|                        |       | 女性 | 112   | 112   | 332   | 497   | 1,055 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 7.6   | 6.2   | 5.9   | 3.2   | 4.7   |
|                        |       | 女性 | 9.1   | 5.1   | 4.5   | 2.4   | 3.3   |
| 4                      | 減少数   | 男性 | 259   | 436   | 1,069 | 890   | 2,653 |
|                        |       | 女性 | 146   | 146   | 434   | 667   | 1,392 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 10.1  | 8.2   | 7.6   | 4.1   | 6.1   |
|                        |       | 女性 | 11.8  | 6.7   | 5.9   | 3.2   | 4.4   |
| 5                      | 減少数   | 男性 | 320   | 538   | 1,304 | 1,090 | 3,251 |
|                        |       | 女性 | 177   | 177   | 530   | 838   | 1,722 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 12.4  | 10.1  | 9.3   | 5.1   | 7.5   |
|                        |       | 女性 | 14.4  | 8.1   | 7.2   | 4.0   | 5.4   |

上記算出に使用した統計

SBP の集団平均値：令和元年国民健康・栄養調査

性・年齢階級別人口：人口推計（令和 2 年 10 月 1 日現在）

性・年齢階級別死亡率：人口動態統計(令和 2 年)

表2 令和2年総人口(40-89歳)を対象とした、収縮期血圧の集団平均値の低下がCHD死亡数・割合の減少に及ぼす影響

| SBPの集団平均値<br>の低下(mmHg) | CHD死亡 |    |       |       |       | 総計    |
|------------------------|-------|----|-------|-------|-------|-------|
|                        |       |    | 50-69 | 70-79 | 80-89 |       |
| 1                      | 減少数   | 男性 | 481   | 449   | 202   | 1,132 |
|                        | (人)   | 女性 | 108   | 299   | 597   | 1,004 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 2.6   | 1.8   | 0.5   | 1.3   |
|                        | (%)   | 女性 | 2.3   | 2.3   | 1.4   | 1.7   |
| 2                      | 減少数   | 男性 | 950   | 894   | 391   | 2,236 |
|                        | (人)   | 女性 | 210   | 595   | 1,200 | 2,005 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 5.0   | 3.5   | 0.9   | 2.6   |
|                        | (%)   | 女性 | 4.4   | 4.7   | 2.9   | 3.4   |
| 3                      | 減少数   | 男性 | 1,408 | 1,335 | 566   | 3,308 |
|                        | (人)   | 女性 | 308   | 887   | 1,807 | 3,002 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 7.5   | 5.2   | 1.4   | 3.8   |
|                        | (%)   | 女性 | 6.5   | 6.9   | 4.3   | 5.1   |
| 4                      | 減少数   | 男性 | 1,853 | 1,770 | 725   | 4,348 |
|                        | (人)   | 女性 | 400   | 1,176 | 2,419 | 3,994 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 9.8   | 7.0   | 1.7   | 5.0   |
|                        | (%)   | 女性 | 8.4   | 9.2   | 5.8   | 6.7   |
| 5                      | 減少数   | 男性 | 2,285 | 2,199 | 868   | 5,353 |
|                        | (人)   | 女性 | 488   | 1,461 | 3,033 | 4,981 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 12.1  | 8.6   | 2.1   | 6.2   |
|                        | (%)   | 女性 | 10.3  | 11.4  | 7.2   | 8.4   |

上記算出に使用した統計

SBPの集団平均値：令和元年国民健康・栄養調査

性・年齢階級別人口：人口推計（令和2年10月1日現在）

性・年齢階級別死亡率：人口動態統計(令和2年)

表 3 令和2年総人口(40-89歳)を対象とした、収縮期血圧の集団平均値の低下が循環器疾患死亡数・割合の減少に及ぼす影響

| SBPの集団平均値<br>の低下(mmHg) | CVD死亡 |    |       |       |       |       | 総計    |
|------------------------|-------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        |       |    | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 |       |
| 1                      | 減少数   | 男性 | 155   | 402   | 757   | 533   | 1,848 |
|                        |       | 女性 | 80    | 80    | 386   | 599   | 1,144 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 1.7   | 2.2   | 1.7   | 0.8   | 1.3   |
|                        |       | 女性 | 3.0   | 1.3   | 1.7   | 0.9   | 1.1   |
| 2                      | 減少数   | 男性 | 304   | 798   | 1,493 | 1,039 | 3,634 |
|                        |       | 女性 | 155   | 155   | 761   | 1,197 | 2,267 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 3.4   | 4.3   | 3.4   | 1.5   | 2.6   |
|                        |       | 女性 | 5.8   | 2.5   | 3.3   | 1.7   | 2.2   |
| 3                      | 減少数   | 男性 | 447   | 1,185 | 2,206 | 1,518 | 5,357 |
|                        |       | 女性 | 226   | 226   | 1,124 | 1,794 | 3,371 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 4.9   | 6.4   | 5.0   | 2.2   | 3.8   |
|                        |       | 女性 | 8.5   | 3.7   | 4.8   | 2.6   | 3.3   |
| 4                      | 減少数   | 男性 | 584   | 1,566 | 2,897 | 1,969 | 7,016 |
|                        |       | 女性 | 293   | 293   | 1,477 | 2,391 | 4,454 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 6.5   | 8.5   | 6.6   | 2.9   | 5.0   |
|                        |       | 女性 | 11.0  | 4.8   | 6.3   | 3.4   | 4.4   |
| 5                      | 減少数   | 男性 | 715   | 1,939 | 3,566 | 2,392 | 8,611 |
|                        |       | 女性 | 357   | 357   | 1,818 | 2,986 | 5,516 |
|                        | 減少割合  | 男性 | 7.9   | 10.5  | 8.1   | 3.5   | 6.1   |
|                        |       | 女性 | 13.4  | 5.9   | 7.8   | 4.3   | 5.4   |

上記算出に使用した統計

SBPの集団平均値：令和元年国民健康・栄養調査

性・年齢階級別人口：人口推計（令和2年10月1日現在）

性・年齢階級別死亡率：人口動態統計(令和2年)

表4 令和2年総人口(40-89歳)を対象とした、血清総コレステロールの集団値の低下がCHD死亡数・割合の減少に及ぼす影響

| 総コレステロールの<br>集団平均値の低下(%) | CHD死亡 |    |       |       |       | 総計    |
|--------------------------|-------|----|-------|-------|-------|-------|
|                          |       |    | 50-69 | 70-79 | 80-89 |       |
| 1                        | 減少数   | 男性 | 93    | 54    | 390   | 537   |
|                          |       | 女性 | 52    | 46    | 68    | 167   |
|                          | 減少割合  | 男性 | 0.5   | 0.2   | 0.9   | 0.6   |
|                          |       | 女性 | 1.1   | 0.4   | 0.2   | 0.3   |
| 2                        | 減少数   | 男性 | 187   | 108   | 779   | 1,074 |
|                          |       | 女性 | 104   | 93    | 137   | 333   |
|                          | 減少割合  | 男性 | 1.0   | 0.4   | 1.9   | 1.2   |
|                          |       | 女性 | 2.2   | 0.7   | 0.3   | 0.6   |
| 3                        | 減少数   | 男性 | 280   | 162   | 1,169 | 1,611 |
|                          |       | 女性 | 156   | 139   | 205   | 500   |
|                          | 減少割合  | 男性 | 1.5   | 0.6   | 2.8   | 1.9   |
|                          |       | 女性 | 3.3   | 1.1   | 0.5   | 0.8   |
| 4                        | 減少数   | 男性 | 373   | 216   | 1,558 | 2,147 |
|                          |       | 女性 | 207   | 185   | 274   | 667   |
|                          | 減少割合  | 男性 | 2.0   | 0.8   | 3.7   | 2.5   |
|                          |       | 女性 | 4.4   | 1.4   | 0.7   | 1.1   |
| 5                        | 減少数   | 男性 | 467   | 270   | 1,948 | 2,684 |
|                          |       | 女性 | 259   | 232   | 342   | 833   |
|                          | 減少割合  | 男性 | 2.5   | 1.1   | 4.7   | 3.1   |
|                          |       | 女性 | 5.5   | 1.8   | 0.8   | 1.4   |

上記算出に使用した統計

血清総コレステロールの集団分布：令和元年国民健康・栄養調査

性・年齢階級別人口：人口推計（令和2年10月1日現在）

性・年齢階級別死亡率：人口動態統計(令和2年)

## 主な統合研究の概要

1. Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-Japan) Research Group. Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021753.

### 【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は、ガイドライン等によく使われる10年以内の絶対リスク（通常は発症確率や死亡確率）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。これは生涯リスクの場合、残された予定生存期間が長いほど高く算出されるためである。心血管疾患（CVD）発症の古典的なリスク因子として高血圧、糖尿病、脂質、喫煙が主要なものであるが、これら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)において、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、他のコホートとベースライン調査の実施時期が大きく異なるコホート（2000年以降にベースライン調査を実施）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コホートを対象とした。個人の除外基準は、45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既往者とし、最終的に41,002名が解析対象となり、そのうち男性は45.9%であった。平均追跡期間は13.1年(537,126人年)であり、追跡期間中のCVDによる死亡は2,255名（男性1,063名、女性1,192名）であった。

### 【解析方法】

生涯リスクとはある年齢（Index age）からの残りの生涯で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。45歳時点から75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因子に基づき生涯リスクの推定を行った。統合リスク因子の定義を表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58.5歳、女性では55.4歳、“ $\geq 2$  Major risk factors”では男性で60.5歳、女性で64.0歳であり、男女ともにリスクが蓄積されている“ $\geq 2$  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108.3(mmHg)、女性で107.6(mmHg)であり、“ $\geq 2$  Major risk factors”では男性においては147.8(mmHg)、女性で149.2(mmHg)であり、“ $\geq 2$  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。45歳時点における“All risk factors optimal”の生涯リスクは、男性において6.8(0.0 - 11.9)%、女性で6.9(1.2 - 11.5)%、“ $\geq 1$  Risk factor not optimal”では男性で8.1(6.1 - 9.8)%、女性で7.0(5.7 - 8.2)%、“ $\geq 1$  Risk factor elevated”において、男性で11.8(6.9 - 15.8)%、女性で7.5(5.0 - 9.7)%、“1 Major risk factor”において男性で12.2(10.5 - 13.5)%、女性で11.0(9.6 - 12.2)%、“ $\geq 2$  Major risk factors”では男性で19.4(16.7 - 21.4)%、女性で15.4(12.6 - 18.1)%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、“ $\geq 2$  Major risk factors”で最も高かった。一方、75歳時点における“ $\geq 2$  Major risk factors”の生涯リスクは男性において15.6(12.8 - 17.8)％、女性において11.3(9.1 - 13.3)％であった。各Index ageにおけるCVD死亡の生涯リスクを表3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因子を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、“ $\geq 1$  Risk factor not optimal”、“ $\geq 1$  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、“ $\geq 2$  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。今まで本邦における危険因子の組み合わせによるCVDの生涯リスクの検討は、同じEpoch-JAPAN研究における高血圧と高コレステロール血症[1]、高血圧と糖尿病[2]しかなく、本研究は主要な4つの危険因子をすべて評価した初めての研究である。

#### 【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、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。また、本研究はアジア人初の報告となることから民族的要因への差異に対する示唆も与えていると考えられる。

表1 統合リスク因子の定義

| 統合リスク因子                                   | 定義   |
|---|--|
| 全リスク要因が最適<br>(Optimal)                    | TC<180 and SBP<120 and DBP<80 and 糖尿病無し and 非喫煙                                      |
| TC, 血圧のいずれかが最適でない<br>(1 risk not optimal) | (TC 180-199 or (SBP 120-139 or DBP 80 - 89)) and (糖尿病無し and 非喫煙)                     |
| TC, 血圧のいずれかが上昇<br>(1 risk elevated)       | (TC 200 - 239 or (SBP 140 - 159 or DBP 90 - 99)) and (糖尿病無し and 非喫煙)                 |
| リスク要因の1つが基準に該当<br>(1 major risk)          | 以下の条件の1つを満たす：①TC $\geq$ 240, ②SBP $\geq$ 160 or DBP $\geq$ 100 or 治療中, ③糖尿病有り, ④喫煙   |
| リスク要因の2つ以上が基準に該当<br>(2 major risks)       | 以下の条件の2つ以上を満たす：①TC $\geq$ 240, ②SBP $\geq$ 160 or DBP $\geq$ 100 or 治療中, ③糖尿病有り, ④喫煙 |

TC=total cholesterol (総コレステロール), SBP=systolic blood pressure (収縮期血圧), DBP=diastolic blood pressure (拡張期血圧)

表2 ベースライン時点における男女別の基本特性

|                                 | Optimal    | 1 risk not optimal | 1 risk elevated | 1 major risk | 2 major risks | Total      |
|---------------------------------|------------|--------------------|-----------------|--------------|---------------|------------|
| <b>Men</b>                      |            |                    |                 |              |               |            |
| N (%)                           | 454 (2.4)  | 4325 (23.0)        | 1106 (5.9)      | 9080 (48.3)  | 3847 (20.4)   | 18 812     |
| Age, y                          | 58.5±9.2   | 58.6±9.3           | 58.4±9.6        | 59.0±9.3     | 60.5±9.2      | 59.2±9.3   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>          | 21.8±2.5   | 23.2±2.7           | 23.0±2.8        | 22.9±2.9     | 23.4±3.0      | 23.0±2.9   |
| SBP, mm Hg                      | 108.3±7.4  | 130.3±11.0         | 130.3±20.0      | 133.2±19.0   | 147.8±22.7    | 134.7±19.8 |
| DBP, mm Hg                      | 67.6±6.8   | 80.2±8.1           | 78.9±12.9       | 80.7±11.8    | 87.5±13.2     | 81.5±11.9  |
| Serum total cholesterol, mmol/L | 4.1±0.4    | 4.9±0.7            | 5.2±0.7         | 5.0±0.9      | 5.4±1.2       | 5.0±0.9    |
| Smoking, n (%)                  |            |                    |                 | 5999 (66.1)  | 3241 (84.2)   | 9240       |
| Diabetes, n (%)                 |            |                    |                 | 340 (3.7)    | 1012 (26.3)   | 1352       |
| <b>Women</b>                    |            |                    |                 |              |               |            |
| N(%)                            | 1143 (5.2) | 8343 (37.6)        | 2610 (11.8)     | 7736 (34.9)  | 2358 (10.6)   | 22 190     |
| Age, y                          | 55.4±8.6   | 58.9±9.1           | 59.1±9.0        | 62.3±9.2     | 64.0±9.0      | 60.5±9.3   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>          | 22.0±2.9   | 23.1±3.2           | 22.9±3.2        | 23.9±3.5     | 24.3±3.7      | 23.4±3.4   |
| SBP, mm Hg                      | 107.6±7.8  | 129.0±12.4         | 123.3±20.0      | 141.0±22.4   | 149.2±23.2    | 133.6±21.0 |
| DBP, mm Hg                      | 66.0±6.8   | 77.6±8.5           | 73.6±11.7       | 82.4±12.3    | 85.3±13.1     | 79.0±11.8  |
| Serum total cholesterol, mmol/L | 4.2±0.4    | 5.1±0.6            | 5.5±0.5         | 5.7±1.0      | 6.3±1.0       | 5.4±0.9    |
| Smoking, n (%)                  |            |                    |                 | 780 (10.1)   | 585 (24.8)    | 1365       |
| Diabetes, n (%)                 |            |                    |                 | 344 (4.4)    | 795 (33.7)    | 1139       |

Continuous variables are presented as the mean±SD and categorical variables are presented as a percentage. "Optimal" was defined as total cholesterol <4.65 mmol/L, systolic blood pressure (BP) <120 mm Hg, diastolic BP <80 mm Hg, nondiabetic, and nonsmoker. "1 Risk Not Optimal" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 4.65 to 5.15 mmol/L, systolic BP of 120 to 139 mm Hg, or diastolic BP of 80 to 89 mm Hg. "1 Risk Elevated" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 5.16 to 6.18 mmol/L, systolic BP of 140 to 159 mm Hg, or diastolic BP of 90 to 99 mm Hg. Major risk factors were defined as having a (1) total cholesterol ≥6.19 mmol/L, (2) systolic BP ≥160 mm Hg or diastolic BP ≥100 mm Hg or treated for hypertension, (3) current smoker, and (4) diabetes. "1 Major Risk" was defined as the existence of one of the defined major risk factors. "2 Major Risks" was defined as the existence of ≥2 of the defined major risk factors. BMI indicates body mass index; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; and TC, total cholesterol.

