

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命
および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と
NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析

平成 18 年度 研究報告書

主任研究者 上島 弘嗣

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

長寿科学総合研究事業研究者名	4
はじめに	6
本年度の研究実施状況の概括：保健所を通じた日常生活動作能力（Activities of Daily Living, ADL）と生活の質（Quality of Life, QOL）の調査について （上島弘嗣、岡村智教、角野文善、早川岳人、喜多義邦）	7
NIPPON DATA80に基づく健康度評価システムの構築 （笠置文善、児玉和紀、片山博昭）	31
NIPPON DATA80の19年間の追跡調査より作成した循環器疾患に対する危険度 評価チャート （NIPPON DATA80研究グループ）	45
血圧水準と循環器疾患 （岡山 明）	53
日本人の代表集団における総コレステロールと死因別死亡、総死亡の関連： NIPPON DATA80による19年間の追跡調査から （岡村智教）	62
Body Mass Index（BMI）と脳卒中死亡について －NIPPON DATA80：19年間の追跡－ （中村好一、大木いずみ）	72
1980年、1990年、2000年の循環器基礎調査に基づいた日本人心房細動患者数の推計 （大澤正樹、岡山 明、坂田清美）	80
白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連 （玉腰浩司、豊嶋英明）	85
NIPPON DATAからみた健康寿命に影響を与える因子の解析 糖化ストレスと生命予後：老化指標としてのフルクトサミン （斎藤重幸）	104

血糖値の脳出血死亡への影響に関する研究：NIPPON DATA80	117
(小野田敏行、坂田清美、岡山明)	
ASTおよびALT異常の総死亡に与える影響	128
(谷原真一)	
東京都23区における大気中粒子状物質曝露と全死亡・死因別死亡の関連の評価	136
(谷原真一)	
日本人の代表集団における腎機能低下と循環器疾患死亡の関連； NIPPON DATA90における10年間の追跡による検討	141
(中村幸志、上島弘嗣)	
NIPPON DATA80の14年追跡による循環器疾患の性差とその要因	149
(玉置淳子、上島弘嗣)	
リスク集積と循環器疾患	156
(中村保幸)	
γ GTPと循環器疾患死亡の関連—NIPPON DATA90—	163
(寶澤篤、上島弘嗣)	
身長と脳卒中の関連—NIPPON DATA80—	171
(寶澤篤、上島弘嗣)	
自己申告による高血圧既往歴は、循環器疾患死亡を予測するか？	177
—NIPPON DATA8019年追跡における実測血圧値との比較—	
(東山綾、上島弘嗣)	
日本における喫煙状況別にみた日本人の平均余命：NIPPON DATA80	191
(村上義孝、上島弘嗣)	
危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連：NIPPON DATA90, 1990—2000	199
(門田文、上島弘嗣)	
NIPPON DATAに関する印刷中および公表済み論文一覧	201
考察とまとめ	203

「長寿科学総合研究事業研究者名」

主任研究者

上島 弘嗣 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 教授

分担研究者

岡村 智教 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 助教授

岡山 明 国立循環器病センター予防検診部 部長

角野 文彦 滋賀県東近江保健所 所長

笠置 文善 財団法人放射線影響研究所疫学部 副部長

喜多 義邦 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 講師

児玉 和紀 財団法人放射線影響研究所疫学部 部長

斎藤 重幸 札幌医科大学医学部内科学第二講座 講師

坂田 清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

谷原 真一 福岡大学医学部衛生学教室 助教授

豊嶋 英明 名古屋大学医学部公衆衛生学教室 教授

中村 保幸 京都女子大学家政学部生活福祉学科 教授

中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授

研究協力者

大木 いずみ 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

大西 浩文 札幌医科大学医学部内科学第二講座

小野田 敏行 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

加賀谷 みえ子 椋山女学園大学生生活科学部食品栄養学科

片山 博昭 財団法人放射線影響研究所情報技術部

門田 文 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門

門脇 崇 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門

川南 勝彦 国立保健医療科学院公衆衛生政策部

清原 裕 九州大学大学院医学研究院環境医学分野

玉置 淳子 近畿大学医学部公衆衛生学教室

玉腰 浩司 名古屋大学医学部公衆衛生学教室

中村 幸志	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門
西 信夫	財団法人放射線影響研究所疫学部
早川 岳人	島根大学医学部環境保健医学講座公衆衛生学
東山 綾	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門
寶澤 篤	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門
松田 智大	国立保健医療科学院疫学部
松谷 泰子	椙山女学園大学生活科学部食品栄養学科
簗輪 眞澄	聖徳大学人文学部生活科学科
宮松 直美	滋賀医科大学看護学科臨床看護学講座
村上 義孝	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門
頼藤 貴志	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科衛生学予防医学分野

顧問

飯村 攻	札幌医科大学 名誉教授
上田 一雄	村上記念病院 院長
尾前 照雄	ヘルスC&Cセンター センター長
堀部 博	恵泉クリニック 院長
柳川 洋	埼玉県立大学 学長

事務局

大原 操	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門
------	----------------------

(敬称略五十音順)

はじめに

NIPPON DATA80/90 は、日本国民を代表する 2 集団、合計約 18,000 人の追跡調査より、健康寿命を阻害する要因を明らかにすることにある。18 年度は、前年度に追跡確認できた、65 歳以上の生存者 2,618 名を対象として、日常生活動作 (ADL)、主観的な生活の質 (QOL) の調査を行った。そのため、以前と同様に保健所長会への協力依頼を行った。その後、死因の確定のため、人口動態統計の目的外使用について承認手続きを行った。NIPPON DATA80 の 24 年目追跡に基づく死因分析を行うとともに、NIPPON DATA90 の 15 年目追跡に基づく死因分析のデータを申請した (2007 年 3 月の時点においても、申請をしたものの承認がおりず時間切れとなると予測される)。

本年度は、NIPPON DATA90 の ADL, QOL 調査を基に、追跡開始時所見からみた 1995-2000 年の間における手段的 ADL 低下要因を分析することができた。その結果、高血圧、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、肥満、等の危険因子の数が増すとともに、手段的 ADL (IADL) が低下することがわかった。

本年度は、念願の日本人のデータに基づく、Framingham スコアに対応する NIPPON DATA80 からの循環器疾患死亡危険度評価チャートを作成し公表することができた。この表は、カラーで作成され、Circulation Journal 2006 年の表紙を飾った。このチャートについては、すでに保健医療の現場で使いたいとの申し入れが来ており、広く保健医療の現場における生活指導や治療の動機付けに使用されることを願っている。

ここに、NIPPON DATA の成果が高齢者の健康寿命の促進に役立つとともに、多くの国民の健康増進に役立つことを願っている。

主任研究者
上島 弘嗣

平成 19 年 (2007 年) 3 月

本年度の研究実施状況の概括：保健所を通じた日常生活動作能力（Activities of Daily Living, ADL）と生活の質（Quality of Life, QOL）の調査について

上島 弘嗣（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学）

岡村 智教（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学）

角野 文彦（滋賀県東近江保健所）

早川 岳人（島根大学環境保健医学講座公衆衛生学）

喜多 義邦（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学）

研究の目的

高齢になっても健康で自立した生活を送りたいというのが多くの国民の願いである。そのため健康寿命の延伸という考え方が取り入れられており、平成 18 年度からは介護予防事業、地域支援事業として介護保険制度の一翼を担っている。しかし要介護状態またはその前段階である虚弱な状態になってからリハビリテーションや筋力トレーニングをするだけではなく、自立状態と考えられる地域一般集団において、将来の健康寿命の阻害要因を明らかにして適切な対策を立てることが必要である。本邦を代表するコホート研究である（the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable disease and its trends in the aged）は、それぞれ全国の約 300 地区から無作為抽出された厚生労働省の第 3 次（1980 年）、第 4 次（1990 年）の循環器疾患基礎調査対象者 1 万人（1980）および 8,000 人（1990）の追跡調査であり、95%以上の高い追跡率でそれぞれの死因と調査時の健診所見、生活習慣との関連を明らかにしており数多くの研究成果が公表されている。さらに 1994 年の NIPPON DATA 研究の立ち上げの時から、ほぼ 5 年間隔でそれぞれの調査時点で 65 歳以上に達した者を対象として日常生活動作能力（Activities of Daily Living, ADL）と生活の質（Quality of Life, QOL）の調査を同時に実施し、本邦の ADL 低下要因や一般集団にその出現率を明らかにしてきた。

本研究は、NIPPON DATA 研究の追跡調査の信頼性を高め統計学的な検出力を増すために死亡と ADL・QOL 調査の追跡期間の延長することを目的として企画された。また過去の NIPPON DATA 研究の成果を分析し、論文公表していくことも大きな課題である。特に 1990 年の循環器疾患基礎調査受検者の追跡期間（NIPPON DATA90）は 10 年に過ぎず、死亡者数が少なく細かい解析を行うのは困難であった。なお NIPPON DATA90 には NIPPON DATA80 がない HDL コレステロールやトリグリセリド、ヘモグロビン A1c などの検査をベースライン時に実施しており、現在、注目されているメタボリック・シンδροームを含めた新たな解析を行うことが可能である。昨年度は、対象者の居住市町村に住民票請求を行い調査から 15 年後の生死、死亡年月日、転出年月日、現住所の確認を行った。本年度は引き続き生存が確認され住所が明らかとなった 65 歳以上の者を対象として ADL、QOL の調査を実施した。

調査方法

循環器疾患基礎調査は、調査時点の循環器疾患の危険因子の状況の基礎資料を横断調査として提供するものであるが、糖尿病などの危険因子と循環器疾患死亡の因果関係の確定のためには追跡調査が不可欠である。われわれは、我が国で初めて、厚生省循環器疾患基礎調査の追跡調査を実施し、1980年（昭和55年）の調査対象者約1万人の死因に関する調査を1994年に実施した。また、1994年の時点で65歳以上の高齢者に対して、全国の保健所を通じて基本的日常生活動作（ADL）の調査も実施し、高齢者の活動能力という観点からの検討も行った。この調査の追跡率は91.4%、ADL調査の実施率は85%であった（NIPPON DATA80）。この成果を受けて、引き続き1990年（平成2年）度厚生省循環器疾患基礎調査の対象者約8000人の5年後の追跡調査を実施した（NIPPON DATA90）。この研究では65歳以上の生存者に対して基本的ADLに加えて、手段的（Instrumental）ADLと主観的QOL調査を実施した。引き続き1999年から2001年にかけて、これら二つのコホートの追跡期間を5年間延長し、それぞれ19年後と10年後の生死と、その時点での65歳以上の対象者にADL、QOLの調査を行った。さらに2004年にはNIPPON DATA80対象者の在籍状況（生死等）について24年目の調査が行われ、19年目の在籍者のうち99%の調査が可能であった。現状ではNIPPON DATA80に関しては既に十分な追跡人年を有している。またNIPPON DATA90についても総死亡については15年目の状況が昨年度の調査で明らかとなった。

本年度は、昨年在籍（生存かつ1990年当時の住所に居住）が確認された2006年5月15日時点での65歳以上の生存者のADL、QOL調査を全国の保健所を通じて実施した。調査内容は2000年と同じ簡易なADLとQOLの内容とした。

調査の経過と手順

調査は後段の別紙資料に示された帳票等を関係諸機関に送付して、その都度、問い合わせのあった疑義に電話等で回答しながら行った。本研究に係わるADL・QOL調査は、過去4回（NIPPON DATA80で1994年と1999年、NIPPON DATA90で1995年と2000年に実施）の実績を踏まえ、原調査を実施した全国の保健所（合併された場合は旧管轄を引き継いだ保健所）を通じて実施することとしたため、まず平成18年5月31日、東京の日本公衆衛生協会で開催された全国保健所長会理事会に主任研究者の上島弘嗣、分担研究者の岡村智教、研究協力者の中村幸志の3名が出席し、本研究の主旨と調査内容について協力依頼を行いその了承を得た。その結果を踏まえて全国保健所長会会長で分担研究者でもある滋賀県東近江保健所長の角野所長が全国の保健所宛に本研究への協力依頼文を作成した。

今年度のADL調査の対象者は以下の通りである。まず下表のように過去4回在籍調査を実施し（住民基本台帳の請求による）、「在籍者」を下記のように定義した。

1990 年 初回調査	1995 年 在籍者	2000 年 在籍者	2005 年 在籍者
----------------	---------------	---------------	---------------

すなわち 1) 1995 年の追跡は、1990 年と同一住所であった者を在籍者、2) 2000 年の追跡は、1995 年と同一住所であった者を在籍者、3) 2005 年の追跡は、2000 年と同一住所であった者を在籍者、としたため、1995 年、2000 年、2005 年の追跡でいずれも在籍者とされ平成 18 年 5 月 15 日現在で 65 歳以上の者を ADL、QOL 調査の対象者とした。なお調査の基準は住民基本台帳としたので、簡潔に述べると 1990 年の循環器疾患基礎調査から継続して同一市町村に居住している 65 歳以上の者が調査対象者となる。なお最近 5 年間に特有の注意事項として、市町村合併等で住所表示が変わった者が多数存在することであり、昨年度の追跡後のデータ入力の際に、「在籍住所変更あり」というフラグをたてて新住所を入力した。その結果、今回の ADL・QOL 調査の対象者は計 2,618 名となった。そして対象者名簿の作成に際し以下のような情報を追加した。なお 2005 年の追跡時に住所表示変更があった者は 353 名であった。

項 目	備 考
個人番号	
性別	1 : 男性 2 : 女性
性別 2	男性 or 女性 (テキスト表示)
在籍住所	2005 年追跡時の住所
年齢 2006 年時	「2006/05/15」現在の年齢 (生年月日から計算)
生年月日	西暦表示
追跡結果 1995 年	1995 年追跡時、「1 : 在籍」
追跡結果 2000 年	2000 年追跡時、「1 : 在籍」
追跡結果 2005 年	2005 年追跡時、在籍者で「1 : 住所変更あり 2 : 住所変更なし」
都道府県番号	2005 年追跡時、住所表示変更があった者の都道府県番号
市町村番号	2005 年追跡時、住所表示変更があった者の市町村番号
過去の調査歴	2000 年に調査を実施したか否か

このような流れで対象者の選定を実施し、まず平成 18 年 7 月 10 日付けで関連する全国の保健所 213 ヶ所に対して「1990 年度循環器疾患基礎調査追跡調査実施のお願い」を主旨として、保健所長会長からの依頼文、調査の概略とともに送付し、調査の諾否について 7 月末までに返答をもらうように要望した。未返事保健所の督促や問い合わせへの対応を経て、承諾が得られた保健所から順次、

1. 「厚生労働科学研究 NIPPON DATA における ADL・生活の質調査」実施要領 (マニュアル)
2. 1990 年度循環器疾患基礎調査受診者リスト
3. ADL・生活の質調査票 (対象者の人数分、住所、氏名印刷済み)、5 年前に同じ

調査を受諾した人は緑色、今回が初めての人は黄色の用紙

4. 調査対象者へのお願い文
5. 保健所から大学への返信用封筒：着払いの簡易書留
6. 受領確認はがき

を送付した。なお時代背景を受けて個人情報保護法との関連についての問い合わせが非常に多かった。8月初旬までに承諾が得られた保健所については9月末日までに調査が完了するように依頼した。本研究では原則として面接調査であるが、電話調査も可とし、何らからの方法で本人確認が可能な場合は郵送調査も可とした。

過去の調査では保健所の職員（主に保健師）による面談調査が主であったが、保健所の統廃合による管轄エリアの拡大、職員数の削減による人手不足などで、せっかく調査を受諾したにもかかわらず日常業務と平行しての調査の実施が極めて困難な保健所が多くあることが予想された。したがって今回は初めて面接調査で別途保健所職員以外の調査員を雇用することを可能とした（雇い主は研究班長として謝金を払い、保健所のほうで現地での調査実務に相応しい方を紹介していただく形式とした）。なお保健所からの問い合わせには中央事務局（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学）で適宜対応した。

その結果（平成18年3月1日現在）、対象となる保健所213ヶ所（対象者2618名）のうち、調査を拒否した保健所が19（239名）、調査の可否について保留中の保健所2（31名）、未返事保健所15（107名）である。承諾は得られたものの政令市保健所等で市の個人情報保護委員会の承認を待っていて調査開始が遅れた所等もあり、現在もなお調査票の回収中が続いている。なお調査拒否の理由としては、介護保険で高齢者の機能評価をしている現状で別途この調査を行う意義を感じない、調査を行う人手がない、市町村が協力して動いてくれない、前回は都道府県の保健所であったが現在は市の保健所なので協力を継続する義務はない、などであった。また一市一保健所となった政令指定都市については、初めから保健所が調査を行うことが困難と考えられたため、旧保健所（現在はほとんどが保健福祉センター等になっている）に協力を呼びかけたが一部を除いて反応がなかった。ただし都道府県や政令市単位でまるごと拒否したところはなく、保健所の設置場所等の固有の状況による調査拒否や未返事も多いと推測された。今後の本研究の継続状況にもよるが、未返事保健所や一部の拒否保健所に対しては、4月以降、保健所長や担当職員などの人事異動が済んだ段階で再度依頼をすることを予定している。

保健所によっては所長自らが対象者への手紙を追加で作成して調査に協力してくれたところもあり、昨今の個人情報等に過敏な社会情勢を考えると全体としては比較的順調に調査が実施できたと考えられる。ただし協力をしていただいた保健所には関係諸機関との調整等多大な労力をかけており、研究成果をどう還元していくかという点が問われている。上記のような理由で調査の実施が今までと異なり大きく年度末まで

ずれこんだため、調査内容の集計は現在、進行中の状態である。報告書に間に合わなかった分はニュースレターやホームページ掲載等の形で保健所、調査対象者に還元していく必要があると考える。

なお NIPPON DATA 研究は今後も継続していく予定であるが、平成 18 年 10 月に住民基本台帳法が改正された。今まで原則公開だったものが非公開になるが、個人情報保護法と同じく「学術研究」の場合は基本台帳法閲覧可能とすることが首長の判断で可能となっている。したがって市町村等の理解を得るためにも研究成果をわかりやすい形で示し、公衆衛生行政等に反映させていく必要があると思われる。そのような流れの中で、現在の健診所見等から 10 年以内の循環器疾患や脳卒中、心筋梗塞による死亡確率を予測するチャート（NIPPON DATA80 Research Group, Circ J 2006）が出たことは画期的である。今後は英文で公表された内容を一般で使いやすい形に変更していく必要があり、それが研究班の使命でもある。

なお本研究のもう一つの目的として、NIPPON DATA80 の 20～24 年目、NPPON DATA90 の 11～15 年目の死因を厚生労働省の人口動態統計から入手し、循環器疾患の危険因子と死因（循環器疾患、がん、脳卒中、心筋梗塞等）の関連を検討することがあった。既に NIPPON DATA80 の 19 年追跡、NPPON DATA90 の 10 年追跡は、日本人を代表する集団のコホートとして、日本動脈硬化学会や日本高血圧学会のガイドラインに引用されている。昨年からは厚生労働省を経由して総務省へ人口動態統計の目的外申請を行っているが、いまだに許可を得ることができていない。人口動態統計データが入手でき次第、NIPPON DATA80 の 24 年追跡、NPPON DATA90 の 15 年追跡の解析が可能になり、更なる知見が得られると考えられる。

終わりに

NIPPON DATA は、1) 地域的な偏りがなく、2) ベースライン調査にあたる循環器疾患基礎調査（1980 年、1990 年）の受診率は総人口を分母として 75%以上(通常の基本健康診査の受診率は分母から勤務者を除いており過大に算出されている)、3) 生死に関する追跡率は 90%以上、4) ADL と QOL 調査の追跡率も 85%以上、5) すべての対象者が血圧やコレステロールなどの検査所見を実測値で持っている、という点で非常に貴重なコホート研究である。今後、追跡期間の延長等を通じて本邦の早世の予防や健康寿命の延伸に関するエビデンス構築のために有益な情報を提供し得るものと期待される。

平成18年 5 月 12 日

全国保健所長会 会長
滋賀県東近江保健所所長
角野 文彦 先生

時下、貴職におかれては益々ご清祥のことと存じます。

さて、この度、平成18年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）において、「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に影響を与える要因の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」が実施されることとなりました。

この研究は厚生労働省（旧厚生省）の事業として10年間隔で保健所が実施しております「循環器疾患基礎調査」受診者の追跡研究です。本研究では現在生存されている方の日常生活動作（ADL）、生活の質（QOL）の調査を保健所に実施していただきたいと考えております。平成12年度にも同様の調査を同じ地域で実施し、その際も当該地区を管轄されていた保健所にご協力をいただきました。つきましては5月30日に開催される「全国保健所長会理事会」において、本研究の主旨説明と研究協力への依頼を主任研究者（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 上島弘嗣教授）のほうからさせていただければ幸いです。理事会への出席等よろしくお取りはからいいただければ幸いです。どうかよろしくお願い申し上げます。

滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学
教授 上島 弘嗣

全国保健所長会理事会 資料

厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析」に関する調査協力をお願い

主任研究者（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 教授 上島 弘嗣）

（背景）

この度、平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析」の研究助成の交付が内定いたしました。この研究事業は前年度に引き続き循環器疾患基礎調査受検者の追跡調査の一環として実施いたします。

