

## 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 (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)

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 <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
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 <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
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.

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/HDL-C 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-Lemeshow 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