表3 統合リスク因子に基づく男女別のCVD死亡の生涯リスク

| Index-age of lifetime risk, y | Lifetime risks, % |                    |                 |                  |                  |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                               | Optimal           | 1 risk not optimal | 1 risk elevated | 1 major risk     | 2 major risks    |
| <b>Men</b>                    |                   |                    |                 |                  |                  |
| 45                            | 6.8 (0–11.9)      | 8.1 (6.1–9.8)      | 11.8 (6.9–15.8) | 12.2 (10.5–13.5) | 19.4 (16.7–21.4) |
| 55                            | 6.9 (0–12.0)      | 8.0 (6.0–9.7)      | 11.3 (6.5–15.2) | 12.1 (10.4–13.4) | 19.2 (16.5–21.2) |
| 65                            | 6.6 (0–11.9)      | 7.6 (5.5–9.3)      | 11.1 (6.3–15.0) | 11.5 (9.8–12.8)  | 18.1 (15.4–20.2) |
| 75                            | 7.4 (0.2–13.3)    | 6.4 (4.4–8.1)      | 10.3 (5.6–14.4) | 10.4 (8.7–11.9)  | 15.6 (12.8–17.8) |
| <b>Women</b>                  |                   |                    |                 |                  |                  |
| 45                            | 6.9 (1.2–11.5)    | 7.0 (5.7–8.2)      | 7.5 (5.0–9.7)   | 11.0 (9.6–12.2)  | 15.4 (12.6–18.1) |
| 55                            | 6.7 (1.1–11.3)    | 7.0 (5.7–8.1)      | 7.6 (5.0–9.8)   | 10.6 (9.3–11.8)  | 14.6 (12.2–16.6) |
| 65                            | 6.5 (0.9–11.2)    | 6.9 (5.6–8.0)      | 7.4 (4.9–9.6)   | 9.9 (8.6–11.1)   | 13.3 (11.1–15.4) |
| 75                            | 6.2 (0.6–11.1)    | 6.0 (4.7–7.1)      | 6.8 (4.3–9.0)   | 8.7 (7.5–9.9)    | 11.3 (9.1–13.3)  |

The lifetime risks are presented as percentages and 95% CIs. The lifetime risks were adjusted for competing risks. "Optimal" was defined as total cholesterol <4.65 mmol/L, systolic blood pressure (BP) <120 mm Hg, diastolic BP <80 mm Hg, nondiabetic, and nonsmoker. "1 Risk Not Optimal" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 4.65 to 5.15 mmol/L, systolic BP of 120 to 139 mm Hg, or diastolic BP of 80 to 89 mm Hg. "1 Risk Elevated" was defined as individuals who did not have diabetes, were nonsmokers, and had total cholesterol of 5.16 to 6.18 mmol/L, systolic BP of 140 to 159 mm Hg, or diastolic BP of 90 to 99 mm Hg. Major risk factors were defined as having a (1) total cholesterol ≥6.19 mmol/L, (2) systolic BP ≥160 mm Hg, or diastolic BP ≥100 mm Hg or treated for hypertension, (3) current smoker, and (4) diabetes. "1 Major Risk" was defined as the existence of one of the defined major risk factors. "2 Major Risks" was defined as the existence of ≥2 of the defined major risk factors.

2. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res.* 2020;43:1437-1444.

#### 【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、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、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とする、57,339 名が解析対象となった。

#### 【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。

#### 【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(DM-)/(HT-)群で 50.8 歳、女性で 52.2 歳であった。男性の(DM+)/(HT+)群では 61.6 歳で、女性では 65.1 歳で、男女とも糖尿病と高血圧のリスクが重積すると平均年齢が高かった。収縮期血圧は、男性においては(DM-)/(HT-)群で 121.0(mmHg)、(DM+)/(HT+)群で 148.2(mmHg)であり、女性においては(DM-)/(HT-)群で 118.7(mmHg)、(DM+)/(HT+)群で 150.9(mmHg)で(DM+)/(HT+)群で収縮期血圧が最も高かった。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。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 7.8 (6.3-9.0)%、(DM+)/(HT-)群で 13.2(4.8-18.5)%、(DM-)/(HT+)群で 17.2 (15.5-18.5)%、(DM+)/(HT+)群で 19.4(12.8-24.6)%であった。女性では(DM-)/(HT-)群で 6.2(5.1-7.2) %、(DM+)/(HT-)群で 9.5(4.0-14.0)%、(DM-)/(HT+)群で 11.7(10.5-12.7)%、(DM+)/(HT+)群で 15.0(10.9- 18.7) %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 7.3(5.8-8.5)%、女性では 6.0(4.9-7.0)%、(DM+)/(HT+)群の生涯リスクは、男性で 17.5(11.7-21.5)%、女性で 13.2(9.6-16.3)%で 35 歳時点より低かった。各 Index age における血圧単独、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表 2 に示す。

#### 【考察】

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

|                                  | HT-/DM-      | HT-/DM+      | HT+/DM-      | HT+/DM+      |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Men</b>                       |              |              |              |              |
| <i>N</i>                         | 15,407       | 635          | 9410         | 911          |
| Age (years)                      | 50.8 ± 11.6  | 57.4 ± 10.3  | 58.2 ± 11.7  | 61.6 ± 10.5  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 22.7 ± 2.7   | 23.1 ± 3.0   | 23.5 ± 3.0   | 23.7 ± 3.1   |
| SBP (mmHG)                       | 121.0 ± 11.1 | 124.3 ± 11.2 | 149.1 ± 16.4 | 148.2 ± 18.2 |
| DBP (mmHG)                       | 74.6 ± 8.6   | 74.6 ± 8.9   | 89.8 ± 10.4  | 87.1 ± 11.0  |
| Serum total cholesterol (mmol/l) | 5.0 ± 1.0    | 5.1 ± 1.0    | 5.1 ± 1.0    | 5.1 ± 1.0    |
| Glucose (mmol/l)                 | 5.5 ± 1.0    | 10.0 ± 4.6   | 5.8 ± 1.1    | 9.4 ± 4.2    |
| Current smoking (%)              | 52.2         | 52.9         | 47.4         | 45.7         |
| <b>Women</b>                     |              |              |              |              |
| <i>N</i>                         | 18,957       | 436          | 10,677       | 906          |
| Age (years)                      | 52.2 ± 12.0  | 60.3 ± 10.2  | 61.6 ± 10.9  | 65.1 ± 10.1  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 22.6 ± 3.1   | 23.3 ± 3.1   | 24.2 ± 3.5   | 24.0 ± 3.8   |
| SBP (mmHG)                       | 118.7 ± 11.9 | 123.3 ± 11.4 | 150.0 ± 17.2 | 145.5 ± 21.2 |
| DBP (mmHG)                       | 72.4 ± 8.8   | 72.8 ± 8.9   | 87.0 ± 10.7  | 81.8 ± 11.9  |
| Serum total cholesterol (mmol/l) | 5.2 ± 0.9    | 5.5 ± 1.1    | 5.5 ± 0.9    | 5.7 ± 1.0    |
| Glucose (mmol/l)                 | 5.4 ± 0.9    | 10.0 ± 4.6   | 5.8 ± 1.1    | 8.8 ± 4.1    |
| Current smoking (%)              | 6.5          | 8.3          | 5.7          | 8.4          |

Continuous variables are presented as the mean ± standard deviation and categorical variables are presented as a percentage.

HT-/DM- represents people without hypertension and diabetes, HT-/DM+ is those without hypertension but with diabetes, HT+/DM- is those with hypertension but without diabetes, and HT+/DM+ is those with both hypertension and diabetes

BMI body mass index, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure

表 2 男女別の CVD 死亡の生涯リスク

| Risk factor level                   | Index age of lifetime risk |                  |                  |                  |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                     | 35 years                   | 45 years         | 55 years         | 65 years         |
| <b>Men</b>                          |                            |                  |                  |                  |
| Hypertension                        |                            |                  |                  |                  |
| No                                  | 8.2 (6.6–9.3)              | 8.2 (6.7–9.3)    | 8.1 (6.6–9.2)    | 7.6 (6.1–8.8)    |
| Yes                                 | 17.4 (15.7–18.6)           | 17.3 (15.6–18.6) | 16.7 (15.1–17.9) | 15.8 (14.2–17.1) |
| Hypertension stratified by diabetes |                            |                  |                  |                  |
| HT–/DM–                             | 7.8 (6.3–9.0)              | 7.8 (6.3–9.0)    | 7.7 (6.2–8.9)    | 7.3 (5.8–8.5)    |
| HT–/DM+                             | 13.2 (4.8–18.5)            | 13.8 (5.4–19.3)  | 13.6 (5.2–19.1)  | 12.2 (3.8–17.9)  |
| HT+/DM–                             | 17.2 (15.5–18.5)           | 17.2 (15.5–18.5) | 16.5 (14.8–17.8) | 15.6 (14.0–17.0) |
| HT+/DM+                             | 19.4 (12.8–24.6)           | 17.5 (11.7–21.3) | 18.3(12.4–22.2)  | 17.5 (11.7–21.5) |
| <b>Women</b>                        |                            |                  |                  |                  |
| Hypertension                        |                            |                  |                  |                  |
| No                                  | 6.4 (5.3–7.3)              | 6.3 (5.2–7.2)    | 6.3 (5.2–7.2)    | 6.1 (5.1–7.1)    |
| Yes                                 | 12.0 (10.8–13.0)           | 11.8 (10.7–12.3) | 11.4 (10.3–12.3) | 10.6 (9.6–11.5)  |
| Hypertension stratified by diabetes |                            |                  |                  |                  |
| HT–/DM–                             | 6.2 (5.1–7.2)              | 6.2 (5.1–7.1)    | 6.2 (5.1–7.1)    | 6.0 (4.9–7.0)    |
| HT–/DM+                             | 9.5 (4.0–14.0)             | 10.0 (4.5–14.7)  | 10.3 (4.8–15.2)  | 9.7 (4.3–14.6)   |
| HT+/DM–                             | 11.7 (10.5–12.7)           | 11.5 (10.3–12.5) | 11.0 (9.9–12.0)  | 10.4 (9.3–11.3)  |
| HT+/DM+                             | 15.0 (10.9–18.7)           | 15.0 (10.9–18.7) | 14.2 (10.5–17.4) | 13.2 (9.6–16.3)  |

The lifetime risk is presented as the percentage and 95% confidence interval. The lifetime risk is adjusted for competing risks.

HT–/DM– represents people without hypertension and diabetes, HT–/DM+ is those without hypertension but with diabetes, HT+/DM– is those with hypertension but without diabetes, and HT+/DM+ is those with both hypertension and diabetes

CVD cardiovascular disease

3. Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:816-825.

#### 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きているが、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・TC/HDL比は対数変換をした値を解析に用いた。単変量モデルで統計学的に有意な（ $P < 0.10$ ）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、脳卒中、CVDのモデルにはTC/HDL比を予測因子として検討は行っていない。コホートごとの平均10年生存率に該当エンドポイントの死亡者数を重み付けし、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-Lemeshow検定で検証した。

## 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、CVD 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、TC/HLDC 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；CVD 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）、CVD モデルは 0.82（0.75-0.88）であった。冠動脈疾患モデルと CVD 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。

## 結論

日本の一般住民と職域の労働者を対象に開発した長期にわたる循環器疾患死亡の予測モデルは、リスク予測を通じての個人や集団の健康意識の向上、ハイリスク者が早めに行動変容を起こすことに貢献できる。



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

| Cohort         | N      | Baseline year | Age (year)  | Men (%) | Current smoking | SBP (mmHg)   | TC (mg/dl)   | HDLC (mg/dl) | TC/HDL    | Proteinuria + | Prevalent DM + |
|----------------|--------|---------------|-------------|---------|-----------------|--------------|--------------|--------------|-----------|---------------|----------------|
| Hisayama       | 2,475  | 1988          | 57.5 (10.4) | 42.5    | 25.2            | 132.4 (20.4) | 207.0 (42.0) | 50.4 (11.7)  | 4.3 (1.2) | 5.7           | 8.8            |
| NIPPON DATA 90 | 5,367  | 1990          | 56.1 (10.5) | 42.8    | 28.1            | 138.3 (20.3) | 206.6 (37.9) | 53.8 (15.4)  | 4.1 (1.4) | 2.8           | 4.3            |
| YKK            | 2,797  | 1990          | 47.1 (5.3)  | 67.4    | 39.2            | 119.2 (15.7) | 202.6 (35.0) | 52.9 (13.2)  | 4.1 (1.2) | 4             | 2.5            |
| Suita          | 5,016  | 1991          | 58.6 (10.7) | 47.5    | 29.3            | 129.8 (22.0) | 210.8 (37.1) | 52.7 (13.8)  | 4.3 (1.3) | 6.1           | 4.6            |
| JMS            | 9,535  | 1994          | 57.3 (9.1)  | 38.7    | 21.9            | 130.3 (20.7) | 194.2 (34.7) | 51.2 (12.9)  | 4.0 (1.2) | 1.8           | 3              |
| Osaki          | 10,898 | 1995          | 61.5 (9.4)  | 47.6    | 26              | 131.2 (17.5) | 204.0 (35.2) | 51.7 (12.8)  | 4.2 (1.2) | 1.7           | 5.5            |
| Osaka          | 4,767  | 1996          | 57.3 (9.6)  | 36.3    | 23.7            | 135.4 (20.5) | 213.4 (36.7) | 59.4 (14.8)  | 4.3 (9.3) | 2             | 3.5            |
| Aichi          | 4,014  | 2002          | 50.1 (5.6)  | 81.2    | 31.1            | 127.4 (15.7) | 211.7 (34.8) | 58.7 (15.8)  | 3.8 (1.1) | 2.3           | 6.7            |
| Overall        | 44,869 | -             | 57.0 (10.1) | 48      | 26.7            | 131.1 (19.8) | 204.8 (36.7) | 53.4 (14.1)  | 4.1 (3.2) | 2.8           | 4.6            |

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

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

|                     | 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-(HDL/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).

|                        | $\beta$ (standard error) | P value | $\beta$ (standard error) | P value | $\beta$ (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. Sex-specific mean 10-year risk (%) of death from coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease according to 5-year age groups, EPOCH-JAPAN Study.

| Age range (year) | Coronary heart disease |      | Stroke |      | Cardiovascular disease |      |
|------------------|------------------------|------|--------|------|------------------------|------|
|                  | Women                  | Men  | Women  | Men  | Women                  | Men  |
| 40-44            | 0.008                  | 0.06 | 0.02   | 0.06 | 0.03                   | 0.11 |
| 45-49            | 0.02                   | 0.12 | 0.07   | 0.13 | 0.08                   | 0.24 |
| 50-54            | 0.06                   | 0.26 | 0.17   | 0.28 | 0.21                   | 0.51 |
| 55-59            | 0.13                   | 0.50 | 0.36   | 0.58 | 0.45                   | 1.03 |
| 60-64            | 0.28                   | 0.89 | 0.74   | 1.09 | 0.94                   | 1.89 |
| 65-69            | 0.55                   | 1.38 | 1.39   | 1.78 | 1.76                   | 3.03 |
| 70-74            | 1.04                   | 2.29 | 2.55   | 3.01 | 3.25                   | 5.05 |
| 75-80            | 1.84                   | 3.63 | 4.38   | 4.83 | 5.60                   | 8.00 |

## 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

コホート研究支援の一環として、2010年に開始された高血圧や慢性腎臓病、糖尿病の発症や身体機能の低下などのソフトエンドポイントをアウトカムとして追跡している神戸研究（実施主体は神戸医療産業都市推進機構）を対象とした追跡調査の支援を行った。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であった。しかしながら2020年度からはコロナ禍に遭遇し、多くの調査が中止となり、10年後の調査の参加者は228人にとどまり、神戸医療産業都市推進機構の研究としては終了した。そのため2022年度から慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室が実施主体となった神戸研究参加者の追跡研究（神戸研究NEXT）を開始することとし、慶應義塾大学の倫理委員会に新規研究として承認をもらい神戸研究参加者に研究参加を呼び掛けた。その結果、670人から参加申し込みがあり、2022年度に330人、2023年度に340人の調査を実施することとした。2022年度は7月～12月にかけて計6回の調査を実施し302名が参加した（参加率91.5%）。また2023年度も6月～1月まで計8回（1回は予備日）の調査を予定している。

鶴岡メタボロームコホート研究は、慶應義塾大学が鶴岡市・山形県庄内保健所・鶴岡地区医師会・鶴岡市立荘内病院など、行政および地域の保健・医療機関と共同して2012年に立ち上げられた。2012年度から2014年度の3年間に35～74歳の11014人が研究対象者として登録され、ベースライン調査を実施した。このコホート研究で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ており、慶應義塾大学循環器内科、神経内科の協力の下、発症者の同定を行って循環器コホート研究としても推進している。本研究では子の発症調査の支援を行っており、今までに新規発症として確定されたのは、冠動脈疾患76件、脳卒中208件（脳内出血45件、脳梗塞134件、くも膜下出血28件、その他の脳卒中1件）の計284件である（2022年度調査分まで）。なお2021年10月31日までの異動情報を用いて計算した脳・心血管疾患の発症率は、3.2/1000人年であった（男性4.7 女性1.9）。引き続き発症調査を継続していく予定である。

### 2. 茨城県健康研究（茨城県コホート）

研究協力者 森川博司 茨城県保健医療部 部長

研究協力者 入江ふじこ 茨城県土浦保健所 所長  
（兼務）保健医療部健康推進課

研究協力者 山岸良匡 筑波大学医学医療系 教授

研究協力者 西連地利己 獨協医科大学看護学部看護医科学（基礎）領域 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。

慢性腎臓病の進行例として、人工透析を受ける末期腎不全の患に癌罹患率や癌疾患死亡率が高いことは知られているが、発症早期の慢性腎臓病やいわゆる正常腎機能においても腎臓に過度な負荷がかかった (糸球体過剰濾過) 状態における癌死亡率リスクについては一定の結論が出ていない。また、特に腎機能と癌の関わりについて日本人での科学的エビデンスは非常に不足している。

今回、茨城県健康研究において、40歳から79歳の茨城県民約9万人を1993年から2018年まで追跡し、健診での腎機能とその後の癌疾患死亡リスクとの関連を検討した。

その結果、全癌疾患死亡について、eGFR 軽度低値および低値との有意な関連は認められなかった。しかし、eGFR 高値のリスクは1.10 (95%信頼区間 1.02-1.18) 倍であった。さらに、臓器ごとの癌疾患による死亡を検討すると、膀胱癌死亡について eGFR 高値のリスクは2.11 (1.32-3.37) 倍であった。

本研究では、腎臓に負荷がかかっている eGFR 高値の状態において、何らかの癌疾患で死亡するリスクが高くなることが明らかとなった。eGFR 高値が膀胱癌による死亡のリスクとなる点は、国内外で初めての報告となるが、その理由の解明には今後の詳細な解析が必要となる。糖尿病や肥満、塩分摂取過多などを原因とする糸球体の過剰濾過状態を示す eGFR 高値が全癌疾患の罹患や死亡のリスクとなるという海外の報告は存在するが、日本人を対象とする研究として初めてのエビデンスとなる。いわゆる正常腎機能においても eGFR 高値の場合には、将来の慢性腎臓病の発症と進展のみならず、癌疾患にも留意する必要性が示唆された。(Nagai K, et al. JMA J. 2022;5(4):546-550.)