この研究は、1990 年（平成 2 年）循環器疾患基礎調査受診者のうち、1995 年（5 年後）、2000 年（10 年後）、2005 年（15 年後）の追跡（昨年度実施、在籍状況は住民票請求で確認）において在籍・生存が確認された方を対象に日常生活動作（ADL）、生活の質（QOL）に関する調査を実施するものです。

ADL、QOL の調査は、在籍調査の結果を踏まえて、現在も「1990 年の調査時と同一の地区に居住している」ことが明らかになった対象者のうち、現在 65 歳以上の方に対して実施することを予定しております。この度、対象者の居住市町村を管轄しておられる保健所の先生方に、是非、この ADL・QOL 調査をお願いしたいと考えております。なお 1990 年循環器疾患基礎調査受診者の方を対象とする ADL・QOL 調査は過去 2 回実施しており、今回が 3 回目になります。前回、前々回も管轄地域の保健所を通じて同様の調査を実施していただき 85%以上の対象者の状況を把握することができました。

今まで実施してきた循環器疾患基礎調査対象者の一連の追跡調査の結果は、厚生労働省の『健康日本 21』を策定する際の基礎資料として用いられました。また、本調査は NIPPON DATA（the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable disease and its trends in the aged）と名付けられ、世界一の長寿国である日本人の代表集団の疫学調査として国際的に注目されています。

（ADL・QOL 調査の目的と意義）

- ・循環器疾患基礎調査対象者は、全国から無作為に抽出した集団であり国民全体の代表集団とみなすことができます。
- ・今後ますます高齢化を迎える本邦において、地域に生活している 65 歳以上の方の ADL、QOL の現状を明らかにし、その阻害要因を究明できます。

- ・2000年のADL調査で要介護だった方や自立していた方のその後の変化をみることができます。これにより地域における要介護者の発生率や自立状態への回復率が明らかになり、介護保険や介護予防の必要サービス量を推計する際の基礎資料とすることが可能です（別添資料：厚生指標 2004; 51 参照）。

（調査内容）A4用紙で1枚（別添資料参照）

- ・基本的ADL 6項目（食事、排泄、着替え、入浴、屋内移動、屋外歩行）
- ・老研式活動能力指標 13項目（東京都老人総合研究所開発）
- ・QOL 3項目（生きがい感、幸福感、満足感）
- ・脳卒中、心筋梗塞、下肢骨折の既往歴

（タイムスケジュール案）

2005年8～9月	転出・死亡の追跡調査実施（市町村へ在籍状況の確認）
2006年5月	ADL・QOL調査対象者の選定 全国保健所長会理事会での説明と依頼
2006年6月	対象保健所へのお願いと承諾をいただく（～6月末日） ADL・QOL調査実施（～8月末日） 全国300地区で合計約3000人対象予定

（お願いしたいこと）

対象者の居住地区を現在管轄されている保健所に対して、調査の依頼文をお送りいたします。ご承諾を頂いた保健所に対して、対象者一覧と調査票を送付いたします。一つの保健所で平均10人ほどの対象者がおられると予想しています。調査方法は原則、訪問面接調査ですが、やむを得ない場合は電話や郵送による調査でも構いません。

（保健所に調査をお願いする理由）

ご存知の通り厚生労働省（旧厚生省）の循環器疾患基礎調査は、国が無作為に抽出した数百の地区を対象として10年に1度実施されており、調査は当該地区を管轄する保健所が担当しておられます。そのため実際の面接調査は、原調査を担当された保健所で行っていただくのがもっとも住民の方々の理解を得られやすいと考えております。また地域に密着しかつ公衆衛生の専門性も高いという保健所の独自性が、本研究の実施に不可欠であると考えております。実際に前回（2000年）のADL、QOLの調査時には、228の保健所に調査のお願いをし、207の保健所から調査協力を頂きました（政令市で保健センター等に移行した保健所を含む）

（予測される業務量）

保健師等の専門職の方に、調査対象者に対する連絡と調査の実施をお願いしたいと考えております。保健所によって対象者の人数が異なっている場合や、保健所の再編等で管轄

範囲が広がっている場合など、ご負担をおかけすることもあるかと思いますが、基本的には数人～十数人の人にA4で1枚程度の問診調査の実施をお願いいたします。どうかよろしくご配慮のほど申しあげます。なお、本調査にかかる交通費等はお支払いすることが可能です。

(その他)

この調査は強制ではありませんので、対象者が拒否された場合は調査を実施する必要はありません。今回の調査対象者のうち70歳以上の方は5年前に調査に協力していただいた人です(65～69歳の方は今回が初めての調査になります)。なお本研究は、滋賀医科大学の倫理委員会で審査を受けてその承認を得ていることを申し添えておきます。

本日の理事会で承認が得られましたら全国保健所長会の会長名で各保健所への調査協力依頼を出していただければ幸いです。どうかよろしくご配慮のほどお願い致します。

平成 18 年度厚生労働科学研究補助金長寿科学総合研究事業「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析」に関する保健所への調査協力依頼について

標記の件について「全国保健所長会理事会」に出席して、調査内容を説明し協力を依頼した。

日時	平成 18 年 5 月 31 日 16 時 30 分～16 時 50 分
場所	日本公衆衛生協会 3 階会議室
説明者	滋賀医科大学社会医学講座（福祉保健医学） 上島 弘嗣教授、岡村 智教助教授、中村 幸志助手

1. 研究班事務局より説明と依頼

NIPPON DATA90 は第 4 次循環器疾患基礎調査（1990 年）をベースラインにした追跡調査であり、日本人における死亡や ADL, QOL 低下の要因を検討している。1980 年の第 3 次循環器疾患基礎調査をベースラインとした NIPPON DATA80 とともに 5 年ごとに調査を実施してきた。NIPPON DATA から得られた結果は既に「健康日本 21」など国の施策に活用されているが、今後も介護予防施策等の立案などに際して重要な資料となるであろう。循環器疾患基礎調査は調査選定地区を管轄する保健所が調査を担当することによって行われているが、その追跡調査である ADL, QOL 調査は原調査を実施した保健所に担当していただくのが住民の理解も得やすいと考えている。循環器疾患基礎調査の受検者のうち、1990 年の調査時と同一の地区に居住していることが明らかな現在 65 歳以上の方々に調査協力をお願いし、同意を得られた方に対して A4 用紙 1 枚程度の調査を実施していただきたい。一保健所あたり数人～十数人の対象者を調査していただく見込みである。過去 2 回の調査も保健所に実施していただいた。

2. 保健所長会の理事の先生方からのご質問、要望など

- 1) 今後、保健所長会、保健所が調査に協力した旨を論文などに書き添えて欲しい。
- 2) 前回 ADL, QOL 調査した人に今回再調査する旨の同意取れているのか？ 将来、更に追跡調査を実施する予定であれば、今回の調査において次回の分も同意を取れば次の調査が実施しやすいと思われる。
- 3) 国立がんセンターのコホートなどで実施しているように調査に協力していただいた住民の方に研究成果を還元してはどうか？

3. 研究班事務局からの上記の質問、要望などに対する回答

- 1) 参考資料として配布した論文に謝辞が入っていないのは大学側の過失であり深くお詫びしたい。基本的には謝辞に入れる方針であるが徹底されていないので、今後、保健所長会（保

健所) が協力して実施できた旨を論文に記載するように注意する。

- 2) 調査対象者は 1990 年から同一場所に居住し続けている人である。70 歳以上の人は 5 年前に保健所による同様の調査を受けている人であり、前回、拒否した人は対象者から除外している。70 歳未満の人は初めての調査となるので、以前同意が得られて調査した人と今回初めて調査する人は調査票の紙の色を変えて調査者の識別がつきやすいようにしている。また昨秋に各居住市町村に住民票請求を行い死亡者と転出者を把握し、今回の対象者からは除外している。拒否される人については無理に調査をしていただく必要はない。5 年後に再度調査するかどうかは現時点では不明であるが、どういう周知法がいいのかはまた検討させていただきたい。
- 3) 解析結果のニュースレターのような形で調査に協力していただいた住民の方へ成果を還元する方法を研究班の仕事として取り組みたい。

今後、各保健所からの質問、要望などについては、岡村助教授、中村助手、大原（事務）が担当させていただくのでよろしくお願いしたい。

最後に、角野文彦保健所長会々長から、厚生労働科学研究長寿科学総合研究事業で最も評価が高かった研究であること、今までの保健所の協力で実施してきた研究であること等補足があり、各理事に調査協力についての確認がなされた。

(文責 岡村智教)

先生

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に
影響を与える要因の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」
主任研究者 上島 弘嗣

1990年度循環器疾患基礎調査追跡調査実施のお願い

前略

この度、厚生労働省の平成18年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)により、
「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に影響を与える要因
の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」を行うことになりました。

この研究は、1990年(平成2年)の循環器疾患基礎調査受診者を追跡し、長期的な日常生活動作
(ADL)、生活の質(QOL)の推移を明らかにすることを目的としています。

今回は15年後の調査を予定しており、調査対象者は、現在も「1990年の調査時と同一の地区に居
住している」ことが明らかになった人のうち、現在65歳以上の方です。この度、対象者の居住市町村を
管轄しておられる保健所に、是非、このADL・QOL調査をお願いしたいと考えております。なおこれら
の方を対象とするADL・QOL調査は過去2回実施しており(1995年と2000年)、今回が3回目となり
ます。前回、前々回も管轄地域の保健所を通じて同様の調査を実施していただき85%以上の対象者
の状況を明らかにすることができました。

この調査は、厚生省(現厚生労働省)が保健所を通じて行った循環器疾患基礎調査の追跡事業で
あり、去る5月30日に開催されました「全国保健所長会理事会」でも調査協力の承諾(資料1)をいた
だきました。研究の主旨を資料2に、調査の概略、貴保健所の対象地区・人数を資料3にお示しします。

この調査の実施のご意向をお聞かせ願いたいと思いますので、同封いたしました返信用ハガキ(意
向書)にご回答をいただいた上、7月31日(月)までにご返送いただきますようお願い申し上げます。

ご意見、ご質問等ございましたら、以下の事務局へご連絡下さい。 草々

【問い合わせ先】

〒520-2192滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学
(事務局;大原 操、中村 幸志、岡村 智教) 電話 077-548-2191 FAX 077-543-9732

<資料 1 >

平成 18 年 6 月 5 日

各保健所長 殿

全国保健所長会
会長 角野 文彦
(滋賀県東近江保健所)

時下、貴職におかれては益々ご清祥のことと存じます。

さて、この度、平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）において、「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析」が実施されることとなりました。

この研究に関しましては、平成 12 年度にも該当地域において調査が実施され、その時に貴保健所（もしくは統合・再編等が行われる前に該当地域を管轄されていた保健所）にご協力をいただいたところです。去る 5 月 30 日に開催されました「全国保健所長会理事会」で、主任研究者（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 上島弘嗣教授）から本年度の調査協力の依頼と説明があり、了承を致しました。つきましては、同研究の実施に関して、主任研究者より貴職所管の保健所に対して調査の協力依頼があった場合には、ご配慮の上ご協力をいただきますようお願い申し上げます。

〈資料 2〉

「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析」主旨

1. この研究の成果は『健康日本 21』の基礎資料に用いられています

本研究は約 15 年間にわたって実施されている 1990 年循環器疾患基礎調査の対象者を母集団としたコホート研究であり、今まで生死については 90 パーセント以上、65 歳以上の方の ADL、QOL については 85%を超える追跡率を示しています。

この成果は、厚生労働省の『健康日本 21』を策定する際の基礎資料として用いられました。また、NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged)”と名付けられ、世界一の長寿国である日本の調査として国際的にも注目されている疫学調査であり、多くの学術論文が公表されています。今後の国民衛生の軸となる調査であり、保健所の機能が存分に発揮されてこそ成り立つ研究です。

2. 保健所に調査をお願いする理由

昨年度、今回の ADL、QOL 調査に先駆けて実施した住所確認に関する追跡調査は、各市町村に住民票の発行を依頼して調べました。これは純粋な学術研究目的として住民基本台帳法に基づいて請求したものであり、法律に触れるものではありません。またご存じのように国民栄養調査・循環器疾患基礎調査は保健所が主体となって実施しており、その追跡調査である ADL、QOL 調査を保健所に実施して頂くことが社会通念上、最も自然な流れであると考えております。対象者のプライバシーは完全に守られ、この調査により対象者に損失を生じることはありません。なお学術研究は個人情報保護法の適応外となりますが、本研究では同法を準用して対象者の個人情報を保護します。本研究は、滋賀医科大学の倫理委員会で審査されその承認を得ています。また、保健所のご協力の下で ADL、QOL 調査を行う場合、対象者が調査を拒否する権利は保証されています。なお今回の調査対象者は 65 歳以上の方ですが、70 歳以上の大部分の方は 5 年前にも保健所を通じてまったく同じ調査にご協力をいただいています。この調査は該当保健所の協力があってこそ、成り立つ研究です。

3. この調査にかかる費用は厚生科学研究費より拠出されます。必要経費等が発生した場合はお支払いすることが可能です。

本研究の意義と成果の一部について『厚生指標』に掲載いたしましたので、参考資料として同封させていただきます。

この事業の意義、重要性につきご理解頂いた上で、是非、ご協力頂きたいと存じます

<資料 3>

ADL、生活の質調査の概略

1. 「ADL、生活の質」調査の目的

- ・ 高齢化を迎えるにあたり、65 歳以上の地域に生活している方の ADL、生活の質の現状を明らかにする
- ・ 元気で長生きできる要因を明らかにする
- ・ 介護予防、健康づくりの基礎資料とする

2. 調査対象者と方法

1990 年循環器疾患基礎調査受診者のうち、当時と同じ住所に居住されていて 2006 年 5 月 15 日現在で 65 歳以上の生存者約 2,700 人（現住所、生存状況については昨年秋に住民基本台帳法に基づいて住民票請求を行って確認済みです）。また 70 歳以上のほとんどの方には 5 年前も同様の調査を実施しております。

- ・ 循環器疾患基礎調査受診者は、全国から無作為に抽出した 300 地区です。
- ・ 保健所毎に換算すると、一保健所平均 15 人程度です。
- ・ 調査対象者は、ほぼ特定の調査地区内に居住されています。
- ・ 調査項目； A 4 一枚の調査票

基本的 ADL 6 項目（食事、排泄、着替え、入浴、屋内移動、屋外歩行）

老研式活動能力指標 13 項目（東京都老人総合研究所開発）

生活の質 3 項目（生きがい感、幸福感、満足感）

既往歴 4 項目（脳卒中、心筋梗塞、大腿骨頸部骨折、下肢骨折）

なお昨今の社会情勢に鑑み、どうやって住所等を知ったのかという質問が予想されます。その場合、1) 住所の把握は 16 年前の調査名簿に基づいていること、2) 今後このような依頼を受けたくない場合は対象者名簿から削除するのでその旨申し出て欲しいこと（保健所で記録して大学へ連絡いただければそのように手配します）、をご説明いただければ幸いです。

3. 調査期間

2006 年 9 月末頃までを予定しています。

4. 調査終了後の結果の公表

この「ADL・生活の質」調査に先立ち、対象者の生死の確認を昨年 9 月～10 月にかけて実施しています。その研究も含めて、報告書を公表いたします。

ご意見、ご質問ございましたら、事務局へご連絡下さい。

1990年循環器疾患基礎調査個人情報

調査対象者氏名

平成18年年齢

歳

2006年

BIRTHDAY

住所

以下の質問に回答願います（数字に○をつけてください）

ADL調査・可否	1.可 2.拒否 3.不明 4.不可	調査年月日	平成	年	月	日
調査形態	1.訪問調査 2.電話調査 3.その他（ ）					
家族構成	1.独居 2.高齢者夫婦 3.二世代同居 4.三世代同居 5.その他					
回答者	1.本人 2.その他（ ）					

1.食事

1.自立 2.半介助 3.全介助

2.排泄

1.自立 2.半介助 3.全介助

3.着替え

1.自立 2.半介助 3.全介助

4.入浴

1.自立 2.半介助 3.全介助

5.屋内移動

1.自立 2.補助具 3.半介助 4.全介助

6.屋外歩行

1.自立 2.補助具 3.半介助 4.全介助

7.バスや電車を使って一人で外出できますか

1.はい 2.いいえ

8.日用品の買い物ができますか

1.はい 2.いいえ

9.自分で食事の用意ができますか

1.はい 2.いいえ

10.請求書の支払いができますか

1.はい 2.いいえ

11.銀行預金・郵便貯金のお出し入れが自分でできますか

1.はい 2.いいえ

12.年金などの書類が書けますか

1.はい 2.いいえ

13.新聞を読んでいますか

1.はい 2.いいえ

14.本や雑誌を読んでいますか

1.はい 2.いいえ

15.健康についての記事や番組に関心がありますか

1.はい 2.いいえ

16.友達の家を訪ねることがありますか

1.はい 2.いいえ

17.家族や友達の相談にのることができますか

1.はい 2.いいえ

18.病人を見舞うことができますか

1.はい 2.いいえ

19.若い人に自分から話しかけることができますか

1.はい 2.いいえ

20.現在の生活に全体としてどの程度満足していますか

1.満足 2.まあ満足 3.どちらでもない 4.やや不満 5.不満 6.不明

21.現在、あなたは幸福だと思いますか。

1.はい 2.まあまあ思う 3.どちらでもない 4.思わない 5.不明

22.「生きがい」や「生活のはり」「いきいきと生きているな」と感じる時がありますか

1.ある 2.ときどき 3.ない 4.不明

23.既往歴

脳卒中既往

1.有り(昭和・平成 年 月) 2.なし

心筋梗塞既往

1.有り(昭和・平成 年 月) 2.なし

大腿頸部骨折

1.有り(昭和・平成 年 月) 2.なし

その他の下肢骨折

1.有り(昭和・平成 年 月) 2.なし (部位:)

備考欄 調査不可理由等

先生

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に
影響を与える要因の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」
主任研究者 上島 弘嗣

調査実施のお願い

前略、失礼します。この度、平成18年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に影響を与える要因の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」の実施にあたり、高齢者の「ADL・生活の質調査」にご協力して頂ける旨のご回答を頂き、有り難うございます。本調査は、全国223の保健所のご協力により、1990年度循環器疾患基礎調査の追跡調査を行うもので、高齢社会が進展する中、国民衛生の現状を把握し、今後の指針を得るための貴重な情報基盤となるものであります。多忙な業務の中、お手数をおかけいたしますが、本調査の実施につき、宜しくお取りはからいますようお願いいたします。

本状と共に下記の書類が同封されていることをご確認下さい。

1. 「厚生労働科学研究 NIPPON DATAにおけるADL・生活の質調査」実施要領
2. 1990年度循環器疾患基礎調査受診者リスト
3. ADL・生活の質調査票
対象者の人数分(住所、氏名付き)
5年前に同じ調査を実施した人は緑色、今回が初めての人は黄色の用紙。
4. 対象者への調査お願い文書(みなさまへ)
5. 返信用封筒(1枚～数枚):着払いの簡易書留となっています(郵便局へご持参ください)
6. 受領確認はがき(上記1～5が同封されていることを確認して頂いた後、ただちに、滋賀医大へ送り返していただければ幸いです)

尚、本調査についてのお問い合わせは、下記の事務局へご連絡下さい。なお本調査は原則として面接調査(やむを得ない場合は電話調査も可)でお願いしています。職員の方が面接調査をされた場合は些細ですが旅費(日当)を支払うことも可能です。なお面接調査で別途職員以外の調査員を雇用される場合は、その方への謝金等を研究費から支出することが可能です。その場合は事務手続きが必要となりますので事前に事務局までご一報ください。また郵送調査にせざるを得ない場合も事前に連絡していただければ幸いです。ご多忙のところたいへん恐縮ですがどうかよろしくお願い致します。

草々

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学社会医学講座(福祉保健医学)
事務局;大原 操、岡村 智教
電話 077-548-2191 FAX 077-543-9732

調査票が届きましたら、漏れがないかご確認の上「受領ハガキ」を滋賀医科大学へ返送下さい。

「厚生労働科学研究 NIPPON DATAにおけるADL・生活の質調査」実施要領

【1】調査対象・調査内容

この調査は、平成2年（1990年）循環器疾患基礎調査受診者のうち、15年後の平成17年9月（2006年）の追跡調査において生存が確認された方を対象に、今年度の日常生活動作（ADL）、生活の質（QOL）の状況について明らかにするものです。今回「ADL・生活の質調査」の対象となるのは、1990年循環器疾患基礎調査受診者のうち、当時と同じ住所に居住されていて2006年5月15日現在で65歳以上の生存者です（現住所、生存状況については昨年9月に住民基本台帳法に基づいて各市町村に住民票請求を行って確認済）。また70歳以上のほとんどの方は5年前も同様の調査を受けておられます。該当地区・対象者については別紙「1990年循環器疾患基礎調査受診者リスト」をご参照下さい。詳細は別添の調査票をご参照下さい。5年前に調査に協力していただいた方は、緑色の調査票、今回初めて調査対象となった方は黄色の調査票に住所、氏名、性別、生年月日、年齢が記載されています。

