

厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

EPOCH-JAPAN データベースを利用した各リスク因子の長期的な予測能の検討 (COPD)

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
分担研究者	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
分担研究者	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
分担研究者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	筒井杏奈	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

研究要旨

EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan) 循環器疾患データベースにCOPD死亡をエンドポイントとして追加した拡大データベースを用いて、わが国での知見が十分でないCOPD死亡の危険因子の影響を詳細に検討した。13コホート135,770人、イベント数が、狭義のCOPDで149人、広義のCOPDで194人のCOPD拡大データベースを用いた解析の結果、狭義のCOPDで喫煙(男性:禁煙4.52、現在喫煙:8.30、女性:禁煙4.87)、BMI(男性:18.5未満6.27、女性18.5未満8.09)、年齢(男性:1.16、女性1.15)が有意、糖尿病に関しては男性0.92、女性1.12であったが、信頼区間が広く、有意な関連ではなかった。広義のCOPDでは喫煙(男性:現在喫煙:6.57、女性:禁煙4.16)、BMI(男性:18.5未満6.08、女性18.5未満4.06)、年齢(男性:1.16、女性1.16)が有意であり、糖尿病に関しては男性1.31、女性0.53であったが、狭義のCOPDと同様信頼区間が広く、有意な関連ではなかった。全国の著名なコホート研究のデータを多数集結することで十分なイベント数を確保することができ、男女別検討、複数危険因子の統計モデルへの投入など、大規模データベースでのみ達成可能な目的を果たすことができた。

A. 研究目的

EPOCH-JAPAN 循環器疾患データベースを使用し、新規に慢性閉塞性肺疾患(以下COPD)の死亡をエンドポイントに加えた拡大データベースが昨年度完成した。このデータベースを用いて、わが国での知見が十分でないCOPD死亡の危険因子の影響を詳細に検討し、その長期的な予測能を明らかにしたので報告する。

B. 研究方法

EPOCH-JAPAN 循環器データベースにCOPD死亡をエンドポイントに加えた拡大データベースを使用した。COPDの死亡コードは、各コホートが使用するICD-9、ICD-10などのエンドポイント情報を整理するこ

とで作成した。その結果、表1に示すように、13コホート135,770人のCOPD拡大データベースが完成した。COPD死亡を示すエンドポイントとして、既存研究を参考に2種類作成した;狭義のCOPD(COPD1;肺気腫(J43)、慢性閉塞性肺疾患(J44))、広義のCOPD(COPD2;狭義のCOPDに加えて、気管支炎(J40)、単純性および粘液膿慢性気管支炎(J41)、詳細不明の慢性気管支炎(J42)、気管支拡張症(J47))。イベント数は各々、狭義のCOPDが149人、広義のCOPDが194人であった。

データ解析での検討項目は既存文献を参考に、年齢、喫煙状況(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI(18.5未満、18.5以上25.0

未満、25.0 以上)、糖尿病の有無とし、コホートを層とする層別 Cox 比例ハザードモデルを実施した。解析は男女別に実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の計画は、東邦大学医学部倫理委員会から 2023 年 7 月 31 日に倫理委員会承認 (A23053) および 2023 年 11 月 9 日に研究機関追加の計画変更に対する倫理委員会承認 (A23075_A23053) を得た。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

表 2 と表 3 に喫煙、BMI、年齢、糖尿病を共変量に加えた層別 Cox 比例ハザードモデルの男女別のハザード比の結果を示した。表 2 は狭義の COPD の結果であり、有意なハザード比が、喫煙 (男性:禁煙 4.52、現在喫煙:8.30、女性:禁煙 4.87)、BMI (男性:18.5 未満 6.27、女性 18.5 未満 8.09)、年齢 (男性:1.16、女性 1.15) でみられた。糖尿病に関しては男性 0.92、女性 1.12 であったが、信頼区間が広く、有意な関連ではなかった。

表 3 は広義の COPD の結果であり、有意なハザード比が、喫煙 (男性:現在喫煙:6.57、女性:禁煙 4.16)、BMI (男性:18.5 未満 6.08、女性 18.5 未満 4.06)、年齢 (男性:1.16、女性 1.16) でみられた。糖尿病に関しては男性 1.31、女性 0.53 であったが、狭義の COPD と同様、信頼区間が広く、有意な関連ではなかった。

D. 考察

昨年度完成したエンドポイントに COPD 死亡を追加した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを利用して、COPD 死亡の危険因子探索を実施した。その結果、喫煙、やせ (BMI18.5 未満) などの COPD 死亡に対する影響が、男女別に定