### 3. 吹田研究

研究分担者 小久保喜弘 国立循環器病研究センター健診部 特任部長

吹田研究は、都市部にて1989年より実施されている循環器疾患に関するコホート研究である。住民を対象としたコホート研究のほとんどは、人口移動が少なく、目的とする疾病の発症者の把握もしやすい単独 (または少数) の農村地域の市町村で実施されている。現在、わが国の人口の約3分の2が都市部を中心にした人口密度の高い人口集中地区に居住していること、急速に生活習慣が欧米化しつつあることを考慮すると、都市部と農村地域の両方の研究結果が互いに補完しあいながら、日本の健康や医療の施策に貢献することが重要である。

吹田研究の3年間の研究成果として、大豆イソフラボンの代謝物であるエクオール産生と脳の総体積に正規化した白質病変 (WML%) およびアミロイドβ沈着量との関連、脳卒中のリスクスコアの検討、都市部地域住民における肝臓酵素およびアルコール摂取量と糖尿病発症リスクとの関連、都市部に居住する閉経前後の女性における血清尿酸値と糖尿病罹患リスクとの関連、白血球数と心房細動罹患リスクとの関連など、多数の学術研究成果を発信した。

#### 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年から継続する福岡県粕屋郡久山町の地域住民を対象とした生活習慣病や認知症の疫学研究である。研究成果の中から主なものを紹介する。

まず、血清 NT-proBNP 値と心房細動発症の関連を検討した。この解析には 002-2003 年の久山町生活習慣病健診を受診した心房細動の既往のない 40 歳以上の住民 3,126 人を 10.2 年間追跡した成績を用いた。心房細動発症のハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。その結果、血清 NT-proBNP 値の上昇に伴い心房細動発症リスク（多変量調整後）は、有意に上昇した。更に、既知の危険因子に基づくモデルに血清 NT-proBNP 値を追加することで、心房細動発症の予測能が有意に改善した。

続いて、福岡県久山町において、1988 年の久山町循生活習慣病健診を受診した心血管病の既往のない 40-84 歳の住民男女 2,454 名を 24 年間追跡し、Cox 比例ハザードモデルを用いて ASCVD の予測モデルを作成した。追跡期間中に 270 人が ASCVD を発症した。ASCVD の発症リスク予測モデルには、年齢、性別、収縮期血圧、糖尿病、HDL コレステロール、LDL コレステロール、蛋白尿、喫煙習慣、運動習慣が有意な危険因子として選択された。

さらに、1988 年の福岡県久山町的生活習慣病健診を受診した認知症を有しない 65 歳以上の住民男女 794 名を、24 年間追跡し、認知症発症の予測モデルを作成した。解析方法には、ASCVD の発症リスク予測モデルと同様の手法を用いた。追跡期間中に 364 人が認知症を発症した。認知症発症リスク予測モデルには、加齢、女性、低学歴、高血圧、糖尿病、やせ、脳卒中の既往、喫煙習慣、低活動量が有意な危険因子として選択された。いずれのリスク予測モデルは十分な識別能を有していた。また、モデルの較正は良好であった。さらに、各変数の傾きの推定値  $\beta$  から、簡便なリスクスコアを作成した。

最後に、地域高齢住民を対象に大脳白質病変容積（white matter hyperintensities volume: WMHV）と全脳容積（total brain volume: TBV）低下が認知症発症に与える複合的影響を検討した。2012-2013 年に福岡県久山町的生活習慣病健診を受診した 65 歳以上の住民 1,906 名のうち、認知機能検査と頭部 MRI 検査を受けた認知症のない 1,158 名を 5.0 年間（中央値）前向きに追跡した。WMHV は Lesion Segmentation Tool を、TBV は VBM8 を用いて計測した。認知症の発症リスクの算出には Cox 比例ハザードモデルを用いた。その結果、WMHV の増加に伴い認知症の発症リスク（多変量調整後）は有意に上昇した（傾向性  $p$  値  $< 0.001$ ）。さらに、TBV の低下に WMHV の増加が加わることにより、認知症の発症リスクは相加的に上昇した。

#### 5. 放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 立川佳美 放射線影響研究所臨床研究部 副部長

放射線影響研究所の成人健康調査は 1958 年に開始された健診対象者は被爆者とその対照からなるコホート集団で、2 年に 1 回の健診による追跡調査に基づき横断研究ならびに縦断研究を行っている。成人健康調査コホートにおける研究成果を以下に示す。

2008-2011 年に広島成人健康調査に参加し、フィブロスキャンによる肝弾性度の測定を受けた慢性

肝疾患の既往のない 1,456 名を対象とし、肥満や代謝異常の有無とフィブロスキャンで測定した肝弾性度（肝線維化指標）の関連を検討した。この研究では肝弾性値 $>7.0\text{KPa}$  の場合を肝線維化ありと定義した。その結果、肥満、肝機能異常は肝線維化と関連しており、非肥満者では、メタボリックシンドロームリスク因子の数が増加するにつれ、肝線維化の頻度が高かった。また、メタボリックシンドロームリスク因子の集簇は、脂肪肝の存在する群で肝線維化とより強く関連していた。

さらに、新規糖尿病発生リスクに関連する因子について、1994-1996年と2008-2011年の両方の健診に参加した1,768名を対象とし、解析した。その結果、ベースライン時に耐糖能が正常であっても、糖尿病の家族歴、肥満、HDLコレステロール低値、脂肪肝、ALT上昇は将来の糖尿病発生と関係していた。また、肥満に関係なく、脂肪肝、ALT上昇の場合は将来の糖尿病発生が増加した。続いて、長期コホートの特性を生かして、1969年～2015年の期間中に2回以上参加した9,131人を対象とし、糖尿病発生の長期にわたる経時変化ならび性、都市、出生コホートによる違いならびにリスク因子について検討した。糖尿病発生率は追跡期間を通して増加しており、男性の方が糖尿病発生は多く、広島、長崎に明らかな都市差はみられなかった。また、若い出生コホートの方が糖尿病発生は多かった。糖尿病の家族歴は明らかな糖尿病発生のリスク因子であり、喫煙と糖尿病発生率との間にも正の関連が示唆されたが、その関連性は家族歴と比べると小さかった。

## 6. 端野・壮瞥町研究

研究分担者 大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授  
研究協力者 小山 雅之 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 講師

端野・壮瞥町研究は、北海道の常呂郡端野町（現在の北見市端野町）と有珠郡壮瞥町の2町において1977年より継続されている前向きコホート研究である。両町は同じ北海道内で、農業を産業基盤としてほぼ同様の人口構成であったが、自然環境は大きく異なり、端野町では夏冬の寒暖差が大きく、壮瞥町では寒暖差が小さい特徴をもつ。研究当初は、この気温差を含む環境の違いが将来的な高血圧や心血管疾患の罹患に影響を与えるか否かを検討することが目的の1つであったが、その後の検討により、気温などの環境の影響よりも、肥満や生活習慣が高血圧や糖尿病の罹患さらには循環器疾患の発症に大きく影響していることが判明したため、以後は二町の受診者を一つのコホートとして追跡を行い、高血圧や糖尿病といった生活習慣病と循環器疾患の発症との関連を中心に検討してきている。

個別研究としては、令和2年から4年にかけて計7編の論文を公表した。公表した7編のテーマは、地域一般住民における血漿ヒポキサンチン濃度と肥満・喫煙との関連、血中 fatty acid binding protein 4 (FABP4)濃度と心血管死亡との関連、fatty liver index (FLI)で判定された metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)と FABP4・adiponectin・ヘパトカインの一つである fibroblast growth factor 21 (FGF21)などの代謝系マーカーとの関連、一般住民における尿中 Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)と血漿中 ACE2 の制御に関する検討、薬物治療を受けていない一般集団における血漿 Tsukushi 濃度とインスリン・FGF21・総コレステロールとの関連、非糖尿病高齢者における下肢筋量とインスリン抵抗性進展との関連、高齢者における歩行速度・握力・膝伸展筋力の加齢性変化パターンの検討を行った。今後も長期継続による繰り返し健診データの蓄積という強みを活かした検討を行っていく予定である。

## 7. JACC Study 並びに筑西・神栖コホート研究

研究分担者 玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授  
村木 功 大阪大学大学院医学研究科環境医学 助教

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対象者 10 万人以上の大規模かつ全国規模の研究である。2009 年末で追跡調査を終了しており、現在はデータ分析によるエビデンス創出を中心に進めている。また、茨城県内の 2 地域における過去の健診受診者を対象とした筑西・神栖コホート研究として、死因情報を用いた追跡調査を行っている。以下に、本研究期間における JACC 研究の代表的な研究成果をいくつか示す。

アジア人において、体重変化と循環器疾患死亡についての報告が少ないことから、20 歳からの体重変化と病型別の循環器疾患死亡との関連について分析した。その結果、体重増加と体重減少のいずれもが、循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡の高いリスクと関連した。また、体重が減少するほど、脳内出血死亡のリスクが高かった。

小児期の受動喫煙曝露が成人期の冠動脈疾患死亡リスクに影響するかどうかを明らかにするため、小児期の家庭内喫煙者数と冠動脈疾患死亡との関連を分析した。その結果、40～59 歳の対象者で、小児期の家庭内喫煙者数が多くなると、冠動脈疾患死亡リスクが高くなる量-反応関係を認めた。この関連は、女性よりも男性で、現在喫煙者よりも現在非喫煙者でより明らかであった。

大豆摂取によりインスリン感受性が改善するなど、糖尿病を予防する効果が期待される一方、大豆摂取と 2 型糖尿病罹患の関連は一貫していない。そこで、豆腐、煮豆、みそ汁を対象として、2 型糖尿病の 5 年累積罹患リスクとの関連を分析した。その結果、女性においてのみ、ほとんど毎日豆腐を食べる者では 2 型糖尿病罹患リスクが低かった。

## 8. 大崎コホート

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

大崎国保コホート研究は、1994 年に始まった。対象は、宮城県大崎保健所の管轄する 1 市 14 町内に居住する 40-79 歳の国民健康保険加入者全員 54,966 名であり、様々な生活習慣などに関するアンケート調査への回答を依頼した。有効回答者 52,028 名に対して、1995 年 1 月から国民健康保険の喪失・異動歴、受診・医療費の状況、死因、がん罹患などを追跡している。これにより、様々な生活習慣や健康診査成績などが住民の疾患リスクと医療費に及ぼす影響を評価している。

大崎コホート 2006 研究は、2006 年に始まった。対象は、宮城県大崎市 (上記自治体のうち、1 市 6 町の合併により発足) に居住する 40 歳以上の住民全員 77,235 名であり、様々な生活習慣などに関するアンケート調査への回答を依頼し、49,854 名から有効回答を得た。そのうち、65 歳以上で介護保険認定状況に関する追跡に同意いただいた 16,758 名を対象に介護保険認定状況を追跡しており、生活習慣などが要介護発生リスクや健康寿命に及ぼす影響を評価している。この 3 年間における代表的な研究成果を以下に示す。

日本食パターンの度合いが高い人で認知症発生リスクが低いことを報告した研究はあるが、長期的な食事の変化による影響は検討されていない。そこで、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 両調査の

データを用いて、12 年間に於ける日本食パターンの度合いの変化と認知症発生リスクとの関連を検討した。その結果、日本食パターンの度合いの増加は認知症発生リスクの減少と有意な関連があり、同パターンの度合いの減少は認知症リスク増加と有意な関連があることが示された。

欧米の先行研究では、体重減少と認知症発生リスクとの関連が多数報告されているが、日本人を対象とした報告はなかった。そこで、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 両調査のデータを用いて、12 年間の体重変化と認知症発生リスクとの関連を検討した。その結果、体重が変化しなかった群と比べて、体重が 3.5 kg 以上減少した群では認知症発生リスクが有意に増加することが示された。

睡眠時間は、高血圧・糖尿病・循環器疾患などの疾患リスクや全死亡リスクと関連がある。しかし、睡眠時間と健康寿命との関連は明らかになっていない。そこで、大崎コホート 2006 研究のデータを用いて、睡眠時間と健康寿命（介護保険非該当または要介護 2 未満での生存期間の平均）との関連を検討した。その結果、男女ともに睡眠時間が 7 時間の群で健康寿命が最も長く、9 時間以上の群では（7 時間群より）約 2 年短いことが示された。

乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連を検討した先行研究はほとんどない。そこで、大崎コホート 2006 研究のデータを用いて、乳製品（牛乳、ヨーグルト、チーズ）の摂取量を 5 分位（Q1～Q5）に分けて、要介護発生リスクとの関連を検討した。その結果、総乳製品摂取量の最も少ない Q1 群を基準とした要介護発生の多変量調整 HRs(95%CI)は、Q2 で 0.96 (0.88-1.05)、Q3 で 0.93 (0.85-1.02)、Q4 で 0.93 (0.85-1.02)、Q5 で 1.01 (0.92-1.10) であった。以上より、乳製品の摂取と要介護発生リスクとの関連は見られなかった。

先行研究によると、高齢者では 1 日あたり歩行時間が健康寿命の延伸と関連する。しかし、歩行時間を増やすことで健康寿命がどれくらい延伸するのかに関する報告はない。そこで、大崎国保コホートと大崎コホート 2006 両調査のデータを用いて、1 日あたり歩行時間の変化と健康寿命（介護保険非該当または要介護 2 未満での生存期間の平均）との関連を検討した。その結果、1 日あたりの歩行時間が増加、または 30 分以上を継続した者は健康寿命が長く、歩行時間が 30 分未満のままの者と比較し、男女ともに健康寿命が約 2 年長いことが明らかとなった。

## 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、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。

令和 2-4 年度は、①自由行動下血圧により測定された夜間血圧値と家庭血圧により測定された夜間血圧値は類似した値を示すものの血圧日内変動の指標値は両者で異なること、②動脈の圧力-容積曲線に基づくモデルから分離した 24 時間脈圧の Elastic 成分が総死亡および心血管死亡を予測すること、③診察室血圧と自由行動下血圧で定義された白衣高血圧・仮面高血圧では頸動脈硬化性変化が進展していること、④特発性正常圧水頭症の特徴である「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症」の一般集団における有病率および認知機能低下との関連、⑤口腔関連 QOL 低下と抑うつとの関連、⑥慢性腎臓病にわたる脳卒中発症の生涯リスク、⑦家庭血圧値に基づいて構築した家庭高血圧発症予測モデルは妥当性があること、⑧24 時間蓄尿中 Na/K 比 Na/K 比が 24 時間血圧や昼間血圧よりも朝晩の家庭血圧と強く関連すること、⑨歯科定期受診をしていない者・歯周炎保有者において

頸動脈アテローム性動脈硬化病変が進行していること、⑩就寝前の孤立性収縮期高血圧および診察室収縮期拡張期高血圧は耐糖能低下と関連すること、等を明らかにした。

令和2年度は新型コロナウイルス感染症のため新規データ収集を中止せざるを得えなかったが、令和3年度は一部調査を再開し、令和4年度にはコロナ前とほぼ同程度まで調査を再開できた。