【2】調査方法

この調査は、保健所職員方の、訪問調査による本人への聞き取り調査を原則としています。やむを得ず電話での聞き取りで実施される方は調査票の調査形態にその旨をご記入下さい。郵送等で調査を行われる場合は、必ず本人が記載されたことを電話等で確認いただければ幸いです。また統廃合に伴う保健所の人手不足等で市町村やアルバイトの方に調査を委託されても構いません。その場合、公務員の方には旅費に相当する日当（同一市町村の場合850円）を、アルバイトの方には謝金（職種により1日6,600円～7,800円）を支払うことが可能です。アルバイトの方を雇用される場合は、履歴書等の書式が必要になりますのでまず事務局まで連絡ください。また個人情報の守秘に関する誓約書をいただきます（様式は送付します）。なおアルバイトの調査員としては、看護師、保健師の資格を持つ方を雇用されたほうが、調査内容に関する専門知識があること、免許の特性上、守秘義務が付帯されていることなどからより望ましいと考えています（その場合も誓約書は提出していただきます）。また調査時の疑問点やトラブルなどアルバイトの方からの問い合わせはまず保健所のほうで対応いただければ幸いです。その上でさらに疑問な点や問題点等がありましたら改めて保健所から大学までお問い合わせください。

調査期間は、平成18年9月30日（土）までをお願い致します。これより遅くなりそのような場合は【4】の事務局にご連絡ください。

【3】調査票の記入方法

1) 個人情報

対象者の氏名、生年月日、年齢、性別、住所が書き入れています。記載内容に間違いがあれば赤ペンで訂正して下さい。尚、個人番号は事務局で便宜上付けた通し番号です。5年前に調査に協力していただいた方は緑色の調査票、今回初めて調査対象となった方は黄色の調査票に記載されています。

2) 調査に関する記録

1. ADL調査の可否

「ADL、生活の質調査」が出来たかどうかを、出来たら<可>を、調査を拒否されたら<拒否>、対象者の所在が不明でしたら<不明>、調査不能な場合は<不可>に○をして下さい。<不可>の場合は、調査票の一番下の欄に理由をお書き下さい。

(例) 長期入院、長期入所(苑)、現在調査地区以外にお住まい、死亡など

尚、対象者は、昨年9月に当方で当該住所に居住していることを確認しておりますが、その後、死亡された方や転出された方がおられる可能性があります。なお、死亡年月日がお分かりになるようでしたら余白にご記入下さい。

この上記の部分が一般的な「同意」を確認する部分になっています。「15年前に調査を受けた人を対象に、現在の健康状態を追跡している。現在の状況をお聞かせいただきたい。」という感じで調査に入っていただくこととなりますが、拒否された方についてはここで調査終了です。拒否しても何ら不利益は被らないことを述べて調査を終了してください。なお5年前に同じ調査を受けた人には「5年前も同じ調査を実施させていただきました」と伝えれば(本人は記憶がない場合が多いですが)、その後の調査は比較的スムーズにいきます。

2. 調査年月日

「ADL、生活の質調査」調査時の年月日を記入下さい。

3. 調査形態

この調査は、原則として訪問による本人への聞き取り調査で行います。電話による聞き取り、郵送等その他の方法による場合は、その調査方法に該当するものに○を付けてください。またその他の場合はその方法も記入下さい。アルバイトの方が調査した場合でも、訪問調査の場合は「訪問」に○をつけていただいて構いません。

4. 家族構成

現在の調査対象者の家族構成に当てはまる番号に○を付けてください。1～5の詳細

は以下の通りです。

1. 独居；本人のみで生活されている場合
2. 高齢者夫婦；対象者とその配偶者だけで生活されている場合
3. 二世帯同居；対象者、もしくはその配偶者と、その子どもと生活されている場合。対象者の孫は含みません。
4. 三世帯同居；対象者、もしくはその配偶者と、その子ども、孫と生活されている場合。対象者と孫とで生活されている場合も含めて下さい。
5. その他；上記の1～4以外の方。四世代家族以上の方も含まれます。
この場合は家族構成を具体的に記入下さい。

また家族構成について話したくない方がおられましたら5のその他に○をつけて、「回答拒否」とご記入ください。

5. 回答者

対象者本人に対しての聞き取り調査が原則ですが、やむを得ずご本人以外にお聞きの場合は、「2. その他」に○を付けた上で、回答者の続柄をお書き下さい。

3) ADL、生活の質調査項目

1～22までの質問に対して、当てはまる項目に、それぞれ一つ、○を付けて下さい。

本人以外の方にお聞きの場合は、少なくとも質問1～6は回答して下さい。

4) 既往歴の調査項目

本人以外の方が回答される場合も調査して下さい。既往が複数回ある方は、もっとも新しい時期に病気になられた日時をご記入下さい。下肢骨折については、大腿骨頸部とその他の部位について分けて回答して下さい。対象者へのたずね方は、「あなたは医師から脳卒中（心筋梗塞、下肢骨折）だと言われたことがありますか？」とお聞き下さい。

【4】事務局への返送

記入済み調査票がある程度集まった段階で、同封しました封筒にてご返送下さい。調査の都合上、ばらばらになっても構いませんので事務局へ郵送下さい。

期日（平成18年9月30日）が経過して、貴所から調査票のご返送または遅延等の連絡がない場合、こちらからお問い合わせをさせていただきますので、あらかじめご了承ください。調査票は可否に関わらず全てお返し下さい。

尚、この事業は、平成18年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）によるものであり、調査の実施については、平成18年5月30日に開催された全国保健所長会理事会でご承認を頂いたものです。本事業に関するお問い合わせは下記までお願い致します。

連絡先 ; 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

国立大学法人滋賀医科大学 社会医学講座福祉保健医学部門

電話 077-548-2191（直通） FAX 077-543-9732

担当： 大原 操、岡村 智教

備考；調査を始めるに際して、何らかの理由で調査地区、調査対象者等限定される場合は事務局までお知らせ下さい。また対象者に何らかの謝礼を出したほうが、円滑に調査できると判断された場合は、1人500円程度の物品を購入しお渡しすることが可能です。基本的には無償協力を前提としていますが、どうしても必要な場合は事務局にご相談ください。購入は事務局で行いますが、対象者への引き渡しは保健所のほうでしていただくようお願い申し上げます。

Q&A

対象者から尋ねられる可能性がある幾つかの質問に対しての回答例です。

Q1. この調査に関して個人情報保護法との関連はどうなっていますか？（どうして住所、氏名がわかったのですか？）

A1. 本調査は滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門が厚生労働省の補助金を受けて実施している学術研究です。調査対象者の名簿は16年前（1990年）の厚生省循環器疾患基礎調査の名簿に基づいています。1990年の調査は保健所が実施しており、16年前に保健所で採血や心電図検査を受けておられます。現在、この名簿（個人情報）は厳重なセキュリティのもと滋賀医科大学に保存されており、今回の調査に際して保健所は自ら実施した（もしくは再編・移管前の旧保健所が実施した）対象者のリストを大学から預かって調査を行っています。今回の調査のために作成された保健所にあるリストは調査終了と同時に破棄されます。また調査拒否された方のリストも直ちに破棄させていただきます。学術研究は、新聞報道などと同様に個人情報保護法の適応は除外されています。また研究計画は厚生労働省の認証を受けており、研究計画は滋賀医科大学の倫理委員会の承認を受けています。個人の人權には十分に配慮して調査を行います。（以上の内容を質問者の状況に合わせて適宜回答ください）

Q2. その人（調査対象者）は既に亡くなりました、または転出しました。

A2. 本事業では亡くなられた方や転出された方が調査対象とならないように、保健所に調査を依頼する前に死亡者と転出者を住民票請求で確認しています。しかしながら直

近に確認をしたのは昨年9月であり、高齢の方の場合、その間に亡くなられている方がおられる可能性があります。また転出者もおられると予想されます。その場合、調査に訪れた非礼を詫びて退去した後、調査不可理由等の部分に「死亡」または「転出」とご記入ください。

みなさまへ

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に
影響を与える要因の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」
国立大学法人滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学
主任研究者 上島 弘嗣

所長

前略、失礼します。この度、皆様がお住まいの地区を管轄されている保健所において、平成2年(1990年)に厚生省(当時)の国民栄養調査と循環器疾患基礎調査にご協力いただいた方を対象に(当時、国の調査として保健所で採血や心電図検査を受けられた方を対象としております)、その後の「日常生活に関するお尋ね」を行うことになりました。この調査は厚生労働省の補助金による学術研究として国立大学法人滋賀医科大学社会医学講座(福祉保健医学)が実施しています。なおこの調査は65歳以上の方を対象としており、1995年からほぼ5年おきに実施しています。今回が、3度目または2度目の調査になる方もおられるかと思いますが、内容は今までと同様です。

この調査はお住まいの保健所を通じて行っています。約5～10分程度の調査で1枚の質問紙に現在の心身の状況を記録させていただければと思います。なお大学等が行う学術研究は個人情報保護法の適用は除外されています。しかしながら、得られました情報の秘密保護には十分に注意を払い、上記の研究以外には一切使用いたしません。また個人名は調査後、削除し、統計処理を行います。何とぞご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

様

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命およびADL, QOL低下に
影響を与える要因の分析とNIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」
主任研究者 上島 弘嗣

1990年度循環器疾患基礎調査「ADL、生活の質調査」調査票受領書

拝啓

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）には、多大なご協力、ご貢献を賜り
まことにありがとうございます。

この度、貴保健所に調査協力をお願いしておりました調査票を確かに受け取りました。
この貴重なデータは、今後の健康づくりや循環器疾患予防、介護保険を始めとした保健医
療施策を考える上での有効な基礎資料として役立てるとともに、科学的に重要な知見とし
て活用していきたいと考えております。

なおこの研究班の報告書がまとまりましたら、貴保健所をはじめ、ご協力いただいた全
国の保健所にお配りしたいと思います。なお、前回、同様の調査を実施していただいた保
健所には、当研究班の平成12年度報告書を2001年4月にお配りしておりますので、参考にし
ていただければ幸いかと存じます。

敬具

貴保健所をお願いした調査票枚数 枚

貴保健所から返信いただいた調査票枚数 枚

【問い合わせ先】

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学
（事務局；大原 操、岡村 智教） 電話 077-548-2191 FAX 077-543-9732

放射線影響研究所疫学部	笠置文善
放射線影響研究所疫学部	児玉和紀
放射線影響研究所技術情報部	片山博昭
滋賀医大福祉保健医学	上島弘嗣

長期にわたって追跡調査するコホート研究に基づいて、特定の疾患の発症あるいは死亡に関わる要因の有意性を検討するリスク要因解析の研究が種々の集団を対象に行なわれてきた。このようなリスク要因解析から、血圧、総コレステロール、喫煙は虚血性心疾患の発症に寄与する有意で主要な危険因子であるという重要な知見が確認されてきた。しかしながら、危険因子の有意性自体は種々に論じられてはきたが、危険因子のレベルに応じた発症や死亡確率そのものを示す作業が残されている。

もし、危険因子のレベルに応じたその疾患の予後発症あるいは死亡確率を量的に図表として示すことができるならば、個人のもつリスクあるいはそのリスクの相対的位置付けが見た目で容易に把握され、予防のための生活習慣の改善策を講ずるという個人への動機付けの面で有用な道具立てとなりうる。行動変容を個人に求めようとする保健指導の場では、危険因子の有意性の議論よりも個人がもつ定量的なリスクを明示することの方が指導効果は大きいと考えられるからである。この動機付けツールが健康度評価チャートである。昭和 55 年循環器疾患基礎調査¹⁾をベースラインとして、その後の 19 年間に亘って死亡追跡調した NIPPON DATA80²⁻³⁾は、日本の代表集団を対象とした調査であり、日本人に起こっている要因と死亡との関連が適切に反映されており、日本人の証拠に基づくチャートを作成するに適した成績である。

[I]健康度評価チャートの作成方法

個人の持つリスクを量的に図表化したツールには、Framingham 研究に基づいた冠疾患スコア表⁴⁾や European task force on coronary prevention によって作成された冠リスクチャート⁵⁾があるが、これらは欧米人を対象としたチャートであり我が国にそのまま適用できるとは言い難い⁶⁾。ここに日本人に適用可能な独自のチャートを作成する必要に迫られる。

図 1 は、NIPPON DATA 研究班で作成した冠動脈疾患死亡に対する健康度評価チャートである⁷⁾。考慮した要因は、年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖、喫煙である。男性における 10 年以内の冠動脈疾患死亡確率を%表示しており、<0.5、0.5-0.99、1.0-1.99、2.0-4.99、5.0-9.99、10.0%以上の 6 区分でパターン化した。個人が持っている要因の各レベルに対応した 10 年以内の冠動脈疾患死亡%が見た目で把握でき個人のもつリスクを知る上で容易なチャートとなっている。

このようなチャートを作成する手続きを簡単に記せば、死亡とベースライン時の要因との関連付けを Cox 比例ハザードモデルで行い、推定されるモデルの回帰係数及び基準ハザードに対応する生存率を利用して、ベースライン時年齢、収縮期血圧、総コレステロール、随時血糖区分、喫煙区分、のあらゆる組み合わせで 10 年以内の死亡確率

を推定して、その推定された死亡確率の高低レベルに応じて適当に分割し色づけをするという方法である⁸⁾。

健康度評価チャートを作成する実際上は、チャートの各升目に対応する死亡確率を計算することになる。図1を例にして、例えば、70-79歳の年齢、随時血糖値200未満、喫煙者、収縮期血圧140-159、総コレステロール値200-219の升目の死亡確率を求めようとすれば、年齢75、収縮期血圧150、総コレステロール210のように要因の中間点をとって、この升目の死亡確率を計算する。

各升目に対応して計算される死亡確率をどのように分割して色付けするかは、集団内での死亡確率の散らばりや健康度評価チャートを用いる場面を念頭に入れて作成する必要がある。例えば、ハイリスクストラテジーとして健康度評価チャートを使いたいと考えている場面では、集団での要因の散らばり、ひいては、死亡確率の散らばりを考慮して、死亡確率の高いところをより細かく分割し色付したチャートを作成すれば、ハイリスク者の行動変容に意欲の湧くツールになるとも考えられる。

〔Ⅱ〕NIPPON DATA80に基づく健康度評価チャートとその活用法

1980年から19年に及ぶ死亡追跡調査であるNIPPON DATA 80に基づいて、冠動脈心疾患、脳卒中、および循環器疾患の死亡に関する健康度評価チャートを作成した。ここでは、これらの評価チャート作成の元となった対象者の背景や、作成した健康度評価チャート、およびその活用について述べる。

（1）健康度評価チャート作成のための対象者の背景

1980年の循環器基礎調査における30歳以上の10,546人の受診者のうち、NIPPON DATA80追跡調査によって、9,638人の生死が確認された。そのうち、チャート作成に必要とするベースライン時の要因に欠測値のあった28人、脳卒中や冠動脈疾患に既往のある257人を除外した9,353人（男性：4,098人、平均年齢50.3歳、女性：5,255人、平均年齢50.8歳）が本チャート作成のための解析対象者である⁷⁾。

解析対象者のベースライン時の背景要因と19年間に及ぶ追跡期間中に観測された死亡数を表1に示している。ここで血糖値の扱いであるが、1980年の循環器基礎調査時での血糖値の測定はネオカプロン銅法で行われており、ヘキシナーゼ法（真糖法）で行われる現在の測定法とは異なっている。そこで、評価チャートを現在に適用可能とするために、血糖値は、ネオカプロン銅法からヘキシナーゼ法へと換算が必要であった。その換算は、 $0.047 \times (\text{mg/dl 単位のネオカプロン銅法による血糖値}) - 0.541$ によりmmol/Lとし、更にmmol/Lからmg/dlにするために、0.05551で除して、もって、ヘキシナーゼ測定法による表示とした⁹⁾。

（2）冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患の健康度評価チャート

考慮したベースライン時の要因は、年齢、収縮期血圧、総コレステロール、随時血糖、喫煙、である。年齢（歳）は、40から80未満までの10間隔、収縮期血圧(mmHg)は、100から200未満までの20間隔、総コレステロール(mg/dl)は160から280未満までの20間隔、随時血糖(mg/dl)はヘキシナーゼ測定法に換算され200以上か未満かの

2 区分、喫煙は有と無の 2 区分に分け升目を構成した。そうして各升目に対応する 10 年以内の死亡確率%の低から高に順じた 6 分割で色付けを行った。チャートは男女別に作成している。男性における冠動脈心疾患は図 1 である。女性の冠動脈心疾患は図 2、脳卒中は図 3 と 4、循環器疾患は図 5 と 6 に示した。冠動脈心疾患や脳卒中では、死亡確率が、<0.5、0.5-0.99、1.0-2.49、2.5-4.99、5.0-9.99、10.0%以上の 6 区分で、循環器疾患では、<1.0、1.0-2.99、3.0-6.99、7.0-14.99、15.0-29.99、30.0%以上の 6 区分でパターン化されている⁷⁾。

40 歳代では、要因レベルが高くとも死亡のリスクは低いとの印象を与える表示となっているが、これは死亡リスクの高い高齢者との比較上のことである点に注意しておきたい。広い年齢層を纏めて 1 つのチャートとして表示していることからリスクの高い人が高齢者に極在するため、10 歳階級、あるいは 5 歳階級の年齢毎にチャートを作成すれば、各年齢層でもっと細かな死亡確率のパターン表示が可能となり、年齢に応じたハイリスク者の検出に有効なチャートとなるものと思われる。実はここに、健康度評価チャートをコンピュータ上へ展開する必要性の所以がある。

更に、本健康度評価チャートで注意したいことは、これらのチャートは、脳卒中や冠動脈疾患に既往歴のない人を対象に構成されているということである。既往歴のある人の死亡リスクは既往歴のない人より有意に高く、例えば、脳卒中や冠動脈疾患に既往歴のある人の循環器疾患死亡の相対リスクは約 2 倍であり、従って、本チャートで示される死亡確率の約 2 倍が既往歴のある人の死亡確率に近似的に対応することになる。

(3) 健康度評価チャートの活用法

健康度評価チャートは、個人の持っている要因の各レベルに対応して 10 年以内の死亡%が見た目で把握できるようにパターン化されており個人のリスクを知る上で容易なツールとなっている。例えば、冠動脈疾患を例にすると、ある男性が年齢 65 歳で喫煙者、収縮期血圧 170mmHg、総コレステロール 210mg/dl、随時血糖値 210mg/dl であったとすると、図 7-1 を参照にこれらの各要因のレベルに対応する升目をみると、10 年以内に 5-10%の確率で冠動脈疾患死亡が起こると予測される。現状の要因レベルではそれほどのリスクにあるということ、更に、ほかの升目と比べることによって自分の持つリスクの相対的位置が把握できることにもなる。つまり、自らのリスクの現状認識、これがこの健康度評価チャートの第一義的な利用法である。

また、この健康度評価チャートを用いれば、個人の持っている要因をどれだけ下げればどれだけのリスクが減少するのかを推測することができる。例えば、上記の個人が禁煙すれば死亡確率は 2-5%に減少するし、その上に随時血糖値が 200mg/dl 未満に下がれば死亡確率は 1-2%へと減少することがみてとれる。確かに、要因のレベルを下げればそれがそのままリスクの減少に繋がるとはいいきれないものの、少なくとも生活習慣の改善などの個人への動機付けに利用することができるものと思われる。

更に、本チャートは、要因改善の総合的な評価の物差しとして利用することもできる。つまり、個人への動機付けが成功し実際に生活習慣の改善が行われその結果いくつかの要因レベルが低下した。このとき、要因の改善を、その一つ一つのレベルとしてみるのでは

なく、要因全体の総合的な改善としてこのチャートの死亡確率でもって評価しようとするものである。生活習慣の改善のための間隔が1年あるいは2年あったとすると、年齢を固定して死亡確率を計算し、死亡確率のこれだけの变化をもたらす要因の改善だとみなすのである。更に、このことを一歩進めるならば、死亡確率の逆算から要因の改善目標の設定に利用することも可能であろう。ある地域集団で死亡確率の低下を計画するならば、その低下に見合う要因の改善を逆算から見積もることができ、それを目標設定に住民に健康増進行動を起こすという活用である。

このように健康度評価チャートは個人や集団の健康度を指し示すツールともなり、生活習慣の改善と組み合わせることによって、広く国民の健康増進に役立つものと期待される。

[Ⅲ]健康度評価チャートのコンピュータ上への展開

健康度評価チャートを実際の保健指導の場で更にインパクトのある道具立てとするためには、PC上での視覚的な展開が必要となろう。このPC上でのビジュアル化によって、生活習慣の変容目標の入力に応じた死亡確率の変化が明示され、対象者とお互いに確認しながらの保健指導が提供でき個人に行動変容を求めようとする効果の実はより一層高まると思われるからである。ここでは、生活習慣病予防対策事業の一環として、ある一地域の住民に対して実際に行っている適用例を参照しながら、健康度評価チャートのPC上へのシステム化について述べる¹⁰⁾。

(1) 健康度評価チャートのPC上での表示

健康度評価システムは、主として保健指導を担う人たちが対象ではあるが、一般的な人々から広く使用されることも考え、システムの設定においても簡便にできることを念頭において設計を行った。また、広く配布することによるソフトウェアの使用許諾のこともあり、実行形式にしたものであればソフトウェア配布のための使用料を取らない形式のソフトウェアを開発用を選んだ。本システムは、ランタイムバージョンを作成してCDに格納され、自動的にインストールされるようにセットアップ実行ファイルが組み込まれているので、WindowsOSでありさえすれば何れのPC上にも展開できる融通性を持っている。

図7はソフトウェアの起動画面である。個人が持っている要因のレベルを、右側の枠内に入力あるいは選択し、右下ボタンで表示させようとする対象疾患を選択すれば、その対象疾患の評価チャートが出現する、と共に、対象者の死亡確率%が★印にて表示される。図8は、PC上で表示される冠動脈疾患健康度評価チャートによる男性57歳の例である。各自のリスクの位置が見た目で把握できるという特徴がある。対象疾患の切り替えはボタン選択によって行うことができる。死亡確率%の6区分パターンは、5歳間隔の年齢階級に応じて色付けされており、カットポイントはその年齢階級毎の6分位値で設定されている。また、本ソフトの評価チャートは、死亡確率%の値と共に、NIPPON DATA80におけるその年齢階級での50%タイル値を基準とした相対危険度も表示される。

(2) PC上の表示の特徴

図1から図6のように広い年齢層を含めた1枚の図として表示された評価チャートでは、10歳刻みの年齢、20mmHg刻みの血圧のように大まかな升目が採用されていたが、コンピュータ上ではより細かく、年齢は5歳刻み、血圧は10mmHg刻みのように、また、同時に要因レベルのカバ-する範囲も広げより細かい升目を採用することができた。また、5歳階級の年齢毎の6分位で死亡確率を色分けすることによって、リスクの高い高齢者と比較して、低年齢層では要因レベルが高くとも死亡のリスクは低いとの、1枚の図として表示されたチャ-トでみられた印象を除くことができた。このことは、PC上への展開の利点であり、各年齢層に応じたハイリスク者の検出に有効な評価チャ-トとなっている。

(3) 現場の声

本健康度評価チャ-トを地域の保健活動に適用しようとするならば、地域の実情に合わせながらシステム化を図っていく必要がある。ここでは、生活習慣病予防対策事業の一環として、PC上で健康度評価チャ-トを利用している地域を例にして、例えば、図7のボタンにあるように全死亡の健康度評価チャ-トの必要性からそのチャ-トを追加し、随時血糖値区分は、200以上では人数が少ないことから160で分割している。全死亡の評価チャ-トを図9に示している。総コレステロールの代わりに心電図所見を要因の一つとしている。

この健康度評価チャ-トを適用して行った実際の健康指導では、対象者から自分にとっての具体的な目標を設定しやすいという声があり、各疾患に対する対象者のリスクを視覚的に訴えられることは健康指導および本人の動機付けに効果があると考えられる。

参考文献

- 1) 厚生省公衆衛生局. 昭和55年循環器疾患基礎調査報告. 東京: 日本心臓財団, 1983.
- 2) 上島弘嗣. 1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究 (NIPPON DATA). 日本循環器管理研究協議会雑誌, 1997; 31: 231-237.
- 3) 上島弘嗣, 岡山 明, 澤井廣量, 他. 厚生省循環器疾患基礎調査の追跡調査の成果とその意義-NIPPON DATA 80 および 90-. 厚生指針, 1999; 46, 7号: 17-20.
- 4) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- 5) Wood D, DeBacker G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
- 6) 児玉和紀. 健康者における心血管病リスクをいかに評価するか. *Heart View* 2002; 6: 659-667.
- 7) NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population- NIPPON DATA80-. *Circ J* 2006; 70: 1249-1255.

