

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団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)」2021年度分担研究報告書

5. 統合リスク因子に基づく心血管疾患による死亡の
生涯リスクに与える影響（公表論文要約）

| | | |
|-------|-------|----------------------------|
| 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 |
| | 二宮利治 | 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野 |
| | 宮本恵宏 | 国立循環器病研究センター予防検診部 |
| | 大西浩文 | 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 |
| | 磯博康 | 大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学 |
| | 三浦克之 | 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 |
| | 玉腰暁子 | 北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室 |
| | 山田美智子 | 放射線影響研究所臨床研究部 |
| | 木山昌彦 | 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター |
| | 石川鎮清 | 自治医科大学医学教育センター |
| | 坂田清美 | 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 |
| | 大久保孝義 | 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 |
| | 入江ふじこ | 茨城県つくば保健所 |
| | 西連地利己 | 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座 |
| 研究協力者 | 今井由希子 | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 |
| 顧問 | 齋藤重幸 | 札幌医科大学 保健医療学部看護学科 基礎臨床医学講座 |
| | 中川秀昭 | 金沢医科大学総合医学研究所 |
| | 岡山明 | 生活習慣病予防研究センター |

【論文】

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 Dec 7;10(23):e021753. doi:

【学会発表】

Imai Y, Murakami Y, Ninomiya T, Miyamoto Y, Yamada M, Ishikawa S, Sakata K, Iso H, Nakagawa H, Ohkubo T, Tamakoshi A, Saitoh S, Miura K, Ueshima H, Okamura T, “Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Death According to Composite Risk Factors: A Pooled Analysis of Data From the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Study,” International Symposium of Atherosclerosis, Kyoto, Japan, Oct. 24-27 2021

【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、” ≥ 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” ≥ 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、” ≥ 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、” ≥ 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)%、” ≥ 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)%、” ≥ 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)%、” ≥ 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、” ≥ 2 Major risk factors”で最も高かった。一方、75 歳時点における” ≥ 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、” ≥ 1 Risk factor not optimal”、” ≥ 1 Risk factor elevated”、”1 Major risk factor”の順でリスクが蓄積される毎に生涯リスクが高くなる傾向があり、” ≥ 2 Major risk factors”において最も高かった。

通常、生涯リスクは評価する年齢 (index age) が若いほど高くなることが予測される。本検討でも全ての層において index age が若いほど生涯リスクが高い傾向を男女において認めた。

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 (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 (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 (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 (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 (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)

文献

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka-Mizuno S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. Epub ahead of print. PMID: 32269207.
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 Jul 3. doi: 10.1038/s41440-020-0502-5. Epub ahead of print. PMID: 32620896.

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 |
|---------------------------------|------------|--------------------|-----------------|--------------|---------------|------------|
| Men | | | | | | |
| 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 ² | 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 |
| Women | | | | | | |
| 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 ² | 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 |
| Men | | | | | |
| 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) |
| Women | | | | | |
| 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.