今後の最新データ収集および追跡継続を通じ、我が国の脳心血管疾患の最大のリスクである高血圧を高精度で捉えるとともに、様々な要因・疾病に関する分析を実施している大迫研究は、我が国の脳心血管疾患予防施策策定の根拠となる有用なデータを提供していくことが期待される。

## 10. 富山職域コホート研究

研究分担者 櫻井 勝 金沢医科大学医学部 衛生学・特任教授

富山職域コホートは、富山県にある金属製品製造業事業所の従業員約8,000名を対象とした職域コホートである。地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性を多く含み、特に中高年の生活習慣病・循環器疾患のリスク評価や、リスクと就業との関連について検討を行っている。また、循環器疾患は在職中よりも退職後に発症することが多いため、企業の退職者組織と協力して、退職者約3,500名に対しても循環器疾患発症等の健康状態の追跡を行っている。

研究面に関しては、在職中の生活習慣病発症に関する危険因子の検討を報告してきた。各種の肥満指標と慢性腎臓病（CKD）発症との関連の検討では、35-55歳の従業員男性1,725名、女性1,186名を対象とし、肥満の指標であるBody mass index (BMI)、腹囲、ウエスト身長比（WHtR）について、6年間のCKD発症との関連の強さを比較した。この結果、男女ともにおいてCKDの発症と最も関連の強い指標はBMIであることが示された。また、食事バランスと糖尿病に関する研究では、男性8,573名、女性3,327名を対象に、主食、主菜、副菜のバランスの良い食事の摂取頻度と3年間の体重変化、糖尿病発症との関連を検討した。男性ではバランスの良い食事の摂取頻度が少ないものほど体重増加量は多く、また、肥満男性ではバランスの良い食事の摂取頻度が少ないものほど糖尿病の発症リスクは有意に高いことが示された。女性では食事バランスと体重変化及び耐糖能異常の発症において有意な関連は認められなかった。以上より、男性を中心に食事バランスの見直しを働きかけることが、将来の肥満・糖尿病発症の予防に有用であることが示唆された。

## 11. 岩手県北地域コホート研究

丹野高三 岩手医科大学医学部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、市町村の健診受診者26,469人を対象とし、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る。総死亡、脳卒中罹患、心疾患罹患、要介護認定の追跡情報を平均10.4年まで延長したデータを用いて解析を行った。以下に主な研究成果を示す。

高齢者の主観的健康感（SRH, self-rated health）と要介護認定発生との関連を検討した結果、良好なSRHを持つ者に比べて、不良なSRHを持つ者のHR（95%CI）は、男性では1.74（1.42-2.14）、女性では1.92（1.65-2.24）であった。男女ともSRHと要介護認定発生との間には有意な線形の関係が認められた（ $p$  for trend <0.001）。高齢者のSRHは要介護認定発生の有用な予測因子であることが示唆



された。

同じく、高齢者のメタボリックシンドロームと要介護認定との関連を検討した結果、男女ともメタボリックシンドロームがあると要介護認定リスクが有意に高かった。年齢別の HR (95% CI) は、前期高齢男性では 1.33 (1.07–1.66)、女性では 1.15 (1.000–1.32) であった。後期高齢者では男女ともに有意な関連は見られなかった。前期高齢者ではメタボリックシンドロームは要介護認定の危険因子であることが示唆された。

心不全後要介護認定の危険因子を明らかにする目的で、nested case-control study を行った。ケースは心不全発症後に要介護認定あり (LTCl after HF) (n=44) としコントロールは、追跡期間中イベントなしの者から性年齢をマッチして抽出した。有意に関連する危険因子は、LTCl after HF では低い教育歴 (教育年数 6 年以下) であった (OR [95% CI]: 3.72 [1.63-8.48])。また飲酒習慣 (2.69 [0.95-7.66]; P=0.063) や未婚 (2.54 [0.91-7.15]; P=0.076) で有意傾向が見られた。心不全発症後の要介護認定を予防するためには、社会的に不利な要因を持つ高齢者を多職種連携による予防策を講じる必要があることが示唆された。

70 歳以上の高齢男性を対象として日本高血圧学会 2019 年血圧分類別に脳心血管疾患 (心筋梗塞、脳卒中、心不全) の年齢調整罹患率、正常血圧群を基準として罹患率比、絶対リスク差を検討した。正常高値と高値血圧群の脳心血管疾患罹患リスクの有意な上昇は認めず、高血圧群と降圧薬内服群での有意なリスク上昇が認められた。高血圧群と降圧薬内服群は集団全体に占める割合も大きく、絶対リスク差も大きかった。70 歳以上の高齢者では正常高値と高値血圧群の厳格な降圧治療の必要性は低いと考えられた。

## 12. 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  
研究協力者 高田碧 大阪がん循環器病予防センター医員  
研究協力者 李嘉琦 大阪大学大学院医学系研究科特任研究員

2008 年に公表した秋田・大阪コホート研究では、1963 年 (都市部は 1964 年) から 2003 年までの日本の農村部 (秋田県 I 町) と都市部 (大阪府 Y 市 M 地区) における虚血性心疾患と全脳卒中の発症率の経年変化を報告した。本研究はその続報として、1963 年から 2018 年までの農村部と都市部における脳卒中の病型別発症率を報告した。

研究対象者は、秋田県 I 町と大阪府 Y 市 M 地区の 40 歳以上の全住民である。脳卒中の発症および死亡情報は、1963 年から 2018 年にかけて、死亡証明書、国民健康保険の申請、地域の医師、保健師などからの報告、各世帯に郵送される質問票、および毎年実施される循環器健診により収集した。病型別脳卒中は臨床診断基準と CT・MRI 普及以後の画像所見により、脳内出血、くも膜下出血と脳梗塞に分類した。脳梗塞は画像所見によりラクナ梗塞、アテローム血栓型脳梗塞、脳塞栓症と分類不明脳梗塞に分類した。調査時期は 7 つに分けた: 1963/1964-1971 (都市部人口:3242 人、男性の割合: 47.3%; 農村部人口:2311 人、男性の割合: 46.0%)、1972-1979、1980-1987、1988-1995、1996-2003、2004-2011 と 2012-2018 (13,307 人、46.7%; 3586 人、44.8%)。7 つの調査期間における男女別・地域別の病型別脳卒中の年齢標準化発症率を計算した。さらに、都市部に対する農村部の全脳卒中の発症率の比を計算した。

都市部における全脳卒中の年齢標準化発症率 (人口千対) は、男性で 6.60 から 1.15 まで、女性

で3.28から0.59まで減少した。農村部においては、男性で11.51から1.98まで、女性で6.46から1.31まで減少した。脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞とラクナ脳梗塞の発症率も同様の減少が見られた。2012年から2018年にかけて、都市部と比べ、農村部の全脳卒中の発症率の比(95%信頼区間)は、男性で1.72(1.08-2.75)、女性で2.23(1.23-4.03)であった。

本研究により、日本での脳卒中発症率は、過去半世紀にわたって農村部と都市部の両方が減少し続けてきたが、地域の格差が依然として存在する。

### 13. JMS コホート研究

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学情報センター 教授

JMS コホート研究には、第1コホートと第2コホートがある。第1コホートは12,490人を対象として発症追跡は2005年まで、死亡追跡は2013年までで終了し、現在も研究成果を論文発表している。第2コホートは2010年から全国多地域でベースラインデータを収集し、現在の脳卒中および心筋梗塞の発症の追跡調査を行っている。死亡については、2019年末までの死亡データについてベースラインデータとのデータを連結した。

第1コホートで行った研究のうち、1. 喫煙と脳卒中の関連、2. 健康的なBMI集団における脳卒中の予測因子としてのTG/HDL-C比、について報告する。

1. 喫煙と脳卒中の関連では、対象者は喫煙歴別(非喫煙者、過去喫煙者、喫煙者)で層別化した。さらに男性の喫煙者は喫煙本数1~14本、15~29本、30本以上の3群に分類し解析したところ、非喫煙者に対して、男性では、30本以上の喫煙者のハザード比は、全脳卒中で1.89(1.08-3.31)、脳出血で3.41(1.22-9.57)であった。女性では、全脳卒中で2.78(1.62-4.74)、脳梗塞で3.14(1.51-6.54)、くも膜下出血で4.03(1.64-9.93)であった。

2. 対象者は11,699人の男女で、BMIが20.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>を健康集団とした。一般集団および健康集団においてTG/HDL比でそれぞれ4分位に分け、第1分位を基準としてCox比例ハザードモデルを用いて検討した。10.8年の追跡期間で419例の脳卒中が発症した。一般集団では、第4分位ハザード比はそれぞれ、全脳卒中で1.28(0.94-1.75)、脳出血で1.78(0.91-3.48)、脳梗塞で1.20(0.82-1.77)、くも膜下出血で1.13(0.50-2.54)であった。健康集団では、それぞれ1.87(1.24-2.83)、3.06(1.21-7.74)、1.79(1.05-3.05)、1.29(0.49-3.41)であった。TG/HDL比は一般集団では脳卒中との関連は認めなかったが、BMIでの健康集団のみで解析したところ脳卒中との関連を認め、特に脳出血と脳梗塞で有意な関連を認めた。

### 14. 愛知職域コホート

研究分担者 八谷寛 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学 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。対象は愛知県の自治体職員で、本事業による共同研究には2002(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名が参加している。2019年3月末において、2,179名が在職、4,252名が退職し、うち1,999名は退職後調査にて追跡中、2,253名は追跡打ち切り(33.9%)、207名が死亡した。161例の心血管疾

患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患 67、脳卒中 102（重複 9）例である。また心房細動の新規発症が 61 例、糖尿病の発症は 610 例であった。ベースラインの有病率は高血圧で 1,700（25.6%）、脂質異常症 2,473（37.3%）、高尿酸血症 840（12.7%）であった。その後、2018 年度末までに確認されている高血圧が 1,938（4,938 名の 39.2%）、脂質異常症が 1,775（4,165 名の 42.6%）、高尿酸血症が 1,322（5,798 名の 22.8%）であった。

血圧の変動とは、複数回測定した血圧がばらつくことであるが、その長期的変動と 2 型糖尿病の発症リスクとの関連を調査した研究はほとんどない。そこで、研究開始時に糖尿病のない 3,017 人を対象とし、血圧の二乗平均平方根誤差「Root Mean Square Error: RMSE」の 3 分位と約 10 年間の追跡期間中の 135 名の 2 型糖尿病の発症率との関連を交絡因子を調整した Cox 比例ハザードモデルにより調べた。収縮期血圧の変動（RMSE）が大きい群は小さい群よりも 2 型糖尿病発症リスクが 1.79 倍高いことが示された本研究結果は、長期的な収縮期血圧データの蓄積とその変動性の評価の重要性、変動を規定する要因に介入できる可能性を示すものと考えられた。

次に、メタボリックシンドローム発症と関連する食事パターンについて検討した。2013 年に 30-59 歳の愛知職域コホート男女からメタボリックシンドローム有病者、循環器疾患既往者を除外した 2,944 名を対象とした。既報によりメタボリックシンドロームの予防に関連があると報告されている食物繊維、β-カロテン、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン K、マグネシウム、n3 脂肪酸、タンパク質・炭水化物比の 8 つの栄養素を選択し、それらの摂取に関連する「健康的な食事パターン」を縮小ランク回帰によって同定し、5 年間の追跡期間中の NCEP-ATPIII に基づくメタボリックシンドローム発症との関連を調べた。5 年間の追跡期間中の 374 名のメタボリックシンドローム発症の予防と健康的なパターンは有意に関連した。しかし、健康的な食事パターンは高血糖と腹部肥満とは関連しなかった。そこで、腹囲と空腹時血糖の高値と関係する「非健康的な食事パターン」を縮小ランク回帰により同定し、メタボリックシンドローム発症との関連を調べた。その結果、普段の食生活が非健康的な食事パターンに近いほど、メタボリックシンドローム及びすべて構成要素の発症と関連した。本研究から、野菜、果物、豆類、魚介類、雑穀、海藻の摂取が多く、赤身の肉、加工肉、精製された穀物が少ない食事パターンがメタボリックシンドロームの予防と関連する健康的な食事パターンであることが明らかになった。

最後に、LDL コレステロールと心血管疾患発症の関連性を検討した。2002 年、2005 年、2008 年のいずれかの健診を受診した、心血管疾患の既往歴のない 35 歳から 60 歳の 8,966 人（平均年齢は 45.6 歳）を対象とした。対象者の 79%が男性で、ベースラインの平均 LDL コレステロール濃度は 124.6 mg/dl であった。約 12 年間の追跡期間中に 122 人の脳卒中、82 人の冠動脈疾患が発症した。LDL コレステロール濃度が 100-119 mg/dl の群を基準とした場合、LDL コレステロール濃度が 140-159 mg/dl、160 mg/dl 以上では、冠動脈疾患発症リスクが、それぞれ 3.05 倍、4.56 倍高かった。

研究成果の刊行に関する一覧 令和2年度～令和4年度

| 番号 | 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  | Hattori H, Hirata A, Kubo S, Nishida Y, Nozawa M, Kawamura K, Hirata T, Kubota Y, Shimizu S, Sata M, Kuwabara K, Higashiyama A, Kadota A, Sugiyama D, Miyamoto N, Miyamoto Y and Okamura T. | Estimated 24 h Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Is Related to Renal Function Decline: A 6-Year Cohort Study of Japanese Urban Residents.  | Int. J. Environ. Res.         | 17(16) | 1-12  | 2020 |
| 2  | 田谷 元, 桑原 和代, 東山 綾, 杉山 大典, 平田 あや, 佐田 みずき, 平田 匠, 西田 陽子, 久保 佐智美, 久保田 芳美, 門田文, 宮松 直美, 西村 邦宏, 宮本 恵宏, 岡村 智教   | 都市住民における非特異的ストレス指標 K6 の悪化予測因子の探索: 神戸研究   | 日本公衆衛生雑誌                      | 67(8)  | 509-17  | 2020 |
| 3  | 野澤 美樹, 桑原 和代, 久保田 芳美, 西田 陽子, 久保佐智美, 平田 匠, 東山 綾, 平田 あや, 服部 浩子, 佐田 みずき, 門田文, 杉山 大典, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教   | 横断研究による推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比および BMI と血圧との関連: 神戸研究  | 日本公衆衛生雑誌                      | 67(10) | 722-33  | 2020 |
| 4  | Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ikebe K.   | A prediction model of masticatory performance change in 50- to 70-year-old Japanese: The Suita study.  | J Dent.                       |        | 104:103535.doi:10.1016/j.jdent.2020.103535. Online ahead of | 2020 |
| 5  | Fushida S, Kosaka T, Kida M, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ono T, Ikebe K.   | Decrease in posterior occlusal support area can accelerate tooth loss: The Suita study.  | J Prosthodont Res.            |        | doi:10.2186/jpr.JPR_D_20_0005. Online ahead of print.       | 2020 |
| 6  | Sekikawa A, Higashiyama A, Lopresti BJ, Ihara M, Aizenstein H, Watanabe M, Chang Y, Kakuta C, Yu Z, Mathis C, Kokubo Y, Klunk W, Lopez OL, Kuller LH, Miyamoto Y, Cui C.                    | Associations of equal-producing status with white matter lesion and amyloid- $\beta$ deposition in cognitively normal elderly Japanese.  | Alzheimers Dement (N Y).      | 6(1)   |   | 2020 |
| 7  | Fujii K, Kosaka T, Hasegawa Y, Kida M, Hashimoto S, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ikebe K, Ono T.   | Periodical utilization of dental services is an effective breakthrough for declining masticatory performance: the Suita study.   | Odontology                    | 108(4) | 715-722   | 2020 |
| 8  | Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Takegami M, Nakao YM, Okamura T, Miyamoto Y.   | Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan.   | J Atheroscler Thromb.         | 27(11) | 1160-1175   | 2020 |
| 9  | Ishida Y, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Shibata M, Sakata S, Furuta Y, Oishi E, Hata J, Kitazono T, Ninomiya T  | Influence of the accumulation of unhealthy eating habits on obesity in a general Japanese population: the Hisayama Study.  | Nutrients                     | 12     | 3160  | 2020 |
| 10 | Mihara A, Ohara T, Hata J, Honda T, Chen S, Sakata S, Oishi E, Hirakawa Y, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T  | Association between serum glycated albumin and risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study.   | Atherosclerosis               | 311    | 52-59   | 2020 |
| 11 | Hirakawa Y, Hata J, Yoshinari M, Higashioka M, Yoshida D, Shibata M, Honda T, Sakata S, Kato H, Teramoto T, Maki H, Nishimoto S, Kitazono T, Ninomiya T                                     | 30-minute postload plasma glucose levels during an oral glucose tolerance test predict the risk of future type 2 diabetes: the Hisayama Study.   | BMJ Open Diabetes Res Care    | 8      | e00115 6  | 2020 |
| 12 | Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, Furuta Y, Oishi E, Sakata S, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T  | Lifetime cumulative incidence of dementia in a community-dwelling elderly population in Japan.   | Neurology                     | 95     | e508- e518  | 2020 |
| 13 | Nagata T, Hata J, Sakata S, Oishi E, Honda T, Furuta Y, Ohara T, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Ide T, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T   | Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor for future development of atrial fibrillation in a general population: the Hisayama Study.                              | Int J Cardiol                 | 320    | 90-96   | 2020 |
| 14 | Yamasaki K, Hata J, Furuta Y, Hirabayashi N, Ohara T, Yoshida D, Hirakawa Y, Nakano T, Kitazono T, Ninomiya T   | Association of albuminuria with white matter hyperintensities volume on brain magnetic resonance imaging in elderly Japanese - the Hisayama Study.                                     | Circ J                        | 84     | 935-942   | 2020 |
| 15 | Chen S, Honda T, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Shibata M, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Kitazono T, Ninomiya T   | Serum homocysteine and risk of dementia in Japan.  | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 91     | 540-546   | 2020 |
| 16 | Hachiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Furuta Y, Kitazono T, Shimizu A, Ninomiya T   | Genome-wide polygenic score and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort: the Hisayama Study.   | Stroke                        | 51     | 759-765   | 2020 |
| 17 | Ohara T, Furuta Y, Hirabayashi N, Hata J, Hirakawa Y, Honda T, Yoshida D, Shibata M, Kitazono T, Ninomiya T   | Elevated serum glycated albumin and glycated albumin: hemoglobin A(1c) ratio were associated with hippocampal atrophy in a general elderly population of Japanese: the Hisayama Study. | J Diabetes Investig.          | 11     | 971-979   | 2020 |
| 18 | Sakata S, Hata J, Honda T, Hirakawa Y, Oishi E, Shibata M, Yoshida D, Goto K, Kitazono T, Ninomiya T  | Serum uric acid levels and cardiovascular mortality in a general Japanese population: the Hisayama Study.  | Hypertens Res                 | 43     | 560-568   | 2020 |
| 19 | Higashioka M, Sakata S, Honda T, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Goto K, Kitazono T, Osawa H, Ninomiya T  | Small dense low-density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in a Japanese community.  | J Atheroscler Thromb          | 27     | 669-682   | 2020 |
| 20 | Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Murase T, Nakamura T, Matsumoto M, Sakai A, Ohnishi H, Tanaka T, Saitoh S, Moniwa N, Shimamoto K, Miura T.   | Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population.   | J Diabetes Investig           | 11     | 878-887   | 2020 |
| 21 | Sheerah H, Keyang L, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Muraki I, Iso H, Tamakoshi A.   | Association of tea consumption and the risk of gastric cancer in Japanese adults: the Japan Collaborative Cohort Study.  | BMJ Open.                     | 10(10) | e03824 3.   | 2020 |
| 22 | Wang C, Yatsuya H, Lin Y, Sasakabe T, Kawai S, Kikuchi S, Iso H, Tamakoshi A.   | Milk Intake and Stroke Mortality in the Japan Collaborative Cohort Study-A Bayesian Survival Analysis.   | Nutrients.                    | 12(9)  | 2743  | 2020 |
| 23 | Arafa A, Eshak ES, Iso H, Muraki I, Tamakoshi A.  | Night Work, Rotating Shift Work and the Risk of Cancer in Japanese Men and Women: the JACC Study.  | J Epidemiol.                  |        | doi:10.2188/jea.JE20200208.                                 | 2020 |