- 8) 笠置文善、児玉和紀、早川岳人、岡山 明、上島弘嗣. NIPPON DATA80 を用いた健康評価チャート作成：脳卒中および冠動脈疾患. 日本循環器病予防学会誌, 2005; 40: 22-27.
- 9) Iso H, Imano H, Kitamura A, et al. Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. Diabetologia 47: 2137-44; 2004.
- 10) 片山博昭、笠置文善、児玉和紀、見正美保、山中一成、横山美香、早川岳人、岡山 明、上島弘嗣、NIPPON DATA 研究班. NIPPON DATA80 に基づく健康度評価チャートの生活習慣病地域予防事業への適用. II. 健康度評価チャートを利用した住民健診・保健指導システムの構築. 第 15 回日本疫学会総会

表 1. 解析対象者におけるベースライン時の背景要因と死因

	男性	女性
人数	4, 098	5, 255
追跡人年	69, 360. 1	92, 191. 5
冠動脈心疾患死亡	67	65
脳卒中死亡	162	150
循環器疾患死亡	339	339
年齢 (歳)	50. 3±13. 1	50. 8±13. 3
収縮期血圧 (mmHg)	138. 4±20. 8	133. 9±21. 4
総コレステロール値 (mg/dl)	186. 1±32. 7	190. 8±34. 1
随時血糖値 (mg/dl) *	101. 0±32. 4	99. 6±28. 7
200 mg/dl 以上の%	1. 61	1. 16
喫煙 (%)	63. 3	8. 8

*：ヘキソキナーゼ法に換算された血糖値

男性における10年以内の冠動脈疾患死亡確率

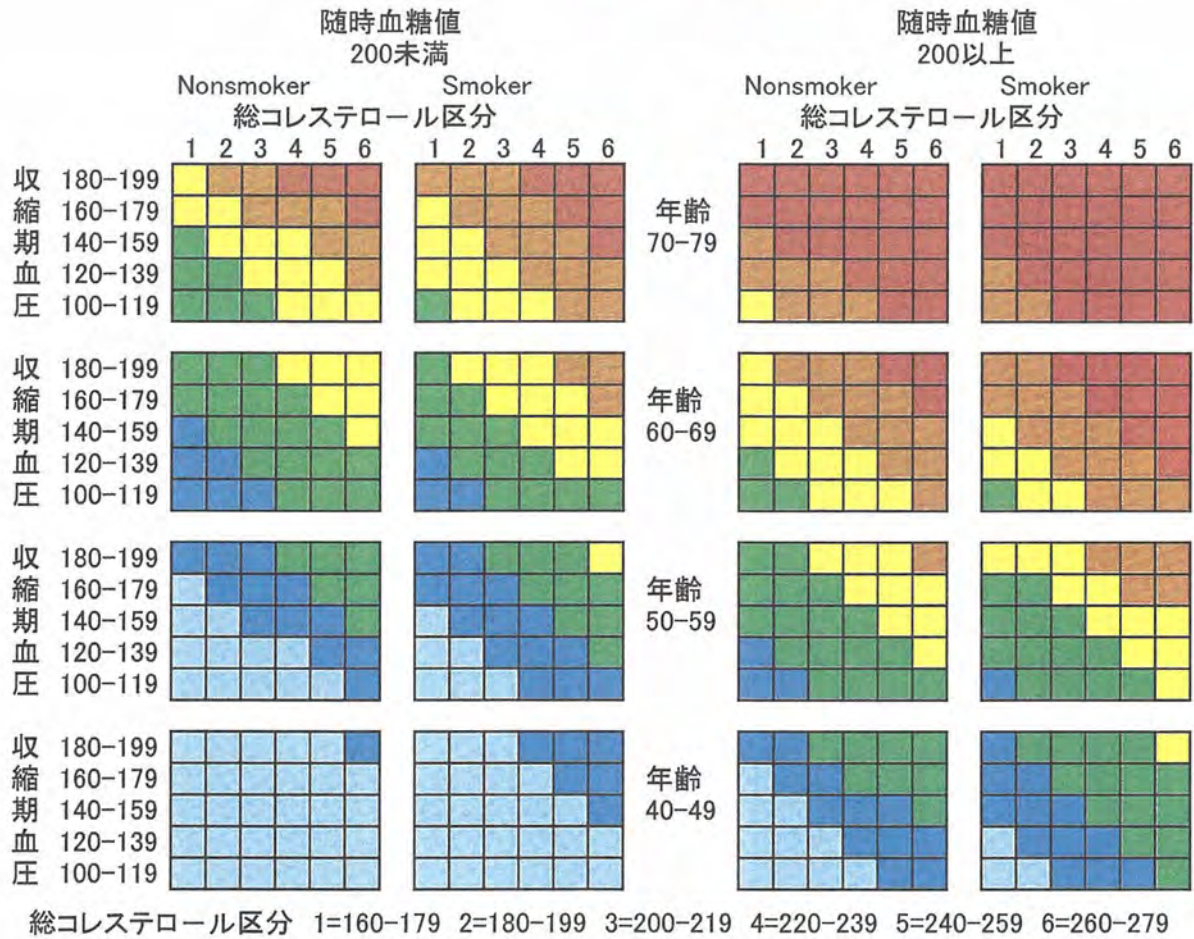
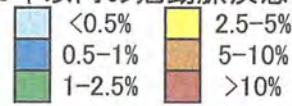


図1. 冠動脈疾患健康度評価チャートー男性ー

女性における10年以内の冠動脈疾患死亡確率

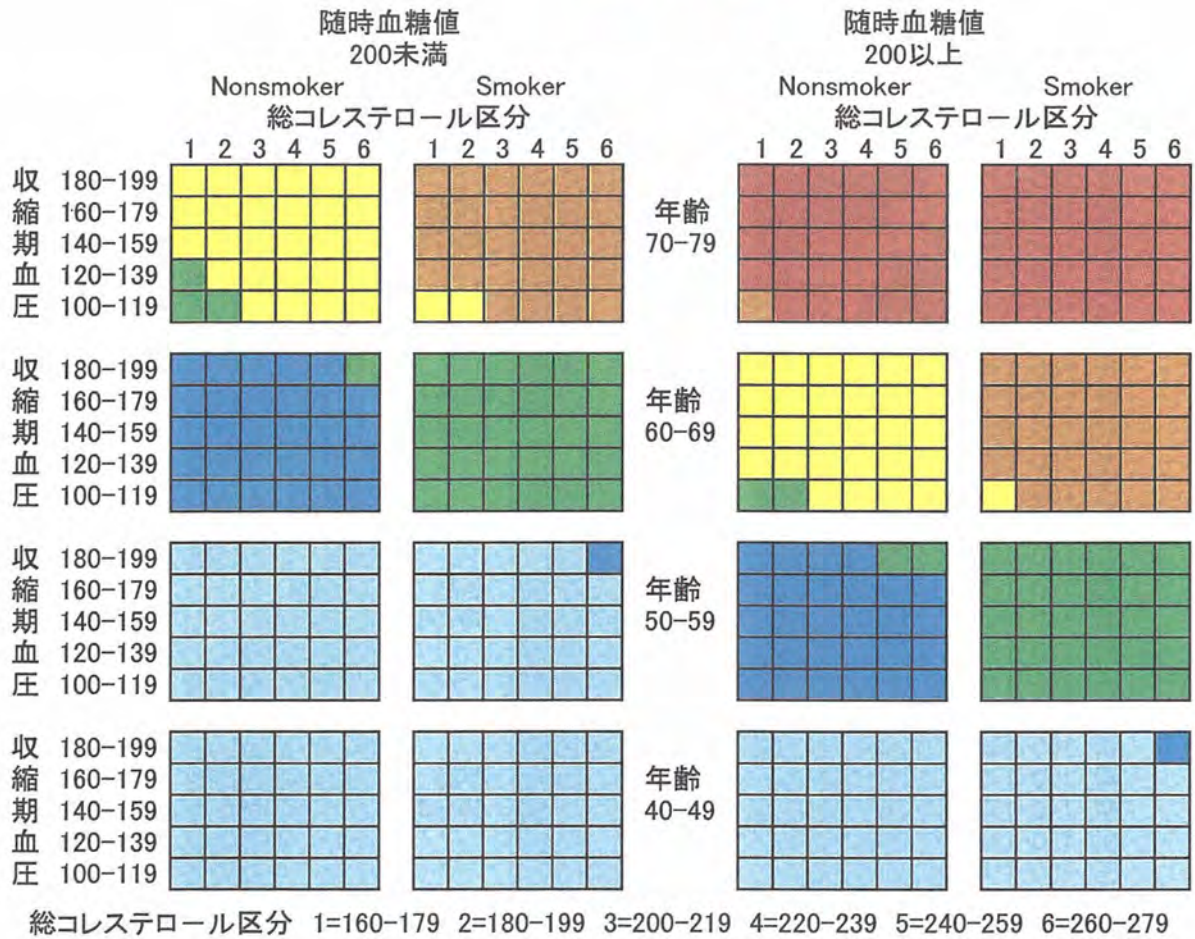
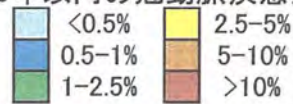


図 2. 冠動脈疾患健康度評価チャートー女性ー

男性における10年以内の脳卒中死亡確率

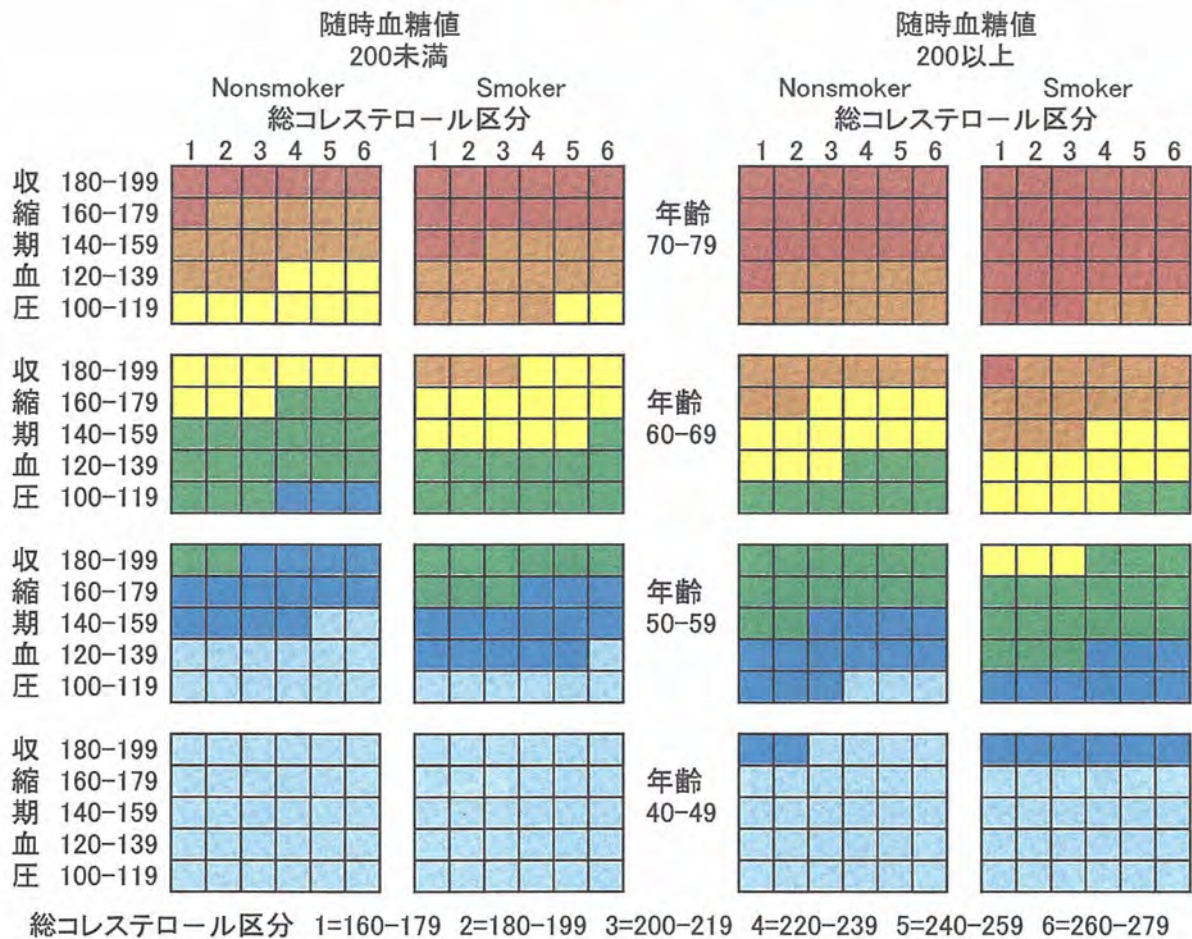
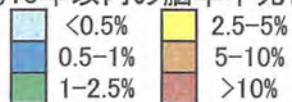


図 3. 脳卒中健康度評価チャートー男性ー

女性における10年以内の脳卒中死亡確率

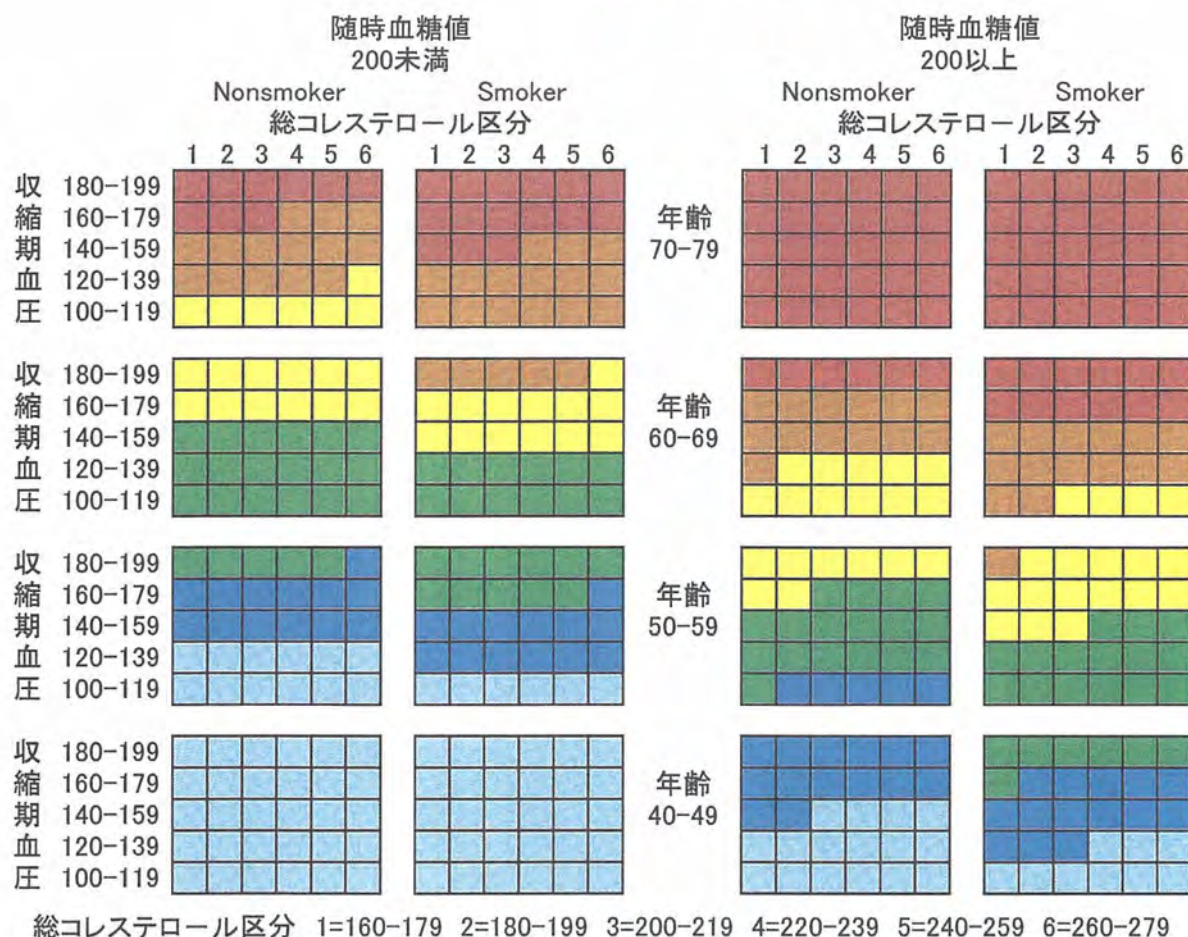
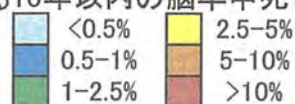