量的に検討できた。全国の著名なコホート研究のデータを多数集結することで十分なイベント数を確保することにより、高精度の結果を得ることが可能となった。単独のコホート研究では難しかった、男女別の検討、複数危険因子の統計モデルへの投入など、大規模データベースでのみ達成可能な目的を果たすことができた。わが国は男女の喫煙率が大きく異なる国であり、女性禁煙者における COPD 死亡への影響など単独コホートでは検討しづらい。この点に関し本研究では、女性禁煙者でも COPD 死亡が有意であること、現在喫煙の影響は男性のハザード比ほど大きくないこと等が示された。12 万人の対象者を有する EPOCH-JAPAN 循環器データベースでの検討が、わが国の COPD に関するエビデンス形成の一助となることを期待する。

本研究の結果解釈については、喫煙が危険因子である肺がんなどのエンドポイントとの競合リスクを含めた検討が課題となると思われる。喫煙の影響は、肺がんに関連するタバコ関連がんで顕著であり、COPD 死亡におけるタバコの影響は、タバコ関連がんを発生しなかった人を対象としたリスクとも考えられる。この競合リスク問題については、その有無とともに影響の大きさの議論も必要と思われる。このことは、COPD 死亡が「指し示す実態」の検討にもつながる、重要な検討課題と考えられる。この点についても引き続き検討し、COPD のエビデンス発信に努めたい。

E. 結論

わが国で知見が未だ十分でない COPD 死亡に対するリスク因子を大規模コホートデータベースにより詳細に検討した。その結果、従来言われているリスク因子である喫煙、やせ、年齢で顕著なリスク増加が男女とも確認された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

表 1 EPOCH-JAPAN 拡大データベースにおけるコホート別の COPD コード、対象者数、COPD 死亡数

ID	コホート名	死亡コード	備考欄	COPD1	COPD2	総数
1	端野・壮瞥	文字		3	6	2,489
2	大崎	ICD10		19	19	16,238
3	大迫	ICD10		4	6	3,174
4	小矢部	独自コード(循環器のみ)		-	-	-
5	YKK	ICD10		0	0	7,039
7	吹田	独自コード	COPDは存在しない	-	-	-
9	RERF	ICD9, 10		17	22	4,670
10	久山	ICD10		11	12	2,736
11	JACC	ICD10		65	87	30,265
12	ND80	ICD10		10	16	9,442
13	ND90	ICD10		8	13	8,099
15	大阪	コード表とマージ		3	3	6,180
16	JMS	コード表とマージ		8	8	12,338
17	愛知	10400		0	0	6,638
18	岩手	ICD10		1	2	26,462
	合計			149	194	135,770
COPD1; J43-44						
COPD2; J40-44, J47						

表 2 EPOCH-JAPAN 拡大データベースにおける COPD 死亡に対する各項目のハザード比 (COPD1)

	項目	参照群	曝露群	ハザード比	95%信頼区間	
男性	喫煙	非喫煙	禁煙	4.52	1.02	20.03
			現在喫煙	8.30	1.98	34.75
	BMI	18.5以上	18.5未満	6.27	3.49	11.27
		25未満	25以上	0.29	0.07	1.20
	年齢			1.16	1.12	1.20
	糖尿病	なし		0.92	0.32	2.62
女性	喫煙	非喫煙	禁煙	4.87	1.03	23.02
			現在喫煙	3.51	0.94	13.08
	BMI	18.5以上	18.5未満	8.09	2.66	24.61
		25未満	25以上	0.42	0.05	3.53
	年齢			1.15	1.09	1.22
	糖尿病	なし		1.12	0.14	8.91

COPD1：肺気腫（J43）、慢性閉塞性肺疾患（J44）を含む

表 3 EPOCH-JAPAN 拡大データベースにおける COPD 死亡に対する各項目のハザード比 (COPD2)

	項目	参照群	曝露群	ハザード比	95%信頼区間	
男性	喫煙	非喫煙	禁煙	3.04	0.87	10.66
			現在喫煙	6.79	2.09	22.09
	BMI	18.5以上	18.5未満	6.08	3.50	10.55
		25未満	25以上	0.37	0.11	1.19
	年齢			1.16	1.13	1.20
	糖尿病	なし		1.31	0.55	3.13
女性	喫煙	非喫煙	禁煙	4.16	1.22	14.24
			現在喫煙	2.11	0.71	6.26
	BMI	18.5以上	18.5未満	4.06	1.69	9.76
		25未満	25以上	0.69	0.22	2.09
	年齢			1.16	1.11	1.21
	糖尿病	なし		0.53	0.07	4.02

COPD2：気管支炎（J40）、単純性および粘液膿慢性気管支炎（J41）、詳細不明の慢性気管支炎（J42）、肺気腫（J43）、慢性閉塞性肺疾患（J44）、気管支拡張症（J47）を含む