|    |   |   |  |                                 |                                 |      |
|----|---|---|--|---------------------------------|---------------------------------|------|
| 24 | Tanabe N, Seki N, Horikawa C, Yatsuya H, Yamagishi K, Iso H, Ukawa S, Tamakoshi A; JACC Study group.  | Depressive Tendency and the Risk of Death from Pneumonia: The JACC Study.   | Intern Med.                              | 59(24)                          | 3123-3130                       | 2020 |
| 25 | Takada M, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.  | Body Mass Index and Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection.  | J Atheroscler Thromb.                    | doi: 10.5551/jat.5723 2.        |                                 | 2020 |
| 26 | Sari GN, Eshak ES, Shirai K, Fujino Y, Tamakoshi A, Iso H.  | Association of job category and occupational activity with breast cancer incidence in Japanese female workers: the JACC study.  | BMC Public Health.                       | 20(1)                           | 1106                            | 2020 |
| 27 | Suzuki K, Shivaappa N, Kawado M, Yamada H, Hashimoto S, Wakai K, Iso H, Okada E, Fujii R, Hébert JR, Tamakoshi A.   | Association between dietary inflammatory index and serum C-reactive protein concentrations in the Japan Collaborative Cohort Study.   | Nagoya J Med Sci.                        | 82(2)                           | 237-249                         | 2020 |
| 28 | Kishida R, Yamagishi K, Muraki I, Sata M, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.   | Frequency of Seaweed Intake and Its Association with Cardiovascular Disease Mortality: The JACC Study.  | J Atheroscler Thromb.                    | 27(12)                          | 1340-1347                       | 2020 |
| 29 | Adachi Y, Nojima M, Mori M, Himori R, Kubo T, Yamano HO, Lin Y, Wakai K, Tamakoshi A; for JACC study.   | Insulin-like Growth Factor-1, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 and the Incidence of Malignant Neoplasms in a Nested Case-Control Study.   | Cancer Prev Res (Phila).                 | 13(4)                           | 385-394                         | 2020 |
| 30 | Tanigawa K, Ikehara S, Kimura T, Imano H, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H; JACC study group.   | Relationships Between Reproductive History and Mortality From Cardiovascular Diseases Among Japanese Women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study.      | J Epidemiol.                             | 30(11)                          | 509-515                         | 2020 |
| 31 | Nurrika D, Zhang S, Discacciati A, Tomata Y, Liu Y, Sugawara Y, Tsuji I.  | Education Level, Monthly Per-Capita Expenditure, and Healthy Aging in the Older Indonesian Population: The Indonesia Family Life Survey 2007 and 2014.  | Tohoku Journal of Experimental Medicine  | 250(2)                          | 95-108                          | 2020 |
| 32 | Liu Y, Zhang S, Tomata Y, Nurrika D, Sugawara Y, Tsuji I.   | The impact of risk factors for dementia in China.   | Age Ageing                               | 49(5)                           | 850-855                         | 2020 |
| 33 | Mugikura M, Sugawara Y, Tomata Y, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I.   | Association between Adult Height and Risk of Lung Cancer Incidence among Japanese Men: The Miyagi Cohort Study.   | Tohoku Journal of Experimental Medicine  | 251(1)                          | 51-59                           | 2020 |
| 34 | Sugawara Y, Tomata Y, Sekiguchi T, Yabe Y, Hagiwara Y, Tsuji I.   | Social trust predicts sleep disorder at 6 years after the Great East Japan earthquake: data from a prospective cohort study.  | BMC Psychology                           | 8(1)                            | 69                              | 2020 |
| 35 | Tanji F, Tomata Y, Abe S, Matsuyama S, Kotaki Y, Nurrika D, Matsumoto K, Liu Y, Zhang S, Lu Y, Sugawara Y, Bando S, Yamazaki T, Otsuka T, Sone T, Tsuji I.  | Effect of a financial incentive (shopping point) on increasing the number of daily walking steps among community-dwelling adults in Japan: A randomized controlled trial.                         | BMJ Open                                 | 10(11)                          | e03730 3.                       | 2020 |
| 36 | Tanji F, Komiyama T, Ohi T, Hattori Y, Watanabe M, Lu Y, Tsuji I.   | The Association between Number of Remaining Teeth and Maintenance of Successful Aging in Japanese Older People: A 9-Year Longitudinal Study.  | Tohoku Journal of Experimental Medicine  | 252(3)                          | 245-252                         | 2020 |
| 37 | Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I.   | Changes in a specific dietary pattern and incident dementia: A prospective cohort study.  | Clinical Nutrition                       | doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.036 |                                 | 2020 |
| 38 | Lu Y, Sugawara Y, Matsuyama S, Tsuji I.   | Association between Long-term Weight Change since Midlife and Risk of Incident Disabling Dementia among Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.   | Journal of Epidemiology                  | doi.org/10.2188/jea.JE20200260  |                                 | 2020 |
| 39 | Hosohata K, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T   | Comparison of nocturnal blood pressure based on home versus ambulatory blood pressure measurement: the Ohasama Study.   | Clinical and Experimental Hypertension.  | 42                              | 685-691                         | 2020 |
| 40 | Bursztyn M, Kikuya M, Asayama K, Satoh M, Gavish B, Ohkubo T  | Do estimated 24-h pulse pressure components affect outcome? : the Ohasama study.  | Journal of Hypertension.                 | 38                              | 1286-1292                       | 2020 |
| 41 | Fujita A, Hara A, Kikuya M, Asayama K, Satoh M, Asakura K, Shintani Y, Uchida S, Takatsuji Y, Murakami T, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Inoue R, Nomura K, Metoki H, Hozawa A, Miyazaki S, Imai Y, Ohkubo T | Blood pressure phenotypes defined by ambulatory blood pressure monitoring and carotid artery changes in community-dwelling older Japanese adults: the Ohasama study.                              | Tohoku Journal of Experimental Medicine. | 252                             | 269-279                         | 2020 |
| 42 | 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                           | 61 (1)                          | e12088                          | 2020 |
| 43 | Takahashi S, Tanno K, Yonekura Y, Ohsawa M, Kuribayashi T, Ishibashi Y, Omama S, Tanaka F, Sasaki R, Tsubota-Utsugi M, Takusari E, Koshiyama M, Onoda T, Sakata K, Itai K, Okayama A; Iwate KENCO study   | Poor self-rated health predicts the incidence of functional disability in elderly community dwellers in Japan: a prospective cohort study.  | BMC Geriatr.                             | 20                              | 328                             | 2020 |
| 44 | Tanaka F, Komi R, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ishibashi Y, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Kikuchi Y, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-               | Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease.  | J Hypertens                              | 38                              | 1149-1157                       | 2020 |
| 45 | Matsuura Y, Tanaka F, Segawa T, Tanno K, Sakata K, Ohsawa M, Omama S, Ogasawara K, Asahi K, Nakamura M.   | Sex differences in the influence of elevated serum uric acid levels for cardiovascular risk in the general population with normal renal function.   | Journal of Iwate Medical Association     | 72                              | 145-155                         | 2020 |
| 46 | Shimoda S, Kitamura A, Imano H, Cui R, Muraki I, Yamagishi K, Umehara M, Sankai T, Hayama-Terada M, Kubota Y, Shimizu Y, Okada T, Kiyama M, Iso H.  | Associations of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Heterogeneity With the Risks of Stroke Subtypes and Coronary Artery Disease in the Japanese General Population: The Circulatory Risk in | J Am Heart Assoc                         | 9(19)                           | e017020. doi: 10.1161/JAHA.120. | 2020 |

|    |   |  |                                 |   |           |      |
|----|---|--|---------------------------------|---|-----------|------|
| 47 | Tanaka M, Imano H, Kubota Y, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I, Cui R, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Okada T, Ohira T, Sankai T, Tanigawa T, Sato S, Kitamura A, Kiyama M, Iso H; and the                                  | Serum High-Sensitivity C- Reactive Protein Levels and the Risk of Atrial Fibrillation in Japanese Population: the Circulatory Risk in Communities Study.                                 | J Atheroscler Thromb            | doi: 10.5551/jat.54064.   |           | 2020 |
| 48 | Yasuoka M, Muraki I, Imano H, Jinnouchi H, Kubota Y, Hayama- Terada M, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Kitamura A, Okada T, <u>Kiyama M</u> , Iso H; CIRCS Investigators.  | Joint impact of muscle mass and waist circumference on type 2 diabetes in Japanese middle- aged adults: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).                               | J Diabetes                      | 12(9)   | 677-685   | 2020 |
| 49 | Li J, Muraki I, Imano H, Cui R, Yamagishi K, Umesawa M, Hayama- Terada M, Ohira T, <u>Kiyama M</u> , Okada T, Sankai T, Tanigawa T, Kitamura A, Iso H; CIRCS investigators.   | Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).   | Hypertens Res                   | 43(4)   | 313-321   | 2020 |
| 50 | Ebihara K, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I, Cui R, Imano H, Kubota Y, Hayama- Terada M, Shimizu Y, Ohira T, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H; CIRCS Investigators.                                       | Moderate Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is Associated with Increased Risks of Total and Ischemic Strokes among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study. | J Atheroscler Thromb            | 27(8)   | 751-760   | 2020 |
| 51 | Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, Shimizu Y, Yamagishi K, Umesawa M, Sankai T, Imano H, Okada T, <u>Kiyama M</u> , Iso H; CIRCS Investigators.   | Anger Expression and the Risk of Cardiovascular Disease Among Urban and Rural Japanese Residents: The Circulatory Risk in Communities Study.   | Psychosom Med                   | 82(2)   | 215-223   | 2020 |
| 52 | Masanori Nagao, Gen Kobashi, Mitsumasa Umesawa, Renzhe Cui, Kazumasa Yamagishi, Hironori Imano, Takeo Okada, <u>Masahiko Kiyama</u> , Akihiko Kitamura, Toshimi Sairenchi, Yasuo Haruyama, Tetsuya Ohira, Hiroyasu Iso, | Urinary 8-Hydroxy-2'- Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease Incidence in Japan.   | J Atheroscler Thromb.           | 27(10)  | 1086-1096 | 2020 |
| 53 | Yuting Li, Renzhe Cui, Keyang Liu, Ehab S. Eshak, Meishan Cui, Jiayi Dong, Hironori Imano, Isao Muraki, <u>Masahiko Kiyama</u> , Akihiko Kitamura, Takeo Okada, Kazumasa Yamagishi, Mitsumasa Umesawa, Tetsuya          | Relationship between Endothelial Dysfunction and Prevalence of Chronic Kidney Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).  | J Atheroscler Thromb.           | <a href="https://doi.org/10.5551/jat.56424">https:// doi.org /10.55 51/jat. 56424</a> |           | 2020 |
| 54 | Kabutoya T, Imai Y, Ishikawa S, Kario K.  | The association between P-wave polarity in atrial premature complexes and cardiovascular events in a community- dwelling population.   | BMJ Open                        | 10  | e033553   | 2020 |
| 55 | Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S.   | High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes: Jichi Medical Cohort Study.  | Asia Pac J Public Health.       | 32  | 27-34.    | 2020 |
| 56 | 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  | e23087    | 2020 |
| 57 | 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  | 319-330   | 2020 |
| 58 | Yuanqing Li, Hiroshi Yatsuya, Sachiko Tanaka, Hiroyasu Iso, Akira Okayama, Ichiro Tsuji, Kiyomi Sakata, Yoshihiro Miyamoto, Hirotosugu Ueshima, Katsuyuki   | Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN                                | J Atheroscler Thromb            | doi.org/10.5551/ jat. 58958   |           | 2020 |
| 59 | Yuanqing Li, Hiroshi Yatsuya, Tomoya Hanibuchi, Atsuhiko Ota, Hisao Naito, Rei Otsuka, Chiyo Murata, Yoshihisa Hirakawa, Chifa Chiang, Mayu Uemura, Koji Tamakoshi, Atsuko Aoyama.                                      | Positive Association of Physical Activity with Both Objective and Perceived Measures of the Neighborhood Environment among Older Adults: The Aichi Workers' Cohort Study                 | Int J Environ Res Public Health | 17(21)  | 7971      | 2020 |
| 60 | Umemoto K, Kubo S, Nishida Y, Higashiyama A, Kawamura K, Kubota Y, Hirata T, Hirata A, Sata M, Kuwabara K, Miyazaki J, Kadota A, Iida M, Sugiyama D, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T.                                | Physique at Birth and Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Urban Residents: the KOBE Study.   | J Atheroscler Thromb.           | 28  | 1-12      | 2021 |
| 61 | Takeuchi A, Nishiwaki Y, Okamura T, Milojevic A, Ueda K, Asakura K, Takebayashi T, Hasegawa S, Sairenchi T, Irie F, Ota H, Nitta H.   | Long-Term Exposure to Particulate Matter and Mortality from Cardiovascular Diseases in Japan: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS).   | J Atheroscler Thromb.           | 28(3)   | 230-240   | 2021 |
| 62 | Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, Irie F, Koba A, Nagao M, Umesawa M, Haruyama Y, Takaoka N, Watanabe H, Kobashi G, Ota H.   | Atrial Fibrillation With and Without Cardiovascular Risk Factors and Stroke Mortality.   | J Atheroscler Thromb.           | 28(3)   | 241-248   | 2021 |
| 63 | Saito N, Furuhashi M, Koyama M, Higashiura Y, Akasaka H, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, Miura T.  | Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12 prospective study.  | Scientific Reports              | 11  | 4008      | 2021 |
| 64 | Yamada H, Suzuki K, Fujii R, Kawado M, Hashimoto S, Watanabe Y, Iso H, Fujino Y, Wakai K, Tamakoshi A.  | Circulating miR-21, miR-29a, and miR-126 are associated with premature death risk due to cancer and cardiovascular disease: the JACC Study.  | Sci Rep.                        | 11(1)   | 5298      | 2021 |
| 65 | Wada H, Ikeda A, Maruyama K, Yamagishi K, Barnes PJ, Tanigawa T, Tamakoshi A, Iso H.  | Low BMI and weight loss aggravate COPD mortality in men, findings from a large prospective cohort: the JACC study.   | Sci Rep.                        | 11(1)   | 1531      | 2021 |
| 66 | Li Y, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Liu K, Iso H, Ikehara S, Tamakoshi A, Ukawa S; JACC Study Group.   | Television Viewing Time and the Risk of Colorectal Cancer Mortality among Japanese Population: The JACC Study.   | Cancer Res Treat.               | 53(2)   | 497-505   | 2021 |
| 67 | Okada C, Kubota Y, Eshak ES, Cui R, Tamakoshi A, Iso H; and the JACC Study Group.   | Weight Change and Mortality from Cardiovascular Diseases: The Japan Collaborative Cohort Study.  | J Atheroscler Thromb.           | 28(1)   | 25-33     | 2021 |
| 68 | Li Y, Eshak ES, Shirai K, Liu K, Dong JY, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.   | Alcohol Consumption and Risk of Gastric Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study.  | J Epidemiol.                    | 31(1)   | 30-36     | 2021 |
| 69 | Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, Zhang S, Goto A, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsuji I, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.   | Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study.                                   | European Journal of Nutrition   | 60  | 1327-1336 | 2021 |