図 4. 脳卒中健康度評価チャートー女性ー

男性における10年以内の循環器疾患死亡確率

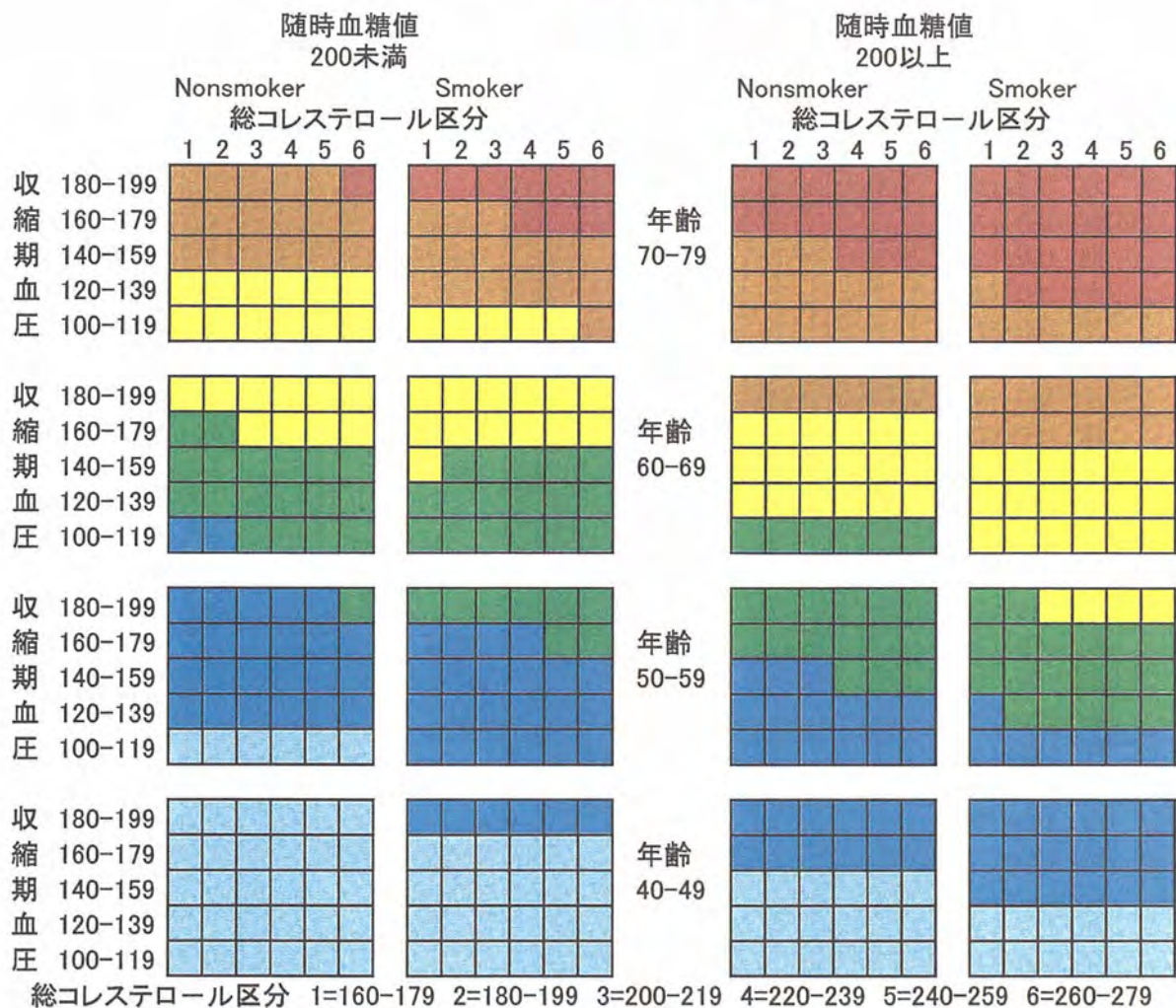
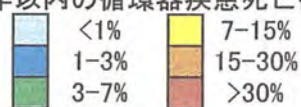


図5. 循環器疾患健康度評価チャートー男性ー

女性における10年以内の循環器疾患死亡確率

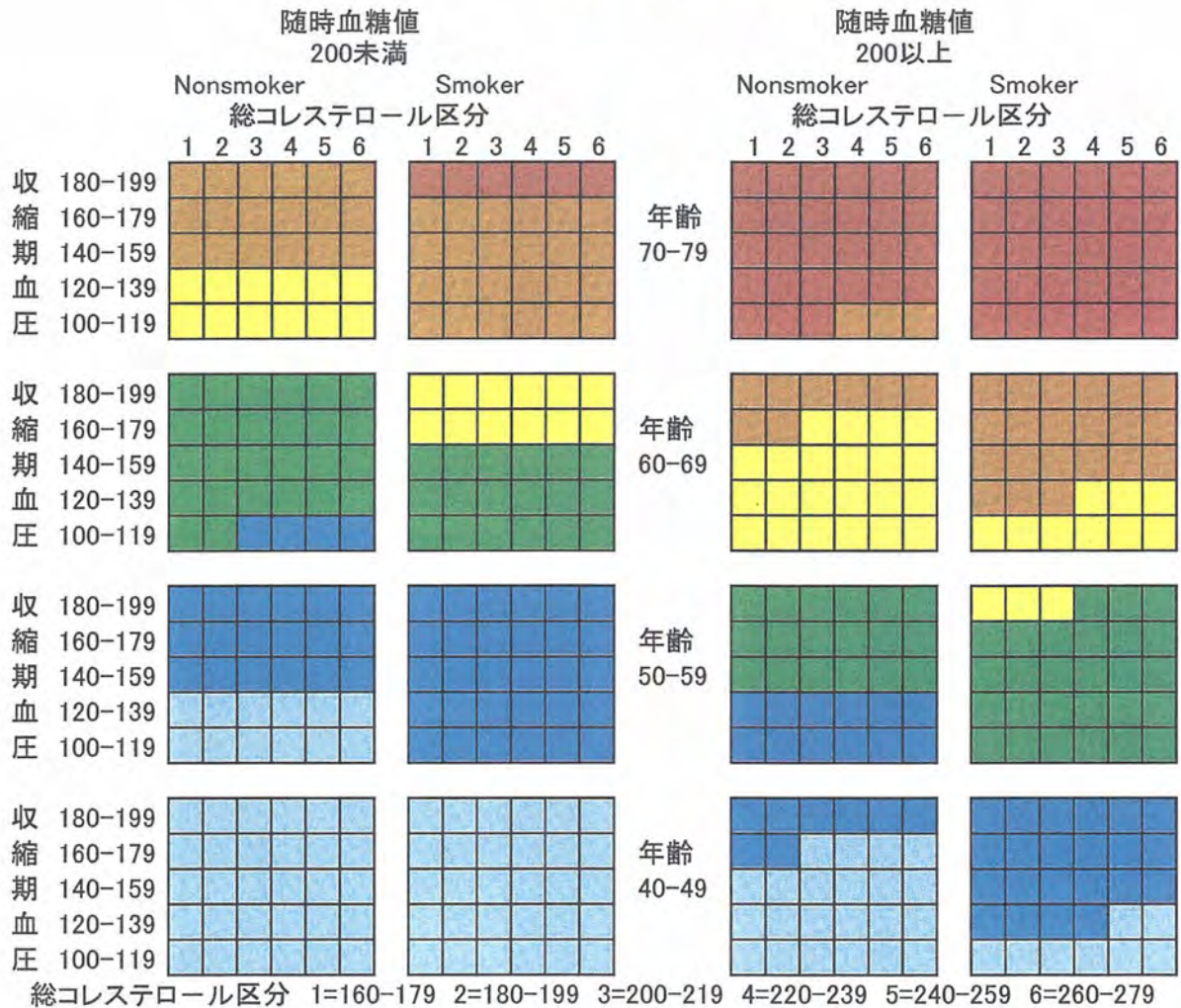
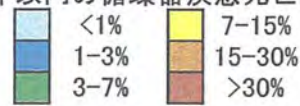


図6. 循環器疾患健康度評価チャートー女性ー



図 7. PC 上での健康度評価チャートの起動画面

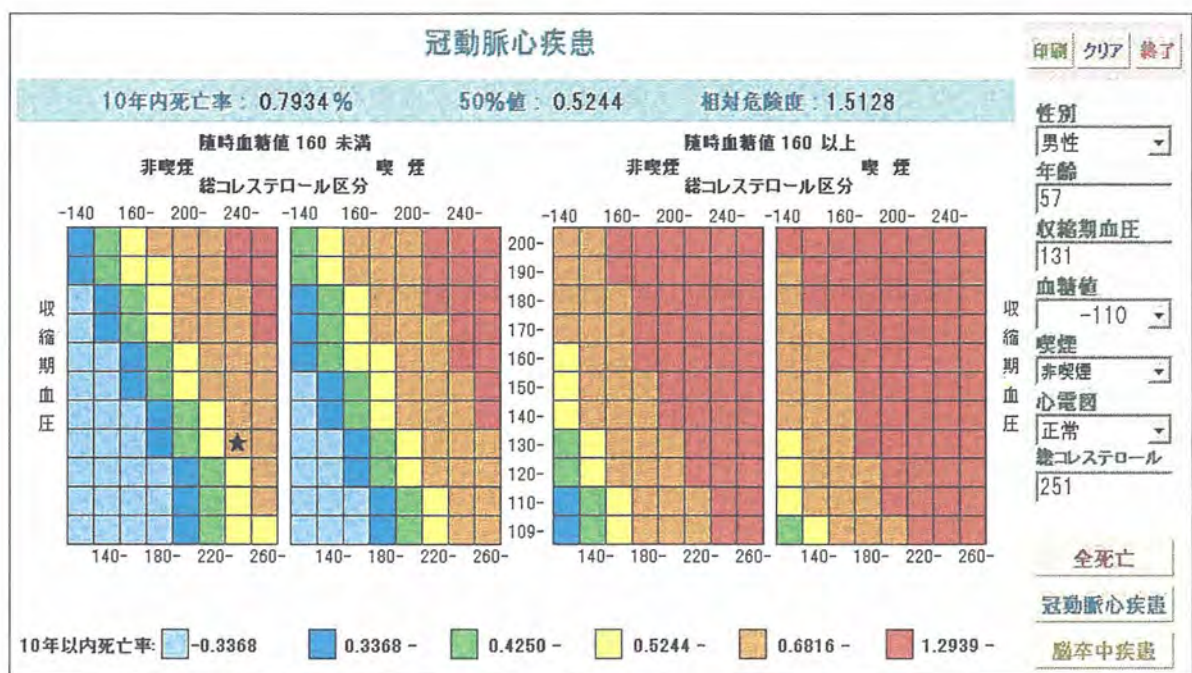


図 8. PC 上での冠動脈疾患の健康度評価チャート



図 9. PC 上での全死亡の健康度評価チャート

NIPPON DATA80 の 19 年間の追跡調査より作成した循環器疾患に対する危険度評価チャート

NIPPON DATA80 研究グループ

フラミンガム・スタディをはじめ、循環器疾患の危険因子の状態に基づき、循環器疾患への罹患危険度を評価するものが知られている。しかし、フラミンガム・スタディのスコアを用いて、国民の心筋梗塞や脳卒中発症率を予測することは、相対危険度としては可能であっても、絶対危険度としては予測することができない。そのため、わが国の疾病構造にあったものが必要であり、国民を代表する集団での健康危険度評価システムの開発が必要であった。

NIPPON DATA80 は 1980 年の循環器疾患基礎調査対象者、約 1 万人を追跡している調査であり、この 19 年間の追跡調査より、個人の循環器疾患の危険因子の状態に応じて、10 年間における心筋梗塞死亡、脳卒中死亡、全循環器疾患死亡等の確率について性別、年齢別に色分けしたチャートを作成した。ここで、10 年間の循環器疾患死亡確率の計算に用いた危険因子は、性、年齢、血圧値、血清総コレステロール値、随時採血時の血糖値、喫煙、である。

こチャートは、性別、10 歳年齢区分別に、血圧 5 群、血清総コレステロール値 6 群、喫煙の有無、糖尿病の有無別に 10 年間におけるそれぞれの循環器疾患死亡危険度が色分けして示されている。検査所見より循環器疾患死亡危険度が高くても、禁煙や血圧コントロール等により、その危険度の期待される低下が目に見える形でわかる。これらのチャートは、臨床の現場において、また、健診後の事後指導の現場において、対象者にわかりやすく予防と治療の重要性を認識してもらうための補助教材として有用であると期待している。

公表論文 NIPPON DATA80 Research Group. Circulation Journal 2006;70:1249-1255.

1. 循環器の最大危険因子としての高血圧とその動向

1960年代には我が国は脳卒中死亡率（年齢調整値）が極めて高く、その後劇的に減少した。現在では我が国の脳卒中死亡率は先進諸国の中でもほぼ平均的な値となっている。図1には30-69歳の男性壮年期について人口動態統計から循環器疾患、脳卒中、虚血性心疾患および心疾患の死亡率の推移を示した。循環器疾患死亡率は1968年の人口10万人あたり314人から2002年の115人まで約3分の1に減少している。循環器疾患死亡率が激減した背景には過半を占める脳卒中死亡率が人口10万人あたり210人から56人まで約4分の1に減少したことが背景にある。

特筆すべき点は脳卒中死亡率が低下したばかりでなく虚血性心疾患死亡が減少した点である。1968年に人口10万人あたり57人だった死亡率が2002年には34人まで減少している。我が国は脳卒中の劇的な減少と虚血性心疾患死亡率の減少を同時に達成した世界でもまれな存在といえる。総死亡率の減少のうち循環器疾患死亡率の低下により約50%が説明可能であり、循環器疾患死亡率の低下が日本人の寿命の延伸に大きく寄与したといえる。その結果日本は世界で最も長寿とされる国となった。

人口動態統計で用いられる国際疾病分類が第8版（1968-1982年）、9版（1983-1994年）、10版（1995年-）と変更されるたびに人口動態統計の基礎となる死亡診断書は、より明確な死因を求められるようになった。その結果、各改訂の後に脳卒中や虚血性心疾患の死亡率は上昇している。このことを考慮に入れると脳卒中や虚血性心疾患死亡率の実際の減少はもっと多い可能性がある。

こうした脳卒中と虚血性心疾患死亡率低下の背景として考えられているのが共通の

図1. 年齢調整死亡率の年次推移
(30-69歳)

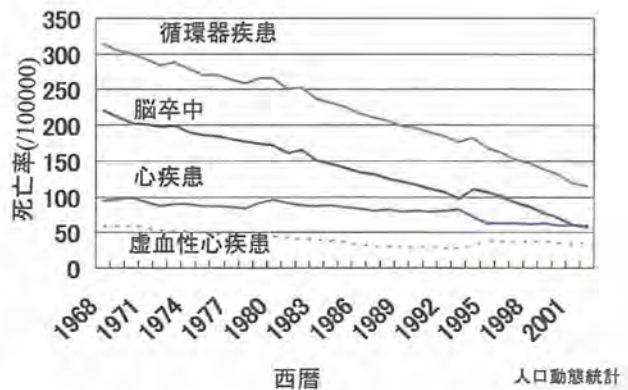
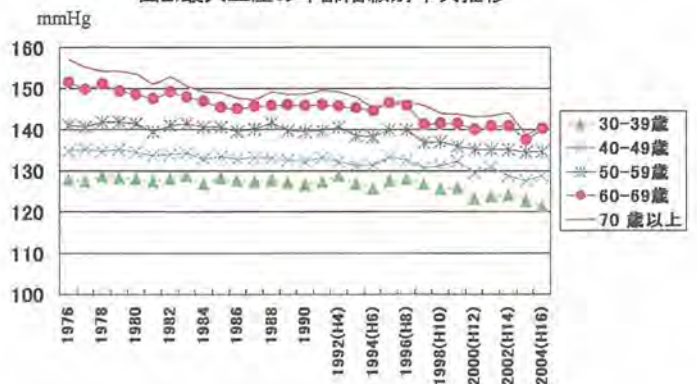


図2. 最大血圧の年齢階級別年次推移



(出典: 国民栄養調査)

危険因子である高血圧有病率の減少である。

図2は毎年国民から無作為抽出された集団に対し実施されている国民栄養調査(1980年、1990年、2000年には同時に循環器疾患基礎調査を実施)の結果から男性の年齢階級別の最大血圧の平均値の推移を見たものである(出典:健康日本21 中間評価)。1976年には70歳以上の高齢者では最大血圧の平均が157mmHgに達していた。年齢が若くなるに従って60歳代では152mmHg、50歳代で141mmHg、40歳代で135mmHg、更に30歳代では128mmHgと低い傾向が見られた。これをまとめると10歳毎に約5mmHg高くなる傾向が見られた。図に示すとおり年度が新しくなるにつれ全ての年齢層で最大血圧の平均が低下していることがわかる。70歳以上では16mmHg、60歳代で11mmHg、30-50歳代でも6mmHgの低下が観察されている。健康日本21で示されたように集団の最大血圧の平均が1mmHg低下すると脳卒中死亡率は2%、虚血性心疾患死亡率は1%低下することを考えると、この血圧の低下が脳卒中死亡率低下や虚血性心疾患死亡の低下に大きく寄与したと考えられている。しかし最近の国民栄養調査の成績をみると最大血圧はほぼ横ばいであり、血圧の低下を反映した循環器疾患死亡率の低下が今後も続くかどうか予断を許さない(健康日本21 中間評価)。ここでは最大血圧、最小血圧および血圧区分別に高血圧の脳卒中、心疾患、循環器疾患および総死亡への健康影響を代表集団である循環器疾患基礎調査受診者約1万人を追跡したNIPPON DATA80の成果を中心に概括する。

2. 最大血圧(14年追跡から)

表1 最大血圧区分別の総死亡、循環器疾患、心疾患および脳卒中の年齢調整相対危険度(95%信頼区間)。P値は線形性の検定結果を示す。

		-119mmHg	120-129mmHg	130-139mmHg	140-159mmHg	160-179mmHg	180mmHg-	p値
男性								
総死亡	1		1.10 (0.75- 1.61)	1.08 (0.76- 1.54)	1.17 (0.84- 1.63)	1.33 (0.94- 1.88)	1.78 (1.20- 2.64)	>0.001
循環器疾患	1		1.74 (0.74- 4.10)	2.10 (0.96- 4.62)	2.39 (1.12- 5.10)	3.01 (1.45- 6.27)	4.65 (2.25- 9.63)	>0.001
心疾患	1		8.43 (1.51- 47.2)	9.68 (1.49- 63.1)	13.43 (2.07- 87.1)	25.45 (2.74- 237)	115.34 (9.89- 1345)	0.017
脳卒中	1		0.56 (0.18- 1.79)	0.99 (0.40- 2.45)	1.10 (0.47- 2.61)	1.65 (0.73- 3.75)	2.61 (1.15- 5.96)	>0.001
女性								
総死亡	1		1.21 (0.86- 1.71)	1.07 (0.76- 1.51)	1.40 (1.03- 1.90)	1.44 (1.02- 2.03)	2.14 (1.46- 3.13)	0.222
循環器疾患	1		1.83 (1.04- 3.25)	1.03 (0.55- 1.93)	1.52 (0.90- 2.57)	2.05 (1.22- 3.44)	2.74 (1.61- 4.67)	0.069
心疾患	1		1.60 (0.76- 3.37)	0.96 (0.44- 2.07)	0.94 (0.46- 1.93)	1.65 (0.82- 3.32)	1.50 (0.64- 3.52)	0.77
脳卒中	1		3.17 (1.17- 8.57)	1.46 (0.45- 4.66)	2.87 (1.17- 7.05)	3.40 (1.45- 7.97)	5.42 (2.59- 11.3)	0.037

NIPPON DATA80 14年追跡の結果から最大血圧区分別の脳卒中、心疾患、循環器疾患および総死亡の120mmHg未満を基準とした各区分の相対危険度を表1に示した。降圧剤治療の有無は考慮していない。男性の脳卒中では120-129mmHg未満がもっとも低い、全体としては最大血圧の区分が高くなるほど相対危険度が有意に上昇していた。この傾向は女性でも同様であった。心疾患では男性で最高血圧区分が上昇するほど相対危険度が急激に上昇しており、線形性の検定の結果も有意であった。最高血圧区分のもっとも低い区分では死亡件数が少なかったため各最高血圧区分の相対危険度は信頼区間が広い傾向を示した。これに対して女性では心疾患死亡率の相対危険度と最高血圧区分はほとんど関連がみられなかった。その理由として女性では心疾患に占める虚血性心疾患

の比重が少なく心不全の割合が高いこと、心不全にはその他の死因が少なからず含まれている可能性があることが考えられた。

循環器疾患では男性では最高血圧区分がもっとも低い区分でもっとも死亡率が低く、区分が高くなるにつれ相対危険度が高くなる傾向が見られ、もっとも低い区分と比較して 4.65 倍を示した。女性でも傾向は同様であったが最高血圧区分との関連は男性ほど明瞭ではない。線形性の検定の結果もボーダーラインであった。

総死亡で男性では区分が高くなるほど相対危険度が上昇し、線形性の検定の結果有意であったが、区分別ではもっとも高い区分のみが有意に上昇していた。女性では 140mmHg 以上の最高血圧区分で相対危険度が有意に上昇していたが、線形性の検定結果では関連は有意ではなかった。

以上から最高血圧区分は脳卒中では男女ともに有意な線形な関連を示したが、女性では心疾患でほとんど関連がみられなかった。循環器疾患や総死亡も男性の方が関連が明らかであった。表 2 には最高血圧以外の主要な危険因子を調整した男女別の最大血圧 10mmHg 上昇あたりの相対危険度を示した。男性では脳卒中、心疾患、循環器疾患では

表2. 最大血圧10mmHg 上昇あたりの総死亡、循環器疾患、心疾患および脳卒中死亡の多変量調整相対危険度(R.R.)*及び95%信頼区間(NIPPON DATA 14年追跡による)

	男性		女性	
	R.R.	(95% 信頼区間)	R.R.	(95% 信頼区間)
総死亡	1.09	(1.05- 1.12)	1.04	(1.00- 1.08)
循環器疾患	1.16	(1.10- 1.23)	1.07	(1.01- 1.14)
心疾患	1.15	(1.06- 1.25)	1.01	(0.93- 1.10)
脳卒中	1.18	(1.09- 1.28)	1.14	(1.05- 1.23)

*: コックス比例ハザードモデルによる重回帰モデルでは喫煙習慣、飲酒習慣、血清総コレステロール、糖尿病の有無、BMIを調整した。

ば同様の相対危険度を示した。総死亡では 1.09 倍と有意な関連を示した。女性では脳卒中、循環器疾患、総死亡で有意な関連が示されたが、相対危険度は男性より低い傾向であった。脳卒中、循環器疾患や総死亡で女性での関連が少ない理由として、今回の分析では治療の有無にかかわらず、測定値を用いたことが考えられる。女性では血圧の治療者の割合が男性に比して高く、その時点での血圧が必ずしも将来の血圧を予測しているとは限らないことが背景にあると考えられる。