|    |  |   |                                  |        |                             |      |
|----|--|---|----------------------------------|--------|-----------------------------|------|
| 70 | Nakaoku Y, Takahashi Y, Tominari S, Nakayama T.  | Predictors of New Dementia Diagnoses in Elderly Individuals: A Retrospective Cohort Study Based on Prefecture-Wide Claims Data in Japan.                                | Int J Environ Res Public Health. | 18(2)  | 629                         | 2021 |
| 71 | Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H. | Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population   | J Am Heart Assoc                 |        | doi:10.1161/JAHA.121.021753 | 2021 |
| 72 | Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T.   | Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN               | J Atheroscler Thromb             | 28(8)  | 816-825                     | 2021 |
| 73 | 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     | A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN.                                     | J Atheroscler Thromb             | 28(1)  | 6-24                        | 2021 |
| 74 | Honda T, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Ishida Y, Furuta Y, Oishi E, Hirakawa Y, Sakata S, Hata J, Nakao T, Ninomiya T   | Development of a dementia prediction model for primary care: the Hisayama Study   | Alzheimers Dement (Amst)         | 13     | e12221                      | 2021 |
| 75 | Oishi E, Hata J, Honda T, Sakata S, Chen S, Hirakawa Y, Yoshida D, Shibata M, Ohara T, Furuta Y, Kitazono T, Ninomiya T  | Development of a risk prediction model for incident hypertension in Japanese individuals: the Hisayama Study  | Hypertens Res                    | 44     | 1221-1229                   | 2021 |
| 76 | Sasaki T, Oishi E, Nagata T, Sakata S, Chen S, Furuta Y, Honda T, Yoshida D, Hata J, Tsuboi N, Kitazono T, Yokoo T, Ninomiya T   | N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and incident CKD  | Kidney Int Rep                   | 6      | 976-985                     | 2021 |
| 77 | Yoshinari M, Hirakawa Y, Hata J, Higashioka M, Honda T, Yoshida D, Mukai N, Nakamura U, Kitazono T, Ninomiya T   | Comparison of the contributions of impaired beta cell function and insulin resistance to the development of type 2 diabetes in a Japanese community: the Hisayama Study | Diabetologia                     | 64     | 1775-1784                   | 2021 |
| 78 | Sasaki T, Izumaru K, Hata J, Sakata S, Oishi E, Nagata T, Tsuboi N, Oda Y, Kitazono T, Yokoo T, Ninomiya T   | Serum NT-proBNP levels and histopathological myocardial fibrosis in autopsied cases from a Japanese community: the Hisayama Study                                       | J Cardiol                        | 78     | 237-243                     | 2021 |
| 79 | Yamasaki K, Hata J, Ide T, Nagata T, Sakata S, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Nakano T, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T   | Urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker for cardiovascular events in a general Japanese population: the Hisayama Study                         | Environ Health Prev Med          | 26     | 47                          | 2021 |
| 80 | Nakamura K, Yoshida D, Honda T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Furuta Y, Kishimoto H, Ohara T, Chen S, Kitazono T, Nakashima Y, Ninomiya T   | Midlife and late-life diabetes and sarcopenia in a general older Japanese population: the Hisayama Study  | J Diabetes Investig              | 12     | 1899-1907                   | 2021 |
| 81 | Hata J, Nagata T, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Hirakawa Y, Honda T, Yoshida D, Kitazono T, Ninomiya T  | Risk prediction model for incident atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study   | Circ J                           | 85     | 1373-1382                   | 2021 |
| 82 | Yoshikawa T, Hata J, Sakata S, Nagata T, Hirakawa Y, Hirooka Y, Tsutsui H, Kitazono T, Ninomiya T  | Serum high-sensitivity C-reactive protein levels and the development of atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study                        | Circ J                           | 85     | 1365-1372                   | 2021 |
| 83 | Chen S, Honda T, Hata J, Sakata S, Furuta Y, Yoshida D, Shibata M, Ohara T, Hirakawa Y, Oishi E, Kitazono T, Ninomiya T  | High serum folate concentrations are associated with decreased risk of mortality among Japanese adults  | J Nutr                           | 151    | 657-665                     | 2021 |
| 84 | Shibata M, Ohara T, Hosoi M, Hata J, Yoshida D, Hirabayashi N, Morisaki Y, Nakazawa T, Mihara A, Nagata T, Oishi E, Anno K, Sudo N, Ninomiya T   | Emotional loneliness is associated with a risk of dementia in a general Japanese older population: the Hisayama Study   | J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci | 76     | 1756-1766                   | 2021 |
| 85 | Kimura Y, Yoshida D, Hirakawa Y, Hata J, Honda T, Shibata M, Sakata S, Uchida K, Kitazono T, Ninomiya T  | Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study   | J Diabetes Investig              | 12     | 527-536                     | 2021 |
| 86 | Nakamura K, Yoshida D, Honda T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Furuta Y, Kishimoto H, Ohara T, Kitazono T, Nakashima Y, Ninomiya T   | Prevalence and mortality of sarcopenia in a community-dwelling older Japanese population: the Hisayama Study  | J Epidemiol                      | 31     | 320-327                     | 2021 |
| 87 | Higashioka M, Sakata S, Honda T, Hata J, Shibata M, Yoshida D, Goto K, Kitazono T, Osawa H, Ninomiya T   | The Association of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease in Subjects at High Cardiovascular Risk                                   | J Atheroscler Thromb             | 28     | 79-89                       | 2021 |
| 88 | Ohi T, Murakami T, Komiyama T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Satoh M, Asayama K, Inoue R, Kikuya M, Metoki H, Hozawa A, Imai Y, Watanabe M, Ohkubo T, Hattori Y.   | Oral health-related quality of life is associated with the prevalence and development of depressive symptoms in older Japanese individuals: The Ohasama Study           | Gerodontology                    |        | doi:10.1111/ger.12557       | 2021 |
| 89 | Nakayama S, Satoh M, Metoki H, Murakami T, Asayama K, Hara A, Hirose T, Kanno A, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Kikuya M, Mori T, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T.  | Lifetime risk of stroke stratified by chronic kidney disease and hypertension in the general Asian population: the Ohasama study  | Hypertens Res                    | 44(7)  | 866-873                     | 2021 |
| 90 | Nishikawa T, Akiguchi I, Satoh M, Hara A, Hirano M, Hosokawa A, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Nomura K, Hozawa A, Miyamatsu N, Imai Y, Ohkubo T.  | The association of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus with cognitive deficit in a general population: the Ohasama study                       | Scientific Reports               | 11(1)  | 17061                       | 2021 |
| 91 | Kushima T, Yamagishi K, Kihara T, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.  | Physical Activity and Risk of Mortality from Heart Failure among Japanese Population.   | J Atheroscler Thromb             |        | in press                    | 2021 |
| 92 | Takada M, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.   | Height and Mortality from Aortic Aneurysm and Dissection.   | J Atheroscler Thromb             |        | in press                    | 2021 |
| 93 | Tang J, Dong JY, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Liu K, Sakaniwa R, Tamakoshi A, Iso H, On Behalf Of The Jacc Study Group.  | Supper Timing and Cardiovascular Mortality: The Japan Collaborative Cohort Study  | Nutrients                        | 13(10) | 3389                        | 2021 |

|     |  |   |  |        |                                 |      |
|-----|--|---|--|--------|---------------------------------|------|
| 94  | Gao Q, Eshak ES, Muraki I, Shirai K, Yamagishi K, Tamakoshi A, Iso H.  | The apparent inverse association between dietary carotene intake and risk of cardiovascular mortality disappeared after adjustment for other cardioprotective dietary intakes: The Japan collaborative cohort study | Nutr Metab Cardiovasc Dis              | 31(11) | 3064-3075                       | 2021 |
| 95  | Arafa A, Eshak ES, Dong JY, Shirai K, Muraki I, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.  | Dairy intake and the risk of pancreatic cancer: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study) and meta-analysis of prospective cohort studies   | Br J Nutr                              |        | online ahead of print           | 2021 |
| 96  | Mikami K, Ozasa K, Miki T, Watanabe Y, Mori M, Kubo T, Suzuki K, Wakai K, Nakao M, Tamakoshi A; JACC Study Group.  | Dairy products and the risk of developing prostate cancer: A large-scale cohort study (JACC Study) in Japan   | Cancer Med                             | 10(20) | 7298-7307                       | 2021 |
| 97  | Adachi Y, Nojima M, Mori M, Himori R, Kubo T, Akutsu N, Lin Y, Kurozawa Y, Wakai K, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study.   | Insulin-Like Growth Factor 2 and Incidence of Liver Cancer in a Nested Case- Control Study  | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev       | 30(11) | 2130-2135                       | 2021 |
| 98  | Arafa A, Kokubo Y, Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Kohmo KH, Teramoto M, Nakao YM, Koga M.  | Developing a Stroke Risk Prediction Model Using Cardiovascular Risk Factors: The Suita Study -- Stroke Risk in Urban Population   | Cerebrovascul ar Diseases              |        | In press                        | 2021 |
| 99  | Arafa A, Kokubo Y, Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Honda-Kohmo K, Teramoto M, Kashima R, Koga M.  | Weight Change Since Age 20 and the Risk of Cardiovascular Disease Mortality: A Prospective Cohort Study   | J Atheroscler Thromb                   |        | doi: 10.5551/jat.63191          | 2021 |
| 100 | Kobayashi T, Kokubo Y, Higashiyama A, Watanabe M, Nakao YM, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y.  | Uric acid and incident atrial fibrillation of 14 years population-based cohort study: The Suita Study   | J Arrhythm                             | 37     | 1215-1219                       | 2021 |
| 101 | Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ikebe K.   | Deterioration of periodontal status affects declines in masticatory performance: The Suita study  | J Clin Periodontol                     | 48     | 1208-1215                       | 2021 |
| 102 | Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Takegami M, Kohmo KH, Okayama A, Miyamoto Y.  | The Risk of Fasting Triglycerides and its Related Indices for Ischemic Cardiovascular Diseases in Japanese Community Dwellers: the Suita Study  | J Atheroscler Thromb                   |        | doi: 10.5551/jat.62730          | 2021 |
| 103 | Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM.  | Arterial hypertension   | Lancet                                 | 398    | 249-261                         | 2021 |
| 104 | Hashimoto S, Kosaka T, Nakai M, Kida M, Fushida S, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ikebe K, Ono T, Miyamoto Y.  | A lower maximum bite force is a risk factor for developing cardiovascular disease: the Suita study.   | Sci Rep                                | 11     | 7671                            | 2021 |
| 105 | Hirata A, Okamura T, Hirata T, Sugiyama D, Ohkubo T, Okuda N, Kita Y, Hayakawa T, Kadota A, Kondo K, Miura K, Okayama A, Ueshima H.  | Relationship between non- fasting triglycerides and cardiovascular disease mortality in a 20-year follow-up study of a Japanese general population: NIPPON DATA90   | J Epidemiol                            |        | doi: 10.2188/jea.JE20200399     | 2021 |
| 106 | Kogure M, Tsuchiya N, Narita A, Hirata T, Nakaya N, Nakamura T, Hozawa A, Hayakawa T, Okuda N, Miyagawa N, Kadota A, Ohkubo T, Murakami Y, Sakata K, Miura K, Okayama A, Okamura T, Ueshima H. | Relationship Between Calcium Intake and Impaired Activities of Daily Living in a Japanese Population: NIPPON DATA90   | J Epidemiol                            | 31(2)  | 119-124                         | 2021 |
| 107 | Okami Y, Ueshima H, Nakamura Y, Kondo K, Kadota A, Okuda N, Ohkubo T, Miyamatsu N, Okamura T, Miura K, Okayama A; NIPPON DATA80 Research Group.  | Risk Factors That Most Accurately Predict Coronary Artery Disease Based on the Duration of Follow-up - NIPPON DATA80  | Circ J                                 | 85(6)  | 908-913                         | 2021 |
| 108 | Nagata H, Miura K, Tanaka S, Kadota A, Hayakawa T, Kondo K, Fujiyoshi A, Takashima N, Kita Y, Okayama A, Okamura T, Ueshima H.   | Relationship of higher-level functional capacity with long-term mortality in Japanese older people: NIPPON DATA90   | J Epidemiol                            |        | doi: 10.2188/jea.JE20210077     | 2021 |
| 109 | Liu Y, Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, Hirata T, Kadota A, Kondo K, Ohkubo T, Miura K, Okayama A, Ueshima H.  | Impact of resting heart rate on cardiovascular mortality according to serum albumin levels in a 24-year follow-up study on a general Japanese population: NIPPON DATA80   | J Epidemiol                            |        | doi: 10.2188/jea.JE20210114     | 2021 |
| 110 | Tanaka M, Takahashi S, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Saitoh S, Shimamoto K, Ohnishi H, Furuhashi M.   | Circulating level of fatty acid-binding protein 4 is an independent predictor of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in middle-aged and elderly individuals  | J Diabetes Investig                    |        | doi: 10.1111/jdi.13735          | 2021 |
| 111 | Furuhashi M, Sakai A, Tanaka M, Higashiura Y, Mori K, Koyama M, Ohnishi H, Saitoh S, Shimamoto K.  | Distinct Regulation of U- ACE2 and P-ACE2 (Urinary and Plasma Angiotensin-Converting Enzyme 2) in a Japanese General Population   | Hypertension                           | 78     | doi: 10.1161/HYPERTENSI         | 2021 |
| 112 | Lu Y, Sugawara Y, Matsuyama S, Fukao A, Tsuji I  | Association of dairy intake with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: a 25-year population-based cohort  | European Journal of Nutrition          |        | doi: 10.1007/s00394-021-02734-6 | 2021 |
| 113 | Matsuyama S, Murakami Y, Lu Y, Sone T, Sugawara Y, Tsuji I   | Association between social participation and disability-free life expectancy in Japanese older people: the Ohsaki Cohort 2006 Study   | Journal of Epidemiology                |        | doi: 10.2188/jea.JE20200574     | 2021 |
| 114 | Otsuka T, Tomata Y, Sugawara Y, Tsuji I  | Association between weight loss since the age of 20 years and the risk of suicide death: A population-based cohort study  | Journal of Affective Disorders         | 292    | 746-750                         | 2021 |
| 115 | Yamazaki T, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I  | Subgroup characteristics of the association between volunteering and the risk of functional disability among older Japanese people: The Tsurugaya project   | Archives of Gerontology and Geriatrics | 96     | 104465                          | 2021 |
| 116 | Sone T, Sugawara Y, Tanji F, Nakaya N, Tomita H, Tsuji I   | The association between psychological distress and risk of incident functional disability in elderly survivors after the Great East Japan Earthquake: The mediating effect of lifestyle and bodily pain             | Journal of Affective Disorders         | 295    | 552-558                         | 2021 |



|     |  |  |                               |                        |                                    |      |
|-----|--|--|-------------------------------|------------------------|------------------------------------|------|
| 117 | Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nakashima Y, Okamoto C, Nogawa K, Watanabe Y, Suwazono Y, Hozawa A, Yoshita K, Nakagawa H.  | Frequency of consumption of balanced meals, body weight gain, and incident risk of glucose intolerance in Japanese men and women: a cohort study                                   | J Diabetes Invest             | 12 (5)                 | 763-770                            | 2021 |
| 118 | Yamasaki N, Sakurai M, Kobayashi J, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Ishizaki M, Nakagawa H.  | The association between anthropometric indices of obesity and chronic kidney disease in middle-aged Japanese men and women: A cohort study   | Intern Med                    | 60 (13)                | 2007-2015                          | 2021 |
| 119 | Yamada M, Kato N, Kitamura H, Ishihara K, Hida A.  | Cognitive function among elderly survivors prenatally exposed to atomic bombings   | Am J Med                      | 134(4)                 | e264- e267                         | 2021 |
| 120 | Yoshida K, Misumi M, Kusunoki Y, Yamada M.   | Longitudinal changes in red blood cell distribution width decades after radiation exposure in atomic-bomb survivors  | Br J Haematol                 | 193(2)                 | 406-409                            | 2021 |
| 121 | Nakamizo T, Cologne J, Cordova K, Yamada M, Takahashi T, Misumi M, et al.  | Radiation effects on atherosclerosis in atomic bomb survivors: a cross-sectional study using structural equation modeling  | Eur J Epidemiol.              | 36(4)                  | 401-414                            | 2021 |
| 122 | Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P.  | Congenital Malformations and Perinatal Deaths among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal   | Am J Epidemiol                | 190(11)                | 2323-2333                          | 2021 |
| 123 | Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P.  | Respond to "Radiation and Reproductive Health"   | Am J Epidemiol                | 190(11)                | 2337-2338                          | 2021 |
| 124 | Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K, Pazzaglia S, Roy L, Thierry-Chef I, Vathaire F, Benotmane MA, Cardis E.   | Cognitive effects of low dose of ionizing radiation - Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies  | Environ Int                   | 147                    | 106295                             | 2021 |
| 125 | Takahashi S, Tanno K, Yonekura Y, Ohsawa M, Kuribayashi T, Ishibashi Y, Omama S, Tanaka F, Onoda T, Sakata K, Koshiyama M, Itai K, Okayama A.  | Low educational level increases functional disability risk subsequent to heart failure in Japan: On behalf of the Iwate KENCO study group  | PLoS One                      | 16(6)                  | e025301 7                          | 2021 |
| 126 | Kikuchi Y, Tanaka F, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Yonekura Y, Itai K, Kuribayashi T, Ishigaki Y, Okayama A, Asahi K; Iwate-Kenco Study Group.                       | Utility of urinary albumin excretion as an index for stratifying the residual cardiovascular risk in patients undergoing antihypertensive agents treatment                         | J Hypertens                   | 39(12)                 | 2431-2438                          | 2021 |
| 127 | Tanno K, Yonekura Y, Okuda N, Kuribayashi T, Yabe E, Tsubota-Utsugi M, Omama S, Onoda T, Ohsawa M, Ogasawara K, Tanaka F, Asahi K, Itabashi R, Ito S, Ishigaki Y, Takahashi F, Koshiyama M, Sasaki R, Fujimaki | Association between milk intake and incident stroke among Japanese community dwellers: The Iwate-KENCO Study   | Nutrients                     | 13(11)                 | 3781                               | 2021 |
| 128 | Aoki S, Yamagishi K, Maruyama K, Kishida R, Ikeda A, Umesawa M, Renzhe C, Kubota Y, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Imano H, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.                             | Dietary intake of tocopherols and risk of incident disabling dementia  | Sci Rep                       | 11(1)                  | doi: 10.1038/s41598-021-95671-7    | 2021 |
| 129 | Li Y, Cui R, Liu K, Eshak ES, Cui M, Dong J, Imano H, Muraki I, Kiyama M, Kitamura A, Okada T, Yamagishi K, Umesawa M, Ohira T, Iso H; CIRCIS investigators.   | Relationship between Endothelial Dysfunction and Prevalence of Chronic Kidney Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS)  | J Atheroscler Thromb          | 28(6)                  | doi: 10.5551/jat.564 24            | 2021 |
| 130 | Jinnouchi H, Matsudaira K, Kitamura A, Kakihana H, Oka H, Hayama-Terada M, Yamagishi K, Kiyama M, Iso H; CIRCIS Investigators.   | Effects of brief self-exercise education on the management of chronic low back pain: A community-based, randomized, parallel-group pragmatic trial                                 | Mod Rheumatol                 | 31(4)                  | doi: 10.1080/14397595.2020.1823603 | 2021 |
| 131 | Kakihana H, Jinnouchi H, Kitamura A, Matsudaira K, Kiyama M, Hayama-Terada M, Muraki I, Kubota Y, Yamagishi K, Okada T, Imano H, Iso H.  | Overweight and Hypertension in Relation to Chronic Musculoskeletal Pain Among Community-Dwelling Adults: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS)                        | J Epidemiol                   | 31(11)                 | doi: 10.2188/jea.JE20200135        | 2021 |
| 132 | Chichibu H, Yamagishi K, Kishida R, Maruyama K, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.                          | Seaweed Intake and Risk of Cardiovascular Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS)  | J Atheroscler Thromb          | 28(12)                 | doi: 10.5551/jat.613 90            | 2021 |
| 133 | Iso H, Cui R, Takamoto I, Kiyama M, Saito I, Okamura T, Miyamoto Y, Higashiyama A, Kiyohara Y, Ninomiya T, Yamada M, Nakagawa H, Sakurai M, Shimabukuro M, Higa M, Shimamoto K, Saito S, Daimon M, Kayama T.   | Risk Classification for Metabolic Syndrome and the Incidence of Cardiovascular Disease in Japan With Low Prevalence of Obesity: A Pooled Analysis of 10 Prospective Cohort Studies | J Am Heart Assoc              | 10(23)                 | doi: 10.1161/JAHA.121.0207         | 2021 |
| 134 | Kudo A, Kitamura A, Imano H, Cui R, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Muraki I, Hayama-Terada M, Kiyama M, Iso H; for CIRCIS Investigators.   | Salt taste perception and blood pressure levels in population-based samples: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS)  | Br J Nutr                     | 125(2)                 | doi: 10.1017/S000714520002640      | 2021 |
| 135 | Tezuka K, Kubota Y, Ohira T, Muraki I, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Imano H, Okada T, Kiyama M, Iso H.  | Impact of Perceived Social Support on the Association Between Anger Expression and the Risk of Stroke: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS)                          | J Epidemiol                   | Online ahead of print. | doi: 10.2188/jea.JE2020060         | 2021 |
| 136 | Sakamaki T, Kayaba K, Kotani K, Namekawa M, Hamaguchi T, Nakaya N, Ishikawa S.   | Coffee consumption and mortality in Japan with 18 years of follow-up: the Jichi Medical School Cohort Study  | Public Health                 | 191                    | 23-30                              | 2021 |
| 137 | Kojo T, Ae R, Kosami K, Ishikawa S, Innami I.  | Prevention paradox between stroke and multiple potential risk factors using data from a population-based cohort study  | Preventive Medicine           | 153                    | 106857                             | 2021 |
| 138 | Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, Kawano N, Otsuka R, Ota A, Naito H, Matsunaga M, Ichino N, Yamada H, Chiang C, Hirakawa Y, Tamakoshi K, Aoyama A, Yatsuya H   | Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study -JAPAN                                       | J Epidemiol                   |                        | doi: 10.2188/jea.JE20210128        | 2021 |
| 139 | Nakazawa T, Ohara T, Hirabayashi N, Furuta Y, Hata J, Shibata M, Honda T, Kitazono T, Nakao T, Ninomiya T  | Multiple-region grey matter atrophy as a predictor for the development of dementia in a community: the Hisayama Study  | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 93                     | 263-271                            | 2022 |

|     |  |   |  |       |                             |      |
|-----|--|---|--|-------|-----------------------------|------|
| 140 | Honda T, Chen S, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Furuta Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T  | Development and validation of a risk prediction model for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults: the Hisayama Study                         | J Atheroscler Thromb   | 29    | 345-361                     | 2022 |
| 141 | Honda T, Ishida Y, Oda M, Noguchi K, Chen S, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Yoshida D, Hirakawa Y, Hata J, Kitazono T, Ninomiya T  | Changes in body weight and concurrent changes in cardiovascular risk profiles in community residents in Japan: the Hisayama Study                               | J Atheroscler Thromb   | 29    | 252-267                     | 2022 |
| 142 | Arafa A, Eshak ES, Shirai K, Muraki I, <u>Tamakoshi A</u> , Iso H; JACC Study Group.   | Dairy intake and the risk of esophageal cancer: the JACC Study  | J Epidemiol  |       | online ahead of print       | 2022 |
| 143 | Yan F, Eshak ES, Shirai K, Dong JY, Muraki I, <u>Tamakoshi A</u> , Iso H.  | Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes Among Japanese Men and Women: JACC Study   | Front Nutr   | 8     | 813742                      | 2022 |
| 144 | Eshak ES, Noda H, <u>Tamakoshi A</u> , Iso H.  | Walking time, sports activity, job type, and body posture during work in relation to incident colorectal cancer: the JACC prospective cohort study              | Cancer Causes Control  | 33(3) | 473-481                     | 2022 |
| 145 | Furuhashi M, Higashiura Y, Sakai A, Koyama M, Tanaka M, Saitoh S, Shimamoto K, <u>Ohnishi H</u> .  | Plasma Tsukushi Concentration Is Associated with High Levels of Insulin and FGF21 and Low Level of Total Cholesterol in a General Population without Medication | Metabolites  | 12(3) | doi: 10.3390/metabo12030237 | 2022 |
| 146 | Lu Y, Matsuyama S, Tanji F, Otsuka T, Tomata Y, <u>Tsuji L</u>   | Social Participation and Healthy Aging among the Elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study   | Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences | 77(1) | 106-113                     | 2022 |
| 147 | 大庭真梨, 鈴木智子, <u>村上義孝</u> . EPOCH-JAPAN 研究グループ.  | 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法   | 日循協誌   | 57    | 35-41                       | 2022 |
| 148 | Ueda E, Hirabayashi N, Ohara T, Hata J, Honda T, Fujiwara K, Furuta Y, Shibata M, Hashimoto S, Nakamura S, Nakazawa T, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T, Sonoda K                           | Association of inner retinal thickness with prevalent dementia and brain atrophy in general older population: the Hisayama Study.                               | Ophthalmol Sci   | 2     | 100157                      | 2022 |
| 149 | Sasaki T, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Honda T, Hata J, Tsuboi N, Kitazono T, Yokoo T, Ninomiya T  | Day-to-day blood Pressure variability and risk of incident chronic kidney disease in a general Japanese population.   | J Am Heart Assoc   | 11    | e027173.                    | 2022 |
| 150 | Hashimoto S, Yasuda M, Fujiwara K, Ueda E, Nakamura S, Hirakawa Y, Higashioka M, Hata J, Ninomiya T, Sonoda K  | Secular trends in the prevalence, incidence, and progression of diabetic retinopathy: the Hisayama Study.   | Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol   |       | (Epub ahead of print)       | 2022 |
| 151 | Honda T, Chen S, Hata J, Shibata M, Furuta Y, Oishi E, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T  | Changes in the Eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio in serum over 10 years in a Japanese community: the Hisayama Study.                              | J Atheroscler Thromb   |       | (Epub ahead of print)       | 2022 |
| 152 | Mihara A, Ohara T, Hata J, Chen S, Honda T, Tamrakar S, Isa A, Wang D, Shimizu K, Katakura Y, Yonemoto K, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T  | Association of serum s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine, and their ratio with the risk of dementia and death in a community.                          | Sci Rep  | 12    | 12427                       | 2022 |
| 153 | Honda T, Hirakawa Y, Hata J, Chen S, Shibata M, Sakata S, Furuta Y, Higashioka M, Oishi E, Kitazono T, Ninomiya T  | Active commuting, commuting modes and the risk of diabetes: 14-year follow-up data from the Hisayama study.   | J Diabetes Investig  | 13    | 1677-1684.                  | 2022 |
| 154 | Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, Honda T, Kan-O K, Shibata M, Hata J, Inoue H, Kitazono T, Matsumoto K, Ninomiya T  | Risks of mortality and airflow limitation in Japanese individuals with preserved ratio impaired spirometry.   | Am J Respir Crit Care Med  | 206   | 563-572.                    | 2022 |
| 155 | Hirabayashi N, Hata J, Furuta Y, Ohara T, Shibata M, Hirakawa Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Ninomiya T  | Association between diabetes and gray matter atrophy patterns in a general older Japanese population: the Hisayama Study.                                       | Diabetes Care  | 45    | 1364-1371.                  | 2022 |
| 156 | Kimura Y, Yoshida D, Ohara T, Hata J, Honda T, Hirakawa Y, Shibata M, Oishi E, Sakata S, Furuta Y, Chen S, Uchida K, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T                                       | Long-term association of vegetable and fruit intake with risk of dementia in Japanese older adults: the Hisayama study.   | BMC Geriatr  | 22    | 257                         | 2022 |
| 157 | Asada M, Shibata M, Hirabayashi N, Ohara T, Furuta Y, Nakazawa T, Honda T, Hata J, Hosoi M, Sudo N, Yamaura K, Ninomiya T  | Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study.  | Pain   | 163   | 2185-2193.                  | 2022 |
| 158 | Nakanishi Y, Furuta Y, Hata J, Yubi T, Oishi E, Sakata S, Hirakawa Y, Wakisaka Y, Ago T, Kitazono T, Ninomiya T  | Long-term trends in the 5-year risk of recurrent stroke over a half century in a Japanese community: the Hisayama Study.  | J Atheroscler Thromb   |       | (Epub ahead of print)       | 2022 |
| 159 | Maki K, Hata J, Sakata J, Oishi E, Furuta Y, Nakano T, Oda Y, Kitazono T, Ninomiya T   | Serum uric acid levels and nephrosclerosis in a population-based autopsy Study: the Hisayama Study.   | Am J Nephrol   | 53    | 69-77.                      | 2022 |
| 160 | Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Inoue T, Hirakawa Y, Kusakabe T, Shibata M, Kitazono T, Nakao T, Satoh-Asahara N, Ninomiya T   | Association of daily sleep duration with the incident dementia by serum soluble TREM2 in a community.   | J Am Geriatr Soc   | 70    | 1147-1156                   | 2022 |
| 161 | Satoh M, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Murakami T, Tatsumi Y, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Hirose T, Inoue R, Nomura K, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T   | Prediction Models for the 5- and 10-Year Incidence of Home Morning Hypertension: The Ohasama Study.   | Am J Hypertens.  | 35    | 328-336                     | 2022 |
| 162 | Muroya T, Satoh M, Murakami T, Nakayama S, Asayama K, Hirose T, Tatsumi Y, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Hara A, Kogure M, Nakaya N, Nomura K, Kikuya M, Metoki H, Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T | Association between urinary sodium-to-potassium ratio and home blood pressure and ambulatory blood pressure: the Ohasama study.                                 | J Hypertens.   | 40    | 862-869                     | 2022 |
| 163 | Yamada S, Komiyama T, Ohi T, Murakami T, Miyoshi Y, Endo K, Hiratsuka T, Hara A, Satoh M, Tatsumi Y, Inoue R, Asayama K, Kikuya M, Hozawa A, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T, Hattori Y         | Regular dental visits, periodontitis, tooth loss, and atherosclerosis: The Ohasama study.   | J Periodontal Res.   | 57    | 615-622                     | 2022 |
| 164 | Tatsumi Y, Satoh M, Asayama K, Murakami T, Hirose T, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Inoue R, Kikuya M, Nomura K, Metoki H, Hozawa A, Katagiri H, Imai Y, Ohkubo T                               | Association of home and office systolic and diastolic hypertension with glucose metabolism in a general population: the Ohasama study.                          | J Hypertens.   | 40    | 1336-1343                   | 2022 |