3. 最小血圧（14年追跡から）

表3. 最小血圧区分別の総死亡、循環器疾患、心疾患および脳卒中の年齢調整相対危険度(95%信頼区間)。P値は線形性の検定結果を示す。

		-74mmHg	75-84mmHg	85-94mmHg	95-104mmHg	105mmHg-	p値
男性							
総死亡	1		0.88 (0.71- 1.09)	0.92 (0.74- 1.14)	1.06 (0.82- 1.37)	1.42 (1.02- 1.97)	0.13
循環器疾患	1		0.87 (0.60- 1.27)	1.20 (0.84- 1.72)	1.51 (0.98- 2.31)	1.95 (1.13- 3.35)	0.007
心疾患	1		0.87 (0.52- 1.47)	0.96 (0.57- 1.61)	1.21 (0.65- 2.27)	1.87 (0.86- 4.07)	0.007
脳卒中	1		0.89 (0.50- 1.58)	1.53 (0.91- 2.58)	2.10 (1.14- 3.85)	2.32 (1.08- 4.98)	0.001
女性							
総死亡	1		1.02 (0.83- 1.25)	0.93 (0.74- 1.16)	1.12 (0.83- 1.52)	1.98 (1.39- 2.81)	0.02
循環器疾患	1		1.18 (0.84- 1.65)	1.06 (0.74- 1.54)	1.59 (1.02- 2.46)	3.05 (1.89- 4.92)	0.001
心疾患	1		0.91 (0.58- 1.44)	0.84 (0.51- 1.37)	1.20 (0.64- 2.23)	1.17 (0.46- 2.98)	0.52
脳卒中	1		1.57 (0.92- 2.67)	1.13 (0.61- 2.07)	2.37 (1.26- 4.44)	5.84 (3.18- 10.7)	<0.001

表3には最小血圧区分別の相対危険度を示した。脳卒中では最小血圧区分が75-84mmHgでもっとも相対危険度がちいさかったが、それ以外では区分が高くなるほど相対危険度が大きくなる傾向が見られ、95mmHg以上の区分で有意に相対危険度が上昇しており、線形性の検定の結果も有意であった。女性でもほぼ同様な結果を示し95mmHg以上の区分で有意に上昇し、線形性の検定結果も有意であった。心疾患では最小血圧が95mmHg以上で相対危険度が大きくなる傾向が見られたが単独で有意な区分はみられなかった。女性では明らかな関連はみられなかった。

循環器疾患でも最小血圧区分が高くなるほど相対危険度が大きくなる傾向が見られ、男女ともに線形性の検定結果は有意であった。総死亡では男性では105mmHg以上の群のみで相対危険度は有意に大きかったが線形性の関連は有意ではなかった。女性でもほぼ同様であったが線形性の検定結果は有意であった。表4に多変量調整済み最小血圧5mmHgあたりの各死因別相対危険度を示した。男性ではすべての死因および総死亡で有意な関連がみられた。女性では脳卒中、循環器疾患、総死亡で有意な関連がみられ、心疾患では関連がみられなかった。以上をまとめると最小血圧も最大血圧と同様に循環器疾患と有意な関連がみられたが、男女差は心疾患をのぞき明らかではなかった。

表4. 最小血圧 5mmHg 上昇あたりの総死亡、循環器疾患、心疾患および脳卒中死亡の多変量調整相対危険度(R.R.)*及び95%信頼区間(NIPPON DATA 14年追跡による)

	男性		女性	
	R.R.	(95% 信頼区間)	R.R.	(95% 信頼区間)
総死亡	1.04	(1.01- 1.08)	1.06	(1.02- 1.09)
循環器疾患	1.11	(1.05- 1.17)	1.11	(1.06- 1.17)
心疾患	1.08	(1.00- 1.17)	1.03	(0.95- 1.11)
脳卒中	1.15	(1.07- 1.24)	1.19	(1.10- 1.27)

*: コックス比例ハザードモデルによる重回帰モデルでは喫煙習慣、飲酒習慣、血清総コレステロール、糖尿病の有無、BMIを調整した。

4. 血圧区分別結果 (14年追跡から)

表5 血圧区分の総死亡、循環器疾患、心疾患及び脳卒中死亡への至適血圧区分を基準としたマンテルヘンツェル年齢調整相対危険度(NIPPON DATA80 14年追跡による)

	I	II	III	IV	V	VI	p
男性							
総死亡	1	1.01 (0.66- 1.53)	1.21 (0.82- 1.79)	1.07 (0.74- 1.56)	1.38 (0.95- 2.00)	1.63 (1.06- 2.51)	<0.001
循環器疾患	1	2.80 (0.87- 9.05)	3.97 (1.32- 11.94)	3.88 (1.30- 11.63)	6.65 (2.49- 17.73)	7.66 (2.71- 21.70)	<0.001
心疾患	1	5.25 (0.83- 33.01)	6.38 (0.88- 46.26)	7.68 (1.07- 55.23)	19.27 (2.86- 130.00)	32.28 (3.14- 332.00)	0.024
脳卒中	1	1.36 (0.27- 6.82)	2.62 (0.68- 10.11)	2.27 (0.60- 8.63)	3.70 (1.11- 12.28)	4.69 (1.42- 15.50)	<0.001
女性							
総死亡	1	1.33 (0.92- 1.93)	1.11 (0.75- 1.63)	1.58 (1.15- 2.18)	1.40 (0.97- 2.03)	2.36 (1.62- 3.45)	0.076
循環器疾患	1	1.73 (0.91- 3.29)	0.92 (0.44- 1.92)	1.82 (1.03- 3.20)	2.17 (1.23- 3.85)	3.22 (1.86- 5.60)	0.005
心疾患	1	1.62 (0.70- 3.72)	0.87 (0.35- 2.18)	1.23 (0.58- 2.61)	1.94 (0.89- 4.24)	1.87 (0.77- 4.53)	0.24
脳卒中	1	3.00 (0.95- 9.44)	1.28 (0.32- 5.14)	3.48 (1.29- 9.34)	3.28 (1.30- 8.26)	6.06 (2.80- 13.12)	0.004

I: 至適血圧, II: 正常血圧, III: 正常高値血圧, VI: 軽症高血圧, V: 中等症高血圧, VI: 重症高血圧.

最高血圧や最大血圧の意義は直感的に理解しやすいが、降圧剤服用率が高い集団では、測定時条件により血圧値は大きく変動する可能性があり測定値の意義は明らかではない。ここでは降圧剤服用者を含む集団について血圧区分を用いて検討した結果を示した。血圧区分はISH/WHO 合同委員会（1999 年）を用いた。降圧剤服用者で測定結果が高血圧（140/90mmHg）区分より下の血圧であったものは軽症高血圧区分に再割り当てを行った。高血圧区分の値についてはそのままの区分とした。表5には血圧区分別の脳卒中、心疾患、循環器疾患および総死亡の相対危険度を示した。相対危険度は理想血圧（120/80mmHg 未満）を基準として求めた。脳卒中は男性でも女性でも血圧区分が高くなるほど有意に大きくなり、男性では中等症高血圧区分以上、女性では軽症高血圧区分以上で有意にリスクが増加していた。

心疾患では最大血圧、最小血圧を単独で分析した結果と同様に男性では軽症高血圧区分以上で有意に上昇しており、線形性の検定結果も有意であったが、女性では明確ではなかった。循環器疾患では男性では正常高値血圧以降で有意にリスクが上昇し女性でも軽症高血圧区分以上で有意にリスクが上昇し、男女ともに線形性の検定結果は有意であった。総死亡では循環器疾患ほど明瞭な関連はみられなかったが、男性では線形性の検定の結果は有意であった。女性でも同様の傾向を示したが、ボーダーラインであった。

表6は多因子調整の血圧区分が1つ上昇する場合の多変量調整相対危険度を求めたものである。脳卒中では男性で1.45倍、女性でも1.27倍と有意に関連していた。心疾患死亡は男性のみで有意であった。循環器疾患死亡、総死亡は男女ともに有意に関連していた。

表6. 脳卒中、心疾患、循環器疾患および総死亡に対する、多変量調整（年齢、BMI、総コレステロール、糖尿病、喫煙および飲酒を調整）血圧区分別の相対危険度（RR）95%信頼区間（95% CI）。I: 適、II: 正常血圧、III: 正常高値血圧、IV: 軽症高血圧、V: 中等症高血圧、VI: 重症高血圧。

	男		女	
	R.R.	(95% CI)	R.R.	(95% CI)
総死亡	1.16	(1.09- 1.23)	1.09	(1.03- 1.17)
循環器疾患死亡	1.37	(1.23- 1.52)	1.18	(1.07- 1.31)
心疾患死亡	1.29	(1.11- 1.51)	1.12	(0.97- 1.28)
脳卒中死亡	1.45	(1.24- 1.69)	1.27	(1.09- 1.49)

5. 高血圧による脳卒中過剰死亡割合による評価

日本国民全体への血圧の脳卒中などへの影響を相対危険度のみでは十分評価することは困難である。相対危険度はある血圧値を持った個人のリスクを評価するには有用であるが、そうした個人が何人いるかで集団におけるリスクの大きさは異なるからである。そこで人口寄与危険割合の概念を用いて相対危険度を拡張して、高血圧の日本人への影響の強さを検討した。用いた相対危険度は最大血圧 10mmHg 上昇あたりの多変量調整相対危険度である（男性：1.18，女性：1.14）。もっとも血圧区分の低い 120mmHg 未満の相対危険度を1として、各最大血圧区分別の相対危険度を計算した。相対危険度か

ら1を引いたのが寄与危険度で、その区分の有病率をかけることで、各最高血圧区分における過剰死亡割合が求められる。言い換えると血圧区分別過剰死亡割合とは最大血圧120 mmHg 未満での過剰死亡割合を0として、各最大血圧区分に属した受診者が120 mmHg 未満であった場合に減少可能な割合を示す。国民全てが最大血圧120mmHg 未満となれば高血圧による脳卒中の過剰死亡率は0%となる。

図3 最大血圧区分別の有病率と脳卒中の過剰死亡割合

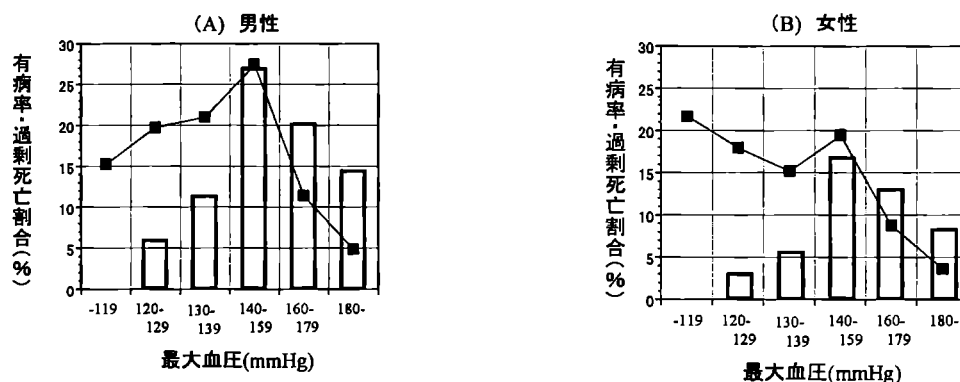


図3 (A,B) に最大血圧区分別の有病率（折れ線グラフ）から過剰死亡割合（棒グラフ）を示した。図の折れ線は各区分の有病率を示す。表から明らかなように脳卒中の相対危険度は最大血圧区分が高くなるほど高まるが、最もリスクの高い区分では頻度が低いため、過剰死亡割合は少なくなった。160-169mmHg の区分では相対危険度はやや小さくなるが、有病率が高くなるため過剰死亡割合（棒グラフ）は高くなることわかる。相対危険度はさらに低くなるが有病率が最も高い140-159mmHgからの過剰死亡割合が最も多くなっていることが示された。1980年の高血圧による過剰死亡は男性で8.2%、女性で6.3%となった。女性の方が過剰死亡が少ないのは最大血圧レベルが低いためである。もし国民がすべて最高血圧が120mmHg 未満になったとすると、男性では $82/182=45\%$ 減少可能であると考えることができる。

この考え方はさらに拡張することができる。ここでは1980年の循環器疾患基礎調査の結果を用いて過剰死亡を計算したが、同様の計算を1990,2000年の循環器疾患基礎調査結果に応用することで、各年度の最大血圧が高いことによる過剰死亡が計算できる。過剰死亡の変化と平均値の変化を対応づければ、集団の血圧変化による脳卒中死亡の変化を評価可能となる。

6. 集団の血圧平均値の変化と脳卒中死亡を関連づける

表7はその考え方に基づいて過剰死亡の変化を計算したものである。表7-1は男性の、表7-2は女性のリスクの変化を示したものである。平均的な相対危険度として複数の循環器疾患疫学研究から男性では最大血圧が10mmHg上昇あたり1.2倍、女性では1.15倍を用いた。男性では最大血圧180mmHg以上の区分では相対危険度は4.3倍であり、1980年の有病率4.9%からに寄与危険度3.3(=4.3・1)をかけると16.2%となり、最大血

圧が 180mmHg 以上の最大血圧区分での過剰死亡が求められた。全ての過剰死亡を合計すると 1980 年では 81.7%となった。同様の計算を行うと 1990 年では 77.2%、1995 年では 60.7%となった。女性でも同様の計算により 47.2%から 34.6%に減少した。この成果は健康日本 2 1 策定の根拠として用いられた。

表7-1 主要な調査結果から求めた血圧分布の実測値及び相対危険度に基づく
SBPレベル別の所見率、脳卒中の過剰死亡割合
及び低下予測%

及び低下予測%	男性				脳卒中	SBPレベル	
			R.R.	1.2			
	-119	120-129	130-139	140-159	160-179	180- / 平均血圧	
相対危険度	1.00	1.20	1.44	2.07	2.99	4.30	—
1980年循環器疾患基礎調査							
所見率	15.5%	19.8%	21.0%	27.5%	11.4%	4.9%	138.3
過剰死亡	0.0%	4.0%	9.3%	29.5%	22.7%	16.2%	81.7%
1990年循環器疾患基礎調査							
所見率	15.5%	19.5%	23.0%	27.4%	11.2%	3.5%	137.6
過剰死亡	0.0%	3.9%	10.1%	29.4%	22.2%	11.5%	77.2%
1995年国民栄養調査							
所見率	16.6%	21.6%	23.3%	33.2%	5.3%	0.0%	135.6
過剰死亡	0.0%	4.3%	10.3%	35.6%	10.5%	0.0%	60.7%
平均血圧1mmHg低下あたりの脳卒中死亡率の低下予測					男性	4.27%	

表 7-2

SBPレベル別の所見率、脳卒中の過剰死亡割合

SBPレベル別の所見率、脳卒中中の過剰死亡割合	女性					脳卒中	SBPレベル
	R.R.					1.15	
	-119	120-129	130-139	140-159	140-169	180- / 平均血圧	
相対危険度	1.00	1.15	1.32	1.75	2.31	3.06	—
1980年循環器疾患基礎調査							
所見率	25.1%	20.7%	17.5%	22.5%	10.0%	4.1%	133.9
過剰死亡	0.0%	3.1%	5.7%	16.9%	13.1%	8.4%	47.2%
1990年循環器疾患基礎調査							
所見率	24.7%	19.0%	18.6%	24.9%	9.9%	2.9%	133.7
過剰死亡	0.0%	2.9%	6.0%	18.7%	13.0%	6.0%	46.5%
1995年国民栄養調査							
所見率	32.5%	19.5%	16.8%	26.4%	4.9%	0.0%	130.0
過剰死亡	0.0%	2.9%	5.4%	19.8%	6.5%	0.0%	34.6%
平均血圧1mmHg低下あたりの脳卒中死亡率の低下予測	女性					2.19%	

7. 年齢と最高血圧と最小血圧の影響

最大血圧と最小血圧の年齢による影響の違い

先の節で述べたように最大血圧であっても最小血圧であっても、循環器疾患のリスクとして有意である。しかし、年齢が少々するにつれて最大血圧は上昇するが、最小血圧はむしろ高齢者では低くなることがわかっている。表 8 には 2000 年の循環器疾患基礎調査成績から年齢階級別の最大血圧と最少血圧の平均値を男女別に示した。

表8. 2000年循環器疾患基礎調査に於ける最大血圧、最小血圧の平均値

年齢階級	最大血圧		最小血圧	
	男性	女性	男性	女性
	平均値 (SD)	平均値 (SD)	平均値 (SD)	平均値 (SD)
30-39 歳	123.7 (13.0)	113.5 (13.8)	78.5 (10.4)	71.3 (10.4)
40-49 歳	130.3 (15.9)	123.4 (17.0)	84.1 (11.5)	80.0 (11.7)
50-59 歳	137.5 (19.8)	132.5 (19.5)	85.4 (12.0)	83.0 (12.1)
60-69 歳	142.0 (17.9)	140.3 (19.8)	84.1 (12.0)	82.8 (11.3)
70歳以上	146.2 (19.0)	144.7 (19.0)	80.0 (11.4)	78.5 (11.4)

最大血圧は男女ともに年齢区分が高くなり 30 歳代と比較すると 70 歳以上では男性では 23mmHg、女性では 33mmHg 高いことがわかる。これに対して最小血圧では男女ともに 50 歳代が最も高く 60 歳代、70 歳以上ではむしろ低い傾向が認められる。この背景として、高齢者では血管壁の硬化が進んで弾性が低下すると同じ血液量が低下する場合でも最大血圧は高く逆に最小血圧はむしろ低下する。高齢になっても最大血圧に比較して最小血圧が高い傾向を示す場合にはむしろ血管の弾性が高く保たれていると考えることも出来る。従って高齢者での最小血圧の高値が循環器疾患の予測因子として適切なものかどうかを明らかにする必要がある。

表9. 重回帰分析による1標準偏差あたりの最大血圧、最小血圧の循環器疾患死亡に対するハザード比*

年齢階級	最大血圧		最小血圧	
	ハザード比	(95% CI)	ハザード比	(95% CI)
30-64 歳	1.53	(1.19- 1.96)	1.52	(1.12- 2.06)
65-74 歳	1.70	(1.31- 2.20)	1.60	(1.21- 2.10)
75 歳以上	1.23	(1.03- 1.48)	1.10	(0.94- 1.28)
全年齢	1.31	(1.17- 1.47)	1.27	(1.10- 1.46)

*: 年齢、血清総コレステロール値、随時血糖、喫煙習慣、飲酒習慣を調整

しかし我が国では中高年と高齢者で血圧と循環器疾患の関係が同様にみられるか詳細な検討はなされていなかった。そこで高齢者の循環器疾患リスクの意義を最大血圧と最小血圧を比較して、高齢者の最小血圧の意義を NIPPON DATA80 の 19 年追跡データセットを用いて、降圧剤を服用していない男性について分析を行った。表 7 には男性について全年齢及び 30-64 歳、65-74 歳、75 歳以上の最大血圧と最小血圧各区分別の相対危険度を示した。最大血圧では最も若年齢層で相対危険度の変化が大きくなったが、各カテゴリーの死亡数が少ないため信頼区間が大きく相対危険度の上昇は 160mmHg 以上の区分で有意となった。65-74 歳でもほぼ同様でありその結果、最大血圧と最小血圧では年齢区分により影響が異なることが明らかとなった。年齢調整値でみると最大血圧

が最も低い群で死亡率が最も低かった。最小血圧区分でも同様であった。表 9 に最大血圧と最小血圧のそれぞれの平均的な寄与を比較するために循環器疾患死亡率の多変量調整標準化ハザード比を年齢階級別および全年齢で示した。最大血圧では、75 歳以上でやや相対危険度は小さくなるが、すべての年齢階級において最大血圧が高くなるほど循環器疾患死亡が有意に高くなることが示された。これに対して最小血圧では、75 歳未満の年齢層ではハザード比がほぼ最高血圧のそれと同じであり、この年齢層では最高血圧と最小血圧の循環器疾患への影響度はほぼ同じであることが示された。しかし高齢者では最小血圧と循環器疾患死亡の関連は明らかではなかった。これらの結果は脳卒中単独で解析した場合でもほぼ同様であったが、発症例数が少ないため十分な検討は出来ていない。

以上をまとめると 75 歳未満の対象者での循環器疾患死亡の最大血圧と最小血圧の標準化ハザード比はほぼ同じであるが、75 歳以上では最大血圧では有意にとどまったにもかかわらず、最小血圧はほとんど寄与しないことが明らかとなった。日本人においても高齢者における危険指標としては最大血圧がよりよい指標であると考えられる。循環器疾患予防のためには高齢者を含むすべての年齢層で、最大血圧をコントロールすることが重要と考えられた。女性でも同様な解析を実施したが、若年者の死亡率が低く十分な検討は出来なかった。

1. NIPPON DATA80 research Group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14-year follow-up of randomly selected population from Japanese - NIPPON DATA80. *J.Hum Hypertens*. 2003;17:851-857.
2. Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H. Age-specific analysis of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese(NIPPON DATA80). *J Hypertens* 2006;24:459-62.
3. 小野田敏行, 西信雄, 岡山明, 齋藤重幸, 上島弘嗣. 耐糖能異常が病型別脳卒中死亡に及ぼす影響-日本人の代表的集団NIPPON DATA 80の19年間の追跡結果より. *厚生生の指標* 2004;51:10-16.
4. Okayama A, Ueshima H, Marmot MG, Elliott P, Choudhury SR, Kita Y. Generational and Regional Differences in Trends of Mortality from Ischemic Heart Disease in Japan from 1969 to 1992. *Am. J. Epidem.* 2001;153:1191-1198.

公表論文

Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190(1): 216-223, 2007.

日本語要約

(邦題)

日本人の代表集団における総コレステロールと死因別死亡、総死亡の関連：NIPPON DATA80 による 19 年間の追跡調査から

【背景】

既に NIPPON DATA80 の 14 年追跡により、本邦の男性の高コレステロール血症と心筋梗塞死亡の関連は明らかにされている (Okamura T, et al. *J Intern Med* 2003)。しかしながら女性における高コレステロール血症と心筋梗塞の関連、日本人集団における高コレステロール血症と総死亡の関連は明らかにされていない。

【方法】

全国から層化無作為抽出された日本人の代表集団である NIPPON DATA80 の 19 年追跡のデータを用いて、血清総コレステロールと総死亡、死因別死亡の関連を検討した。1980 年の循環器疾患基礎調査受検者 10,546 人のうち、循環器疾患の既往歴のある 280 人、データ欠損のある 180 人、追跡不能の 870 人を除外した 9,216 人 (男性 4,035 人、女性 5,181 人)、平均年齢 50.0 ± 13.2 歳を 1999 年まで追跡した。総コレステロールの区分は 160 未満、160-179、180-199、200-219、220-239、240-259、260mg/dl 以上の 7 つに分けて、160-179mg/dl を基準とした各疾患、総死亡の相対危険度を男女別、男女計で求めた。高血圧や糖尿病などの交絡要因を調整し、Cox の比例ハザードモデルを用いて解析した。

【結果】

男性では総コレステロールの区分が高くなるに従い段階的に虚血性心疾患死亡リスクが上昇しており、有意差はないが 200mg/dl 以上で相対危険度は 2 倍を超え、240-259 mg/dl、260mg/dl 以上の両群で有意な上昇を認めた (相対危険度はそれぞれ 3.7 と 3.8)。一方、女性では 260 mg/dl まではほぼフラットでリスクの上昇を認めず、260mg/dl 以上の群のみ有意なリスク上昇を示した (3.8)。本研究の結果から高コレステロール血症の危険因子としての意義は男女で異なることが示された。また総コレステロールと脳卒中の間に一定の傾向は認められなかった。唯一、病型別の解析でむしろ低コレステロール血症 (<160mg/dL) が脳出血のリスクであった (ハザード比 3.77、95%信頼区間 1.02-13.90)。一方、男女とも低コレステロール群 (160 mg/dl 未満) 群の肝臓病 (肝臓がん、肝硬変、急性および慢性肝炎) 死亡率は、160-199 mg/dl の群に比し有意に

約3倍高かった。病理学的機序を含めて考察すると、採血時に既に存在していた肝臓病による肝機能の低下が低コレステロール血症の原因と考えられる。肝硬変による肝臓の線維化（fibrosis）は肝臓におけるコレステロールの合成を障害する。肝臓は臓器としての予備力が高いため、自覚症状がないまま生活している人も多くそれとは気がつかないまま健診等を受診している人も多いと考えられた。総コレステロール値と総死亡の関連は、基準群（160～179 mg/dl）に比して 260mg/dl 以上と 160mg/dl 未満の両端の群でのみ有意に高いU字型の関連を示した。これは既存の国内の多くの研究と同様である。そこで“因果の逆転”の主役をなしていると考えられる肝臓病による死亡および採血から5年以内の早期死亡（採血に重症のがんなどを患っていた人の影響を除くため）を除外すると 160 mg/dl 未満の総死亡の上昇は消失した。

【結論】

本邦において男女とも高コレステロール血症は心筋梗塞の危険因子であるが、カットオフポイントは女性のほうが高めと考えられた。また総死亡はコレステロールが高い群と低い群の両方で上昇していたが、低い群での上昇には潜在的な肝臓疾患による“因果の逆転”が関与しており、低いコレステロールが肝臓病の原因とは考えにくい。日本人集団においても高コレステロール血症は総死亡を高めるリスクであると考えられる。

Body Mass Index (BMI)と脳卒中死亡について

—NIPPON DATA80 : 19 年間の追跡—

NIPPON DATA80 研究班

自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門

中村好一、 大木いずみ

【要旨】

目的：高い Body Mass Index (BMI)は冠動脈疾患の危険因子として知られているが、脳卒中死亡との関連については議論の残るところである。本研究は、日本を代表する集団である NIPPON DATA80 の 19 年間の追跡によって BMI と脳卒中死亡の関係を明らかにする目的で行った。

方法：1980 年に全国から無作為抽出によって選ばれた 30 歳以上の成人男女を 19 年間追跡し、脳卒中既往のない 9526 人を対象に解析を行った。BMI が年齢およびその他の因子を調整した全脳卒中、脳梗塞、脳出血死亡に及ぼす影響について、コックスの比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を求めた。BMI は、<18.5, 18.5-22.9, 23.0-24.9, 25.0-29.9, $\geq 30\text{kg/m}^2$ のカテゴリに分けて解析した。カテゴリは WHO 基準に従ったが、ほとんどの対象者が含まれてしまう Normal range (普通体重) のカテゴリは二分し、23.0-24.9 kg/m^2 を基準とした。男女合わせて、性、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣を調整した解析と、それらに収縮期血圧、総血清コレステロール値、血糖値といった肥満に biological な結果として影響する変数を加えて調整した解析を行った。男女別にも同様にそれぞれ観察した。さらに、悪性腫瘍や慢性炎症性疾患の影響や因果の逆転を考慮して、追跡開始最初の 2 年間を除いて同様の解析を行った。

結果：脳梗塞死亡で U 字型の関連が見られた。男女合わせた解析では最も高い BMI カテゴリ ($\geq 30\text{kg/m}^2$)でハザード比の上昇(ハザード比 2.46, 95%信頼区間 1.01-5.99)が認められた。男女別の解析では、統計学的に有意差は認められなかったがそれぞれ最も高いハザード比を示した。低い BMI でハザード比が上昇する傾向は男にのみ限って見られた。

全脳卒中死亡のハザード比は、脳梗塞と同じような傾向を示したが、年齢、喫煙、飲酒習慣といった交絡因子のみを調整したモデルでは有意差は認められなかった。

追跡開始最初の 2 年間を除いた解析においても、同じような結果が観察された。

結論：日本の一般集団では、BMI と脳梗塞死亡の間に U 字の関連が見られた。低い BMI のハザード比の上昇は男に限って観察された。

1980 年、1990 年、2000 年の循環器基礎調査に基づいた、日本人心房細動患者数の推計
大澤正樹¹、岡山明²、坂田清美¹、加藤香廉¹、板井一好¹、小野田敏行¹、上島弘嗣³

1：岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座、2：国立循環器病センター予防検診部、
3：滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学

背景：心房細動は死亡リスクを高めるばかりではなく、心不全や脳卒中発症リスクを高めることにより、医療費や介護などの社会経済的な負担を増大させていることが欧米では示されている。高齢化が進む社会では心房細動患者が今後さらに増加することが予想される。しかし、世界で最も急速に高齢化が進行している日本では心房細動の疫学研究は殆どみられず、日本人心房細動有病率も十分に明らかにされていない。

目的：日本人一般住民を対象として、過去 20 年間の心房細動の有病率を明らかにして心房細動患者数の推移を検討するとともに今後の心房細動患者数を予測すること。

対象と方法：対象は、全国 300 地区の 30 歳以上の者を対象として行われた、過去 3 回の循環器疾患基礎調査(1980 年、1990 年、2000 年)参加者で、基礎調査で心電図記録が行われた 23,713 人。循環器基礎調査では、全国から 300 地点を無作為抽出し、性別・年代構成を日本人の人口構成に一致させて対象者を選択している。安静時心電図記録は調査時に 1 回行われ、心電図判読はミネソタコードに従ってコーディングされ、ミネソタコードの 8-3 にコードされた場合を心房細動あり、と定義した。10 歳階級ごとに心房細動有所見率を男女別に明らかにし、1980 年、1990 年、2000 年の各調査で年齢階級別に心房細動有所見率を男女別に χ^2 乗検定で比較した。人口動態統計を用いて過去 20 年間の日本人成人心房細動患者数を推計し、人口問題研究所の提供する 2010 年から 2030 年までの人口推計(中位推計)を参考として、将来の心房細動患者数を推計した。

結果：過去 20 年間の性・年齢階級別心房細動有病率に差はみられなかった。30 歳以上の男性の心房細動有所見率は 1.0%で女性の有所見率は 0.6%であり、男性の有所見率が高かった。10 歳階級別の心房細動有所見率を男女で比較すると、30 代から 60 代で性差はみられず、70 代以降で男性の心房細動有所見率が高かった。過去 3 回の調査全体の性年齢階級別心房細動有病率を人口動態統計に当てはめて心房細動患者数を推計すると、1980 年は日本全体で 39.1 万人、1990 年 53.4 万人、2000 年 72.9 万人存在していたことになる。尚、将来の日本人人口推計に当てはめて心房細動患者数を推計すると、2010 年は日本全体で 99.5 万人、2020 年は 105.5 万人、2030 年は 108.1 万人の心房細動患者が存在することが示唆された。

結語：日本人一般住民を対象とした 1980 年から 2000 年までの過去 20 年間の調査結果によると、性年齢階級別の心房細動の有病率には変化は見られなかった。しかし、人口の高齢化により 20 年間で心房細動患者数はおよそ 2 倍となり、今後更に人口の高齢化が進むことで、心房細動患者が急激に増加することが予測された。

研究成果の要約

白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連

Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H et al. White Blood Cell Count and Risk of All-cause and Cardiovascular Mortality in Nationwide Sample of Japanese: Results from the NIPPON DATA 90. Circulation Journal. in press.

【研究の目的】日本を代表する集団において、白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連を明らかにする。

【研究の方法】1990年、全国から無作為抽出された300地域に居住する30歳以上の住民10,956名を対象に、循環器疾患基礎調査が行われた。そのうち健診成績と生活習慣や既往歴を含むアンケート結果を有し、2000年11月15日まで追跡できた者は8,384名であった。本研究では、さらに心血管疾患の既往歴を有する者、研究に必要な情報が欠損している者、追跡開始時の白血球数が4,000個/mm³未満と10,000個/mm³を超える者を除いた6,756名(平均年齢52.3歳、男性2,773名、女性3,983名)を解析対象とした。1990年の白血球数を4,000個/mm³から1,000個/mm³毎に10,000個/mm³まで6群に分け、総死亡、心血管疾患死亡(脳卒中を含む)に対する年齢、(性)、Body mass index、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、拡張期血圧、総コレステロール値、HDLコレステロール値、ヘモグロビンA1c値で調整した相対危険度(4,000-4,900個/mm³の群を基準)を算出した。

【結果】解析対象者の平均観察年数は9.6年(男性9.5年、女性9.7年)、追跡期間中に576名(男性307、女性269)の死亡が観察され、そのうち161名が心血管疾患による死亡であった。全解析対象者では、白血球数が増加するほど総死亡のリスクが統計学的に有意に上昇する傾向がみられた。また、心血管疾患死亡に対しても白血球数の増加は高いリスクを示した。これらの関連は特に女性において顕著に認められた。

【メッセージ】日本人においても白血球数の増加は、既知の危険因子とは独立した死亡の予測因子であり、その関連は女性において顕著であった。我々は白血球の持つ生理学的意義に着目し、予防や臨床分野での白血球数の死亡予測因子としての可能性を探るべきである。

白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連			
	総死亡		心血管疾患死亡
	相対危険度		相対危険度
	(95%信頼区間)		(95%信頼区間)
全体			
4,000-4,900	1.00	(基準)	1.00 (基準)
5,000-5,900	1.06	(0.81-1.37)	1.05 (0.65-1.69)
6,000-6,900	1.08	(0.82-1.41)	1.00 (0.61-1.66)
7,000-7,900	1.12	(0.84-1.50)	0.82 (0.46-1.45)
8,000-8,900	1.32	(0.95-1.84)	1.46 (0.80-2.65)
9,000-10,000	1.61	(1.07-2.40)	1.79 (0.97-3.71)
傾向性p値	0.02		0.2
男性			
4,000-4,900	1.00	(基準)	1.00 (基準)
5,000-5,900	1.08	(0.75-1.57)	1.09 (0.53-2.23)
6,000-6,900	0.98	(0.67-1.43)	0.93 (0.45-1.93)
7,000-7,900	0.99	(0.66-1.48)	0.72 (0.31-1.64)
8,000-8,900	1.30	(0.84-2.02)	1.04 (0.44-2.49)
9,000-10,000	1.48	(0.89-2.48)	1.23 (0.44-3.40)
傾向性p値	0.2		0.9
女性			
4,000-4,900	1.00	(基準)	1.00 (基準)
5,000-5,900	1.03	(0.72-1.49)	1.02 (0.53-1.96)
6,000-6,900	1.23	(0.84-1.80)	1.12 (0.56-2.24)
7,000-7,900	1.32	(0.87-1.98)	0.88 (0.39-1.97)
8,000-8,900	1.38	(0.82-2.32)	2.04 (0.90-4.64)
9,000-10,000	1.78	(0.92-3.47)	2.66 (0.95-7.45)
傾向性p値	0.03		0.08

白血球数単位: 個/mm³

White Blood Cell Count and Risk of All-cause and Cardiovascular Mortality in Nationwide Sample of Japanese: Results from the NIPPON DATA 90

Authors' names: Koji Tamakoshi, MD; Hideaki Toyoshima, MD; Hiroshi Yatsuya, MD; Kunihiro Matsushita, MD; Tomonori Okamura, MD^{*}; Takehito Hayakawa, PhD^{**}; Akira Okayama, MD[†]; Hirotugu Ueshima, MD^{*}; for the NIPPON DATA90 Research Group^{††}

Institutions: Department of Public Health/Health Information Dynamics, Field of Social Life Science, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan,

^{*}Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga,

Japan, ^{**}Department of Public Health, Shimane University School of Medicine,

Shimane, Japan, [†]Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

^{††}Investigators of the research group are listed in Appendix.

Short title: White Blood Cell Count and Mortality

Address correspondence to: Koji Tamakoshi, M.D., Department of Public Health/Health Information Dynamics, Field of Social Life Science, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan.

Tel: Japan 81-52 (744) 2128. Fax: Japan 81-52 (744) 2131

E-mail: tamako@med.nagoya-u.ac.jp

Grants: This study was supported by the grant-in-aid of the Ministry of Health and Welfare under the auspices of Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, the Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health and Welfare.

Total number of pages of manuscript: 18 pages

Total number of tables and figures: 5 tables

Background The association of white blood cell (WBC) count with all-cause and cardiovascular disease (CVD) mortality were examined in the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged (NIPPON DATA) 90.

Methods and Results A total of 6,756 Japanese community residents (2,773 men and 3,983 women) throughout Japan without a history of CVD were followed for 9.6 years. Cox proportional hazards regression model was used to estimate the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI). We documented 576 deaths with 161 deaths from CVD. Overall, after adjusting for several confounders including age, sex, body mass index at baseline, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, diastolic blood pressure, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and hemoglobin A1c, a graded association between WBC count and higher risk of all-cause mortality was observed (WBC of 9,000-10,000 cells/mm³ vs. WBC of 4,000-4,900: RR = 1.61, 95% CI: 1.07-2.40, p for trend=0.02). Elevated WBC count was borderline significantly associated with high risk of CVD mortality (WBC of 9,000-10,000 vs. WBC of 4,000-4,900: RR = 1.79, 95% CI: 0.97-3.71). These associations strengthened among women. Stratified by smoking status, never-smokers with WBC counts of 9,000-10,000 had a 3.2 fold elevated risk for CVD death compared with those with WBC counts of 4,000-4,900.

Conclusions: The WBC count may have potential as a predictor for all-cause mortality, particularly CVD mortality.

Key Words: White Blood Cell Count; Mortality; Cardiovascular Disease

Recently, evidence has been put forward indicating that chronic inflammation is associated with cardiovascular disease (CVD).¹⁻⁴ The White blood cell (WBC) count is recognized as an important cellular marker of systemic inflammation. An elevated WBC count has been associated with cardiovascular risk factors such as cigarette smoking, obesity, and metabolic disorders including hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia.^{5,6} Several studies have also shown an increased risk of coronary heart disease (CHD),⁷⁻¹¹ stroke,¹¹⁻¹⁴ and all-cause mortality^{15,16} among persons with a high WBC count. However, these findings could not be generalized since most of them come from studies on occidental populations. They may not be true of Asian people, particularly among Japanese men who have a higher rate of smoking and Japanese women who have a lower rate than people in other developed countries (smoking rate of men and women: 52.8% and 13.4% in Japan, 25.7% and 21.5% in United State of America, 27.0% and 26.0% in United Kingdom, and 38.6% and 30.3% in France, respectively).¹⁷ Moreover, the WBC count is known to be positively associated with body mass index,⁶ and Japanese people are much leaner than occidental people.¹⁸

One purpose of our study is to examine the relationship of the WBC count with all-cause and CVD mortality in a cohort study of representative Japanese men and women randomly selected throughout Japan.

Methods

Study Population

NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) 80 and 90 are Japanese nationwide studies to prospectively evaluate the various risks and/or protective factors regarding circulatory disease mortality among the adult population for use in the development of future preventive measures. Study methods and ethical issues have been described in detail elsewhere.¹⁹⁻²¹ In the present study, data from NIPPON DATA 90 were analyzed because WBC count was not measured in NIPPON DATA 80. Briefly, the baseline survey in NIPPON DATA 90 was performed in 1990 for all household members age 30 years or older in 300 districts randomly selected throughout Japan. Of 10,956 enrolled in this survey, a total of 8,384 community residents (3,504 men and 4,880 women) provided the data on medical examinations, blood tests, and self-administered questionnaires about lifestyle and were followed until November 15, 2000. The survey response rate was 76.5%. Of the 8,384 participants, we excluded subjects with any of the following criteria: past history of stroke (n = 159), past history of coronary heart disease (n = 230), missing information on lifestyle factors or body size (n = 113), no available data to evaluate a vital status during follow-up period (n = 182),

missing information on WBC count at baseline, or metabolic parameters ($n = 550$), subjects with WBC counts of less than 4000 cells/mm^3 indicating clinically leucopenia ($n=217$), and subjects with WBC counts of more than $10,000 \text{ cells/mm}^3$ indicating clinically relevant inflammatory conditions ($n = 306$). We limited WBC count from $4,000$ to $10,000 \text{ cells/mm}^3$ to minimize the potential influences of acute bacterial infection and reduced level of immune surveillance. In all, $1,628$ subjects were excluded, and the remaining $6,756$ ($2,773$ men and $3,983$ women) were included in the present study.

Follow-up Survey

Vital statistics for determining causes of death were obtained from the Management and Coordination Agency, Government of Japan. The underlying causes of death for the National Vital Statistics were coded according to the 9th International Classification of Disease (ICD-9) until 1994 and the 10th International Classification of Disease (ICD-10) from 1995.

The present study protocol was approved by the Institutional Review Board of Shiga University of Medical Science (No. 12-18, 2000).

Baseline Examination

Non-fasting blood samples were collected in the tubes containing anticoagulant. These tubes were stored at room temperature and collected during the morning of the day after blood collection by a commercial hematological laboratory (SRL, Tokyo). The WBC counts were measured with an automatic hematology analyzer (E-3000, Toa Medical Electronics, Kobe) and expressed by 100 cells/mm^3 . Hemoglobin A1c (HbA1c) was measured by the latex agglutination method. The serum was separated and centrifuged soon after coagulation. Serum total cholesterol (TC) was measured enzymatically and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured by the precipitation method using heparin-calcium. Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were measured by trained observers using a standard mercury sphygmomanometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by the square of height (m). Information on smoking status, drinking habits, and medical histories was obtained by public health nurses.

Statistical Analysis

Subjects were divided into 6 categories of WBC count (cells/mm^3) as follows: $4,000$ - $4,900$, $5,000$ - $5,900$, $6,000$ - $6,900$, $7,000$ - $7,900$, $8,000$ - $8,900$, and $9,000$ - $10,000$. We speculated a threshold effect of elevated WBC count on mortality. So we divided

WBC counts into 6 categories by 1,000.

First, to elucidate the differences in potential confounding variables among WBC categories, we calculated proportions, means, and standard deviations by sex. Chi-square test or analysis of variance was performed to explore the potential association between WBC count and potential confounding variables.

Secondly, the Cox proportional hazards regression model was used to estimate, by means of the hazard ratio, the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) of each WBC category for all-cause or cause-specific mortality in the age and multivariate-model. Persons who died of other causes in cause-specific analysis were censored at the date of death. Survivors were censored at the date of the last follow-up. RRs of mortality in individual WBC categories were computed with the WBC category of 4,000-4,900 cells/mm³ considered as the reference. Multivariate models were adjusted for age (continuous), BMI (continuous), smoking status (never, former, current: dummy code), alcohol consumption (current, former, never: dummy code), regular exercise (yes, no), DBP, TC, HDL-C, HbA1c (continuous) since DBP was significantly associated with WBC counts. The model including SBP instead of DBP showed the same results. A linear trend of association was assessed by the regression model assigning score (0, 1, 2,...) to the levels of the WBC category. We checked the assumption of proportional hazards by the log-minus-log (LML) plot. Each categorical covariate remained intact and each continuous covariate was categorized into the quartiles, and the LML plots were examined. For each covariate, the plots were parallel, indicating that the proportional hazard assumption was not violated.