|     |   |  |                       |                       |           |      |
|-----|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------|------|
| 165 | Teramoto M, Iso H, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A.   | Secondhand Smoke Exposure in Childhood and Mortality from Coronary Heart Disease in Adulthood: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk                        | J Atheroscler Thromb. | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 166 | Miyazaki J, Shirai K, Kimura T, Ikehara S, Tamakoshi A, Iso H.  | Purpose in life (Ikigai) and employment status in relation to cardiovascular mortality: the Japan Collaborative Cohort Study   | BMJ Open.             | 12(10)                | e059725   | 2022 |
| 167 | Iwasaki A, Teramoto M, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H.  | The Association Between Living Area in Childhood and Respiratory Disease Mortality in Adulthood  | Int J Public Health.  | 67                    | 1604778   | 2022 |
| 168 | Kihara T, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group.  | The association of smoking cessation with mortality from pneumonia among middle-aged and elderly community residents: The Japan Collaborative Cohort (JACC) study                        | Prev Med.             | 163                   | 107188    | 2022 |
| 169 | Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, Cui R, Shirai K, Iso H, Tamakoshi A.   | Association between Dietary Manganese Intake and Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese Population: The Japan Collaborative Cohort Study                                      | J Atheroscler Thromb. | 29(10)                | 1432-1447 | 2022 |
| 170 | Okada R, Teramoto M, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H.  | Sleep Duration and Daytime Napping and Risk of Type 2 Diabetes among Japanese Men and Women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk                          | J Epidemiol.          | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 171 | Kasai F, Eshak ES, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.  | Dietary Manganese Intake and Risk of Liver Cancer in Japanese Men and Women: The JACC Study  | Nutr Cancer.          | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 172 | Sumiyama A, Shirai K, Imano H, Eguchi E, Muraki I, Tamakoshi A, Iso H; for JACC Study Group.                                      | Positive psychological factors and the risk of pneumonia-associated mortality: Japan Collaborative Cohort Study  | J Psychosom Res.      | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 173 | Yan F, Eshak ES, Arafa A, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.   | Vitamin K intake and risk of lung cancer: the Japan Collaborative Cohort Study   | J Epidemiol.          | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 174 | Yasukawa S, Eguchi E, Tamakoshi A, Iso H; for JACC Study Group.   | Super-additive associations between parity and education level on mortality from cardiovascular disease and other causes: the Japan Collaborative Cohort Study                           | BMC Womens Health.    | 22(1)                 | 278       | 2022 |
| 175 | Tanimura T, Teramoto M, Tamakoshi A, Iso H.   | Association of Physical Activity with Aortic Disease in Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort Study   | J Atheroscler Thromb. | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 176 | Muraki I, Iso H, Imano H, Cui R, Ikehara S, Yamagishi K, Tamakoshi A.   | Alcohol Consumption and Long-Term Mortality in Men with or without a History of Myocardial Infarction  | J Atheroscler Thromb. | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 177 | Yang Y, Yamagishi K, Kihara T, Cui R, Eshak ES, Muraki I, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H.   | Smoking Cessation and Mortality from Aortic Dissection and Aneurysm: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study   | J Atheroscler Thromb. | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 178 | Ota K, Yamagishi K, Kishida R, Kihara T, Cui R, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study group.   | Relationships between Age at Menarche and Risk of Cardiovascular Disease Mortality among Japanese Women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study | J Atheroscler Thromb. | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 179 | Sakaniwa R, Noguchi M, Imano H, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.   | Impact of modifiable healthy lifestyle adoption on lifetime gain from middle to older age  | Age Ageing.           | 51(1)                 | afac080   | 2022 |
| 180 | Tang C, Eshak ES, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H.   | Associations of dietary intakes of vitamins B(1) and B(3) with risk of mortality from CVD among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort study                             | Br J Nutr.            | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 181 | Teramoto M, Yamagishi K, Cui R, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H.   | Body Mass Index and Mortality from Nonrheumatic Aortic Valve Disease among Japanese Men and Women  | J Atheroscler Thromb. | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 182 | Fujii R, Suzuki K, Yamada H, Kawado M, Hashimoto S, Tsuboi Y, Wakai K, Iso H, Watanabe Y, Fujino Y, Tamakoshi A; JACC Study Group | Association between serum carotenoids and premature mortality in a population- based case-control study.   | Nagoya J Med Sci.     | 84                    | 607-620   | 2022 |
| 183 | Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Kurosawa M, Tamakoshi A, Kikuchi S; JACC Study Group.   | Associations between cigarette smoking and biliary tract cancer by anatomic subsite and sex: a prospective cohort study in Japan.  | Cancer Causes Control | 33                    | 1335-1341 | 2022 |
| 184 | Kato A, Okada C, Eshak ES, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group   | Association between dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer in the Japanese population: The Japan Collaborative Cohort Study                     | Cancer Med.           | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 185 | Teramoto M, Iso H, Wakai K, Tamakoshi A.  | Secondhand Smoke Exposure During Childhood and Cancer Mortality in Adulthood Among Never Smokers: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk.                    | Am J Epidemiol.       | 24                    | 834-842   | 2022 |
| 186 | Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A.                              | Impact of Body Mass Index on Obesity-Related Cancer and Cardiovascular Disease Mortality; The Japan Collaborative Cohort Study.  | J Atheroscler Thromb. | 29                    | 1547-1562 | 2022 |
| 187 | Li J, Arafa A, Kashima R, Teramoto M, Nakao YM, Honda-Kohmo K, Sakai Y, Watanabe E, Dohi T, Kokubo Y.                             | Liver enzymes, alcohol consumption and the risk of diabetes: the Suita Study.  | Acta Diabetologica.   | (Epub ahead of print) |           | 2022 |

|     |   |  |  |                       |           |      |
|-----|---|--|--|-----------------------|-----------|------|
| 188 | Li J, Arafa A, Sheerah HA, Teramoto M, Nakao YM, Honda-Kohmo K, Kashima R, Sakai Y, Watanabe E, Dohi T, Kokubo Y.   | Serum uric acid levels and the risk of diabetes mellitus in premenopausal and postmenopausal women: the Suita study.   | Menopause  | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 189 | Arafa A, Kokubo Y, Kashima R, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, Shimamoto K, Kawachi H, Matsumoto C, Kusano K.   | Association between white blood cell count and atrial fibrillation risk: a population- based prospective cohort study.   | Circ J   | (Epub ahead of print) |           | 2022 |
| 190 | Miura S, Seko T, Himuro N, Koyama M, Saitoh S, Ohnishi H.   | Toe Grip strength declines earlier than hand grip strength and knee extension strength in community-dwelling older men: a cross sectional study.   | J Foot Ankle Res                                       | 15                    | 81        | 2022 |
| 191 | Matsuyama S, Lu Yukai, Aida J, Tanji F, Tsuji I   | Association between number of remaining teeth and healthy aging in Japanese older people: the Ohsaki Cohort 2006 Study.  | Geriatrics & Gerontology International                 | 22(1)                 | 68-74     | 2022 |
| 192 | Lu Y, Matsuyama S, Murakami Y, Sugawara Y, Tsuji I  | Sleep Duration and Disability-Free Life Expectancy Among Japanese Older Adults: The Ohsaki Cohort 2006 Study.  | Journal of the American Medical Directors Association  | 23(7)                 | 1264-1265 | 2022 |
| 193 | Lu Y, Matsuyama S, Sugawara Y, Sone T, Tsuji I.   | Dairy intake and incident functional disability among older Japanese adults: the Ohsaki Cohort 2006 Study.   | European Journal of Nutrition                          | 61(5)                 | 2627-2637 | 2022 |
| 194 | Ito K, Tomata Y, Obuchi S, Kawai H, Zhang S, Sone T, Sugawara Y, Tsuji I.   | Time spent walking and disability-free survival in older Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.   | Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports | 32(7)                 | 1153-1160 | 2022 |
| 195 | Matsuyama S, Shimazu T, Tomata Y, Zhang S, Abe S, Lu Y, Tsuji I.  | Japanese Diet and Mortality, Disability, and Dementia: Evidence from the Ohsaki Cohort Study.  | Nutrients  | 14(10)                | 2034      | 2022 |
| 196 | Otsuka T, Sugawara Y, Matsuyama S, Tsuji I.   | How does social support modify the association between psychological distress and risk of suicide death?   | Depression and Anxiety                                 | 39(8-                 | 614-623   | 2022 |
| 197 | Yokokawa Y, Sone T, Matsuyama S, Lu Y, Sugawara Y, Fukao A, Tsuji I.  | How long would you like to live? A 25-year prospective observation of the association between desired longevity and mortality.   | Journal of Epidemiology                                | Online ahead of print |           | 2022 |
| 198 | Matsuyama S, Murakami Y, Lu Y, Sugawara Y, Tsuji I.   | Changes in time spent walking and disability-free life expectancy in Japanese older people: The Ohsaki Cohort 2006 Study.  | Preventive Medicine                                    | 163                   | 107190    | 2022 |
| 199 | Tanitime M, Sugawara Y, Lu Y, Matsuyama S, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I.  | Dairy consumption and incident risk of thyroid cancer in Japan: a pooled analysis of the Miyagi Cohort Study and the Ohsaki Cohort Study.  | European Journal of Nutrition                          | Online ahead of print |           | 2022 |
| 200 | Yamato M, Matsuyama S, Murakami Y, Aida J, Lu Y, Sugawara Y, Tsuji I.   | Association between the number of remaining teeth and disability-free life expectancy, and the impact of oral self-care in older Japanese adults: a prospective cohort study.                    | BMC Geriatrics   | 22(1)                 | 820       | 2022 |
| 201 | Tatsukawa Y, Cordova K, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sposto R, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M.  | Incidence of diabetes in the atomic bomb survivors: 1969-2015.   | J Clin Endocrinol Metab                                | 107(5)                | e2148-e21 | 2022 |
| 202 | Cologne J, Sugiyama H, Hamasaki K, Tatsukawa Y, French B, Sakata R, Misumi M.   | Chromosome aberrations among atomic-bomb survivors exposed in utero: Updated analysis accounting for revised radiation dose and smoking.   | Radiat Environ Biophys                                 | 61(1)                 | 59-72     | 2022 |
| 203 | Ishihara K, Kato N, Misumi M, Kitamura H, Hida A, Yamada M.   | Radiation effects on late-life neurocognitive function in childhood atomic bomb survivors: A Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study.   | Radiat Res   | 197(4)                | 403-407   | 2022 |
| 204 | Teramura S, Sankai T, Yamagishi K, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Tanaka M, Kihara T, Ohira T, Imano H, Cui R, Shimizu Y, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H..               | Changes in cardiovascular disease risk factors during menopausal transition in Japanese women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).  | Menopause.   | Online ahead of print |           | 2022 |
| 205 | Li J, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Yamagishi K, Tanaka M, Ohira T, Sankai T, Umesawa M, Muraki I, Hayama-Terada M, Cui R, Shimizu Y, Okada T, Sato S, Tanigawa T, Iso H.            | Trends in the incidence of stroke and its subtypes from 1963 to 2018 in Japanese urban and rural communities: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).                                 | Int J Stroke.  | Online ahead of print |           | 2022 |
| 206 | Aoki S, Yamagishi K, Kihara T, Tanaka M, Imano H, Muraki I, Shimizu Y, Hayama-Terada M, Umesawa M, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H.                                    | Risk factors for pre-heart failure or symptomatic heart failure based on NT-proBNP.  | ESC Heart Fail.  | Online ahead of print |           | 2022 |
| 207 | Kishida R, Yamagishi K, Maruyama K, Okada C, Tanaka M, Ikeda A, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Imano H, Brunner EJ, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. | Dietary intake of beans and risk of disabling dementia: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).   | Eur J Clin Nutr.                                       | Online ahead of print |           | 2022 |
| 208 | Matsumura T, Sankai T, Yamagishi K, Tanaka M, Kubota Y, Hayama- Terada M, Shimizu Y, Muraki I, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Okada T, Kiyama M, Iso H.              | Trends for the Association between Body Mass Index and Risk of Cardiovascular Disease among the Japanese Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).                          | J Atheroscler Thromb.                                  | Online ahead of print |           | 2022 |
| 209 | Imano H, Yamagishi K, Ohira T, Kitamura A, Okada T, Muraki I, Umesawa M, Sankai T, Kiyama M, Iso H.   | Serum High-Sensitivity Cardiac Troponin T as an Independent Predictor for Incident Coronary Heart Disease in the Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). | J Atheroscler Thromb.                                  | Online ahead of print |           | 2022 |
| 210 | Imano H, Li J, Tanaka M, Yamagishi K, Muraki I, Umesawa M, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Iso H.   | Optimal Cut-off Points of Nonfasting and Fasting Triglycerides for Prediction of Ischemic Heart Disease in Japanese General Population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).       | J Atheroscler Thromb.                                  | Online ahead of print |           | 2022 |

|     |   |   |                           |                       |         |      |
|-----|---|---|---------------------------|-----------------------|---------|------|
| 211 | Jinnouchi H, Kitamura A, Matsudaira K, Kakihana H, Oka H, Yamagishi K, Kiyama M, Iso H.   | Brief Self-Exercise Education for Adults With Chronic Knee Pain: A Randomized Controlled Trial.   | Mod Rheumatol.            | Online ahead of print |         | 2022 |
| 212 | Yamagishi K, Maruyama K, Ikeda A, Nagao M, Noda H, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Okada C, Tanaka M, Kishida R, Kihara T, Ohira T, Imano H, Brunner EJ, Sankai T, Okada T, Tanigawa T, Kitamura A, | Dietary fiber intake and risk of incident disabling dementia: the Circulatory Risk in Communities Study.  | Nutr Neurosci.            | Online ahead of print |         | 2022 |
| 213 | Li J, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Yamagishi K, Tanaka M, Ohira T, Sankai T, Umesawa M, Muraki I, Hayama-Terada M, Okada T, Cui R, Tanigawa T, Iso H.   | Retinal microvascular abnormalities and risks of incident stroke and its subtypes: The Circulatory Risk in Communities Study.   | J Hypertens.              | 40(4)                 | 732-740 | 2022 |
| 214 | Hirokawa K, Ohira T, Nagao M, Nagayoshi M, Kajiura M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Iso H.  | Associations Between Occupational Status, Support at Work, and Salivary Cortisol Levels.  | Int J Behav Med.          | 29(3)                 | 299-307 | 2022 |
| 215 | Li J, Imano H, Yamagishi K, Tanaka M, Cui R, Muraki I, Umesawa M, Hayama-Terada M, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Sankai T, Tanigawa T, Kitamura A, Iso H.   | Leukocyte Count and Risks of Stroke and Coronary Heart Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).  | J Atheroscler Thromb.     | 29(4)                 | 527-535 | 2022 |
| 216 | Matsumura T, Sankai T, Yamagishi K, Kubota Y, Hayama-Terada M, Muraki I, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Okada T, Kiyama M, Iso H.  | Impact of Major Cardiovascular Risk Factors on the Incidence of Cardiovascular Disease among Overweight and Non-Overweight Individuals: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).                      | J Atheroscler Thromb.     | 29(3)                 | 422-437 | 2022 |
| 217 | Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, Ishikawa S.   | Hemoglobin concentration and the incidence of stroke in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study.   | J Epidemiol               | 32                    | 125-30  | 2022 |
| 218 | Izumida T, Nakamura Y, Sato Y, Ishikawa S.  | The Association between Sleeping Pill Use and Metabolic Syndrome in an Apparently Healthy Population in Japan: JMS-II Cohort Study.   | J Epidemiol.              | 32                    | 145-50  | 2022 |
| 219 | Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, Ishikawa S.   | Stroke Risk Due to Smoking Characterized by Sex Differences in Japan: The Jichi Medical School Cohort Study.  | J Stroke Cerebrovasc Dis  | 31                    | 106203  | 2022 |
| 220 | Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, Ishikawa S.   | TG/HDL-C ratio as a predictor of stroke in the population with healthy BMI: The Jichi Medical School Cohort Study.  | Nutr Metab Cardiovasc Dis | 32                    | 1872-79 | 2022 |
| 221 | Song Z, He Y, Chiang C, Al-Shoabi AAA, Saif-Ur-Rahman KM, Mamun MR, Aoyama A, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Li Y, Yatsuya H.   | Long-term variability and change trend of systolic blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese individuals: findings of the Aichi Workers' Cohort Study.                        | Hypertens Res.            | Online ahead of print |         | 2022 |
| 222 | Latief OKAE, Eshak ES, Mahfouz EM, Iso H, Yatsuya H, Sameh EM, Ghazawy ER, Baba S, Emam SA, El-Khateeb AS, Hassan EE.   | A comparative study of the work-family conflicts prevalence, their sociodemographic, family, and work attributes, and their relation to the self-reported health status in Japanese and Egyptian civil workers. | BMC Public Health.        | 22                    | 1490    | 2022 |
| 223 | Al-Shoabi AAA, Li Y, Song Z, Chiang C, Hirakawa Y, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Nakano Y, Matsunaga M, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Yatsuya H.  | Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Risk of Coronary Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese Workers: An Analysis using Inverse Probability Weighting.                          | J Atheroscler Thromb.     | Online ahead of print |         | 2022 |
| 224 | Li Y, Yatsuya H, Wang C, Uemura M, Matsunaga M, He Y, Khine M, Ota A.   | Dietary Patterns Derived from Reduced Rank Regression Are Associated with the 5-Year Occurrence of Metabolic Syndrome: Aichi Workers' Cohort Study.   | Nutrients                 | 14                    | 3019    | 2022 |
| 225 | Eshak ES, Baba S, Yatsuya H, Iso H, Hirakawa Y, Mahfouz EM, Chifa C, Sakaniwa R, El-Khateeb AS.   | Work and Family Conflicts, Depression, and "Ikigai": A Mediation Analysis in a Cross-Cultural Study Between Japanese and Egyptian Civil Workers.  | J Epidemiol.              | Online ahead of print |         | 2022 |
| 226 | Terabe M, Kitajima T, Ota A, Yatsuya H, Iwata N.  | Association between long-term alcohol consumption and insomnia symptoms in civil servants: Aichi Workers' Cohort Study.   | Fujita Med J              | 8                     | 103-107 | 2022 |
| 227 | Nagai K, Sairenchi T, Yamagata K, Yamagishi K, Iso H, Irie F.   | High Estimated Glomerular Filtration Rate and Risk of Cancer Mortality in a Japanese Cohort Study: The Ibaraki Prefectural Health Study.  | JMA J.                    | 5                     | 546-550 | 2022 |

令和2年度～令和4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  
「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発  
及び臨床応用のための研究」

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

発行 令和5年3月  
発行者 「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究」班

研究代表者 村上 義孝  
〒143-8540  
東京都大田区大森西5-21-16  
東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野  
TEL:03-3762-4151