To elucidate the modification of the effects of WBC count by smoking status, subjects were stratified into three subgroups (never, former, current). In addition, we estimated multivariate RR of each WBC category. We also stratified the subjects into two subgroups by BMI of 25 kg/m² according to criteria recommended by the Japan Society for the Study of Obesity²² and thereafter performed the same analysis.

All analyses were performed using the SPSS 11.0 statistical package. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The mean (standard deviation [SD]) of age at baseline was 52.3 (13.6) years [53.0 (13.4) for men and 51.9 (13.7) for women]. Mean (SD) and median values of WBC (cells/mm³) were significantly higher among men [mean (SD), 6,821 (1,427); median, 6,700] than women [6,330 (1,326); 6,200] ($p < 0.001$).

The baseline characteristics of the subjects according to WBC category are shown in Table 1. Compared with those in lower WBC categories, subjects in higher

WBC categories were likely to be young, obese, and current smokers among both men and women. DBP, TC, HDL-C, and HbA1c were significantly different among the WBC categories. The WBC counts were positively associated with DBP, TC, and HbA1c and negatively with HDL-C.

Total person-years were 64,788 (26,245 for men and 38,543 for women), the mean follow-up period was 9.6 years (9.5 for men and 9.7 for women), and the range of follow-up period was 1.6-10.0 years (1.6-10.0 for men and 1.8-10.0 for women). During follow-up, there were 576 deaths (307 among men and 269 among women). Of them, 161 deaths (28%) were due to cardiovascular disease.

Table 2 shows the association between WBC and all-cause mortality. Overall, after multivariate-adjustment, a graded association between WBC count and higher risk of all-cause mortality was observed (p for trend=0.02; WBC of 9,000-10,000 cells/mm³ vs. WBC of 4,000-4,900 cells/mm³: RR = 1.61, 95% CI: 1.07-2.40). Stratified by sex, this graded association was observed only among women (p for trend=0.03).

Table 3 presents the association between WBC and CVD mortality. For the entire sample, subjects in the highest category were likely to have a higher risk of death from CVD (RR = 1.79, 0.97-3.71), but the estimates showed no significant trend. Sex-specific multivariate-adjusted analyses showed borderline significantly increased RR for cardiovascular disease mortality only among women, with RR and 95% CIs for the lowest, 2nd, 3rd, 4th, 5th, highest categories of 1.00 (referent), 1.02 (0.53-1.96), 1.12 (0.56-2.24), 0.88 (0.39-1.97), 2.04 (0.90-4.64), and 2.66 (0.95-7.45), respectively (p for trend = 0.08). Since similar RRs for lowest to 4th and 5th to highest were observed, these categories were analyzed in combination. Women with WBC counts of 8,000-10,000 cells/mm³ had over a 2-fold elevated risk of CVD (RR = 2.18, 1.23-3.88) compared with those with WBC counts of 4,000-7,900 cells/mm³. No significant association was observed in men.

The effect modification of smoking status on the associations between WBC count and all-cause and CVD mortality was assessed (Table 4). The associations of WBC count with all-cause and CVD mortality were pronounced in never-smokers. Elevated WBC count was borderline significantly associated with increased risk of all-cause mortality in a graded manner (p for trend=0.07). Never-smokers with WBC counts of 9,000-10,000 cells/mm³ had over a 3-fold elevated risk for CVD death compared with those with WBC counts of 4,000-4,900 cells/mm³ (RR = 3.20, 1.25-8.24). When 6 categories were combined into 2 categories, never-smokers with WBC counts of 8,000-10,000 cells/mm³ had a 2-fold high risk of CVD (RR = 2.05, 1.12-3.76) compared with those with WBC counts of 4,000-7,900 cells/mm³.

Table 5 shows the effect modification of BMI on the associations between

WBC count and all-cause and CVD mortality. Among the subjects with BMI of <25 kg/m² and over, WBC count was borderline significantly and positively associated with all-cause mortality risk and CVD mortality risk in a dose-dependent manner (p for trend=0.08, 0.09, respectively). On the other hand, among the subjects with BMI of ≥ 25 kg/m², those with WBC count of $\geq 8,000$ cells/mm³ seemed have high RRs for all-cause and CVD mortality although statistically not significant.

Discussion

In this study of a nationally representative cohort of Japanese men and women, WBC count was significantly and positively associated with increased risk of all-cause mortality among overall subjects even after adjustment for well-known confounding factors including age, BMI, smoking status, alcohol consumption, regular exercise, DBP, TC, HDL-C, HbA1c (p value for trend=0.02). After stratification by sex, this association was obvious among women (p value for trend=0.03). Moreover, as for CVD mortality, the subjects, especially women, with WBC count of $\geq 8,000$ cells/mm³ were likely to have increased risk. In addition, stratified by smoking status, we found the associations of elevated WBC count with all-cause and CVD mortality in never-smokers.

First, the gender difference observed in the present study requires consideration. Our study showed a significant association of WBC count with all-cause mortality and CVD mortality among women but not among men. These findings may in part be explained by the difference in smoking status between men and women since the WBC count increases with the amount smoked. In our study, the proportions of current smokers were 54.2% and 8.7% among men and women, respectively, and the smoking rate of men was higher than those of other studies conducted in occidental countries,^{12,15} which demonstrated the usefulness of the WBC count as a strong predictor of mortality. In a study of Koreans whose smoking status was similar to that of Japanese, the strong association of elevated WBC with mortality was observed among never smokers rather than smokers.¹⁰ In our study, overall, the associations of WBC count with all-cause and CVD mortality were observed in never-smokers though analyses by sex could not be performed because of insufficient sample size. Smoking may conceal the true association. To confirm sex difference of the effect of WBC count on mortality in Japan, it is necessary to examine this issue among non-smoker men and women in much larger prospective studies.

The present study showed that an elevated WBC count predicted all-cause mortality among overall subjects and especially among women. A few earlier studies have presented data stratified by sex or included only women. Only three studies found a positive association between the WBC count and all-cause mortality in women.^{10,11,21}

The WBC count broadly indicates the level of host response to stressors and provides an index of acute and chronic inflammatory processes. Although this association remained after adjustment for clinical diagnosis of major chronic diseases, subclinical diseases may have affected the observed association. The association may be in part a consequence of the association between WBC count and CVD mortality, as mentioned below.

We found that an elevated WBC count was an independent predictor of CVD mortality among Japanese women. Several studies have assessed the WBC count as a predictor of CVD in women^{7,9-11,13,14} though the researches for women are far fewer than those for men. Of them, the Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) provided some interesting findings.¹¹ The WHI-OS reported that the RRs of CHD, stroke, and CVD were 2.36 (95% CI: 1.51-3.68), 1.46 (95% CI: 1.17-1.81), and 1.47 (95% CI: 1.26-1.72) among women in the upper quartile of WBC counts (6,710-15,000 cells/mm³) compared with those in the lowest quartile (2,500-4,700 cells/mm³) although elevated WBC counts caused by acute bacterial infection and decreased WBC counts caused by reduced immune function need to be considered in the interpretation of the result. WHI-OS also showed that the upper quartile was a threshold for elevated risk and was approximated by a WBC count of greater than 6,700 cells/mm³ [RR of CVD mortality: 1.00 (lowest quartile: referent), 1.01 (second quartile), 1.12 (third quartile), 1.47 (upper quartile)]. Such a threshold effect was also observed in our study [RR of CVD mortality: 1.00 (WBC of 4,000-4,900 cells/mm³: referent), 1.02 (WBC of 5,000-5,900 cells/mm³), 1.12 (WBC of 6,000-6,900 cells/mm³: referent), 0.88 (WBC of 7,000-7,900 cells/mm³), 2.04 (WBC of 8,000-8,900 cells/mm³), 2.66 (WBC of 9,000-10,000 cells/mm³); WBC of 8,000-10,000 vs. WBC of 4,000-7,900: RR = 2.18, 1.23-3.88]. This finding may be relevant to the underlying mechanisms between elevated WBC and CVD mortality risk. In addition, the WHI-OS conducted the nested case-control study to evaluate the association between WBC and CHD mortality under consideration of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) which is widely recognized not only as inflammatory indicator but also as cardiovascular risk factor. The WBC count was still an independent predictor of CHD risk, comparable in magnitude to hsCRP although adjustment for hsCRP attenuated the association between WBC count and CHD death. Unfortunately, the information on hsCRP was not available in our study.

We also examined whether BMI modified the association between WBC count and mortality risk. There were the borderline significant and positive associations between WBC count and all-cause and CVD mortality risk among the subjects with BMI of <25 kg/m². Among the subjects with BMI of ≥25 kg/m², the RRs for those

with WBC count of $\geq 8,000$ cells/mm³ were also likely to be high although statistically not significant. The number of obese subjects was too small to judge the modification by BMI in our study. Speculatively, together with the results in previous studies^{7-9,11-15} on occidentals with high BMI, BMI may not modify the association between WBC count and mortality risk.

It is not known whether WBC is involved directly in the pathogenesis of CVD events or is merely a risk marker for other factors causing CVD. The association of elevated WBC count with CVD risk remained after adjusting for other CVD risk factors, suggesting a causal relationship. A number of pathogenetic mechanisms have been postulated to help explain the association. WBCs influence blood rheology and adhesive properties, and have a role in endothelial injury by adhering to endothelium and damaging it with toxic oxygen compounds and proteolytic enzymes.²³ It is possible that the WBC count in healthy persons is a sign of active atherogenesis and helps to identify high-risk candidates for CVD.

This study has several important strengths. First, these data are from a large nationally-representative cohort and, thus, our findings can be generalized to the Japanese population. Second, we excluded participants with WBC counts below and above the clinically-defined normal range to remove potential contributions from reduced immune function and infections, particularly chronic infections, respectively. This study has several potential limitations. First, only one measurement of WBC count was performed. Multiple WBC measurements over time and their change may provide more accurate and detailed information to predict future mortality. If this proves true, the present study may underestimate the true association between WBC and mortality. We would like to examine individual variation of WBC count in future. Second, a few previous studies^{8,16} provided the positive associations of neutrophils with all-cause and CVD mortality. Unfortunately, we had no data on differential WBC counts. Third, the sample was too small to study the associations between WBC counts and specific sites of CVD. Finally, unfortunately, hsCRP was not measured in our study. Therefore, we may overestimate the association between WBC count and mortality because we could not use hsCRP as a covariate.

In conclusion, our results suggest the associations of elevated WBC count with all-cause and CVD mortality among Japanese people, especially among women and among never-smokers. In the context of public health practice, women with WBC counts of 8,000-10,000 cells/mm³ had a 1.5-fold borderline significantly high risk for all-cause mortality (RR=1.50, 0.95-2.37) and a 2.2-fold significantly high risk for CVD mortality (RR=2.22, 1.06-4.62) compared to those with WBC counts of 4,000-4,900 cells/mm³, which may indicate a role for inflammation in the pathogenesis. Additionally,

the method of WBC measurement is well-standardized, widely available, and inexpensive. It is necessary to pay further attention to the potentiality of WBC count as a predictor of mortality.

Acknowledgements

This study was supported by the grant-in-aid of the Ministry of Health and Welfare under the auspices of Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, the Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health and Welfare. This study was also supported by a research grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, H11-13-Chouju-046, H14-16-Chouju-003 and H17-18-Chouju-012. The authors thank all members of Japanese Association of Public Health Center Directors and all staffs of the public health centers that cooperated with our study.

References

1. Shinozaki K, Tamura A, Watanabe T, Nakaishi T, Nagase K, Yufu F, et al. Significance of neutrophil counts after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; **69**: 526-529.
2. Hayasaki T, Kaikita K, Okuma T, Yamamoto E, Kuziel WA, et al. CC chemokine receptor-2 deficiency attenuates oxidative stress and infarct size caused by myocardial ischemia-reperfusion in mice. *Circ J* 2006; **70**: 342-351.
3. Kameda K, Matsunaga T, Abe N, Fujiwara T, Hanada H, Fukui K, et al. Increased pericardial fluid level of matrix metalloproteinase-9 activity in patients with acute myocardial infarction: possible role in the development of cardiac rupture. *Circ J* 2006; **70**: 673-678.
4. Yip HK, Sun CK, Chang LT, Wu CJ. Strong correlation between serum levels of inflammatory mediators and their distribution in infarct-related coronary artery. *Circ J* 2006; **70**: 838-845.
5. Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1992; **136**: 525-537.
6. Nagasawa N, Tamakoshi K, Yatsuya H, Hori Y, Ishikawa M, Murata C, et al. Association of white blood cell count and clustered components of metabolic syndrome in Japanese men. *Circ J* 2004; **68**: 892-897.
7. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1993; **125**: 855-863.
8. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and

- monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005; **15**: 266-271.
9. Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: 316-322.
 10. Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans. *Am J Epidemiol* 2005; **162**: 1062-1069.
 11. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 500-508.
 12. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992; **267**: 1253-1256.
 13. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count and stroke incidence and death. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1994; **139**: 894-902.
 14. Brown DW, Ford ES, Giles WH, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Associations between white blood cell count and risk for cerebrovascular disease mortality: NHANES II Mortality Study, 1976-1992. *Ann Epidemiol* 2004; **14**: 425-430.
 15. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**: 499-503.
 16. Leng SX, Xue QL, Huang Y, Ferrucci L, Fried LP, Walston JD. Baseline total and specific differential white blood cell counts and 5-year all-cause mortality in community-dwelling older women. *Exp Gerontol* 2005; **40**: 982-987.
 17. World Health Organization. The Tobacco Atlas. 2002.
 18. World Health Organization. World Health Statistics 2005.
 19. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: The NIPPON DATA90 Research Group. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; **184**: 143-150.
 20. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, et al. Electrocardiogram screening for left high R-wave predicts cardiovascular death in a Japanese community-based population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res* 2006; **29**: 353-360.

21. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA90 Research Group. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J* 2006; **70**: 954-959.
22. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan, *Circ J* 2002; **66**: 987-992.
23. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; **257**: 2318-2324.

Appendix

List of the NIPPON DATA90 Research group:

NIPPON DATA90: "National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged 1990"

Chairman: Hirotugu Ueshima (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga)

Consultant: Osamu Iimura (Hokkaido JR Sapporo Hospital, Sapporo, Hokkaido), Teruo Omae (Health C&C Center, Hisayama, Kasuya, Fukuoka), Kazuo Ueda (Murakami Memorial Hospital, Nakatsu, Oita), Hiroshi Yanagawa (Saitama Prefectural University, Koshigaya, Saitama), Hiroshi Horibe (Keisen Clinic, Aichi).

Participating Researchers: Akira Okayama (Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka), Kazunori Kodama, Fumiyoshi Kasagi (Department of Epidemiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Hiroshima), Tomonori Okamura, Yoshikuni Kita (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga), Takehito Hayakawa, Shinichi Tanihara (Department of Public Health, School of Medicine, Shimane University, Izumo, Shimane), Shigeyuki Saito (Second Department of Internal Medicine School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido), Kiyomi Sakata (Department of Hygiene and Preventive Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Iwate), Yoshikazu Nakamura (Department of Health Science Division of Epidemiology and Community Health, Jichi Medical School, Minami Kawachi, Tochigi), Hideaki Toyoshima (Department of Public Health/Health Information Dynamics, Field of Social Life Science, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi), Fumihiko Kakuno (Higashiomi Public Health Center, Higashiomi, Shiga), Yasuyuki Nakamura (Department of Living and Welfare Faculty of Home Economics, Kyoto Women's University, Kyoto)

Participating Research Associates: Yutaka Kiyohara (Department of Basic Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Masumi Minowa (Faculty of Humanities, Seitoku University, Matsudo, Chiba), Minoru Iida (Kansai University of Welfare Sciences, Kashiwara, Osaka), Tsutomu Hashimoto (Kinugasa General Hospital, Yokosuka, Kanagawa), Shigemichi Tanaka (Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Teine Keijinkai, Sapporo, Hokkaido), Atsushi Terao (Health Promotion Division, Department of Public Health and Welfare, Shiga Prefecture, Otsu, Shiga), Katsuhiko Kawaminami (Department of Public Health Policy, National Institute of Public Health, Wako, Saitama), Koryo Sawai (The Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, Tokyo), Shigeo Shibata (Clinical Nutrition, Kagawa Nutrition University, Sakado, Saitama)

Table 1 Baseline characteristics by sex according to white blood cell count, NIPPON DATA90, 1990-2000

	White blood cell count (cells/mm ³)						P for difference
	4,000-4,900	5,000-5,900	6,000-6,900	7,000-7,900	8,000-8,900	9,000-10,000	
Men							
Number of subjects	281	555	691	579	427	240	
Age*	59.0±14.4	54.1±13.8	53.2±13.4	52.3±12.6	50.4±12.7	48.7±12.2	<0.001
Body mass index (kg/m ²)*	22.0±2.97	22.7±2.85	23.0±2.88	23.2±3.08	23.3±3.19	23.3±3.03	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)*	136.4±21.0	136.1±19.9	138.4±20.6	137.8±19.8	138.6±20.3	138.8±19.5	0.2
Diastolic blood pressure (mmHg)*	81.9±11.2	82.6±11.8	84.4±11.8	84.2±11.4	84.3±11.6	84.8±11.7	<0.01
Total cholesterol (mg/dl)*	188.6±34.9	192.9±35.5	199.2±34.6	199.4±36.1	203.4±38.0	202.1±36.3	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)*	53.4±15.3	51.6±14.7	51.6±15.6	49.9±14.3	49.4±15.6	48.0±14.4	<0.001
Hemoglobin A1c (%) *	4.97±0.77	4.95±0.67	5.00±0.86	4.99±0.61	5.00±0.61	5.15±0.87	<0.05
Smoking status							
Never-smoker (%)	35.2	27.7	22.6	18.8	12.6	8.8	<0.001
Former-smoker (%)	33.5	28.5	27.4	21.8	17.8	11.3	
Current smoker (%)	31.3	43.8	50.1	59.4	69.6	80.0	
Alcohol consumption							
Never-drinker (%)	32.0	37.1	34.4	34.5	36.1	30.0	0.10
Former-drinker (%)	7.5	8.1	4.9	5.2	4.9	4.6	
Current drinker (%)	60.5	54.8	60.6	60.3	59.0	65.4	
Regular exercise (%)	29.5	24.1	23.0	22.5	16.6	22.9	<0.01
Medical history							
Hypertension (%)	20.6	19.6	23.2	19.9	20.1	23.3	0.5
Diabetes (%)	5.7	6.5	7.5	5.7	5.2	5.4	0.3
Dyslipidemia (%)	4.3	4.0	8.0	7.3	5.4	6.3	<0.05
Women							
Number of subjects	625	1099	1013	745	350	151	
Age*	55.1±13.9	53.0±13.6	51.3±13.7	50.4±13.3	49.4±13.3	48.0±13.0	<0.001
Body mass index (kg/m ²)*	22.3±3.16	22.7±3.18	22.8±3.14	23.2±3.42	23.2±3.43	23.3±3.58	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)*	132.8±20.2	132.9±20.5	133.2±21.1	133.5±21.1	133.9±19.7	135.6±21.7	0.7
Diastolic blood pressure (mmHg)*	78.5±11.4	79.4±11.3	79.4±12.1	79.5±11.7	80.8±12.0	80.9±12.2	<0.05
Total cholesterol (mg/dl)*	200.2±37.2	206.7±37.7	208.9±38.3	208.3±36.4	210.7±39.7	206.3±40.5	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)*	57.9±15.2	58.1±15.4	57.4±14.8	55.5±14.5	55.0±14.3	53.7±12.6	<0.001
Hemoglobin A1c (%) *	4.82±0.57	4.89±0.69	4.88±0.65	4.93±0.80	4.93±0.78	5.09±0.92	<0.001
Smoking status							
Never-smoker (%)	93.4	90.9	89.4	86.0	80.3	79.5	<0.001
Former-smoker (%)	1.9	3.0	2.3	3.1	2.3	1.3	
Current smoker (%)	4.6	6.1	8.3	10.9	17.4	19.2	
Alcohol consumption							
Never-drinker (%)	92.6	92.7	92.8	92.3	90.9	93.4	0.5
Former-drinker (%)	1.6	0.8	0.5	1.2	1.4	0.0	
Current drinker (%)	5.8	6.5	6.7	6.4	7.7	6.6	
Regular exercise (%)	19.4	18.5	18.3	18.7	17.7	21.9	0.9
Medical history							
Hypertension (%)	22.2	19.6	19.4	22.6	18.3	19.2	0.4
Diabetes (%)	3.4	4.5	3.1	3.4	1.7	6.0	0.09
Dyslipidemia (%)	8.2	6.9	7.7	8.2	3.7	6.0	0.1

*mean±standard deviation

Table 2 Adjusted relative risk (RR) for all-cause mortality according to white blood cell count, NIPPON DATA90, 1990-2000

<i>Baseline WBC count (cells/mm³)</i>	<i>No. of deaths</i>	<i>Person- years</i>	<i>Age, (sex)-adjusted RR (95% CI)</i>	<i>Multivariate-adjusted RR* (95% CI)</i>
<i>Overall</i>				
4,000-4,900	97	8563	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	146	15852	1.09 (0.84-1.40)	1.06 (0.81-1.37)
6,000-6,900	135	16374	1.09 (0.84-1.41)	1.08 (0.82-1.41)
7,000-7,900	100	12824	1.14 (0.86-1.51)	1.12 (0.84-1.50)
8,000-8,900	63	7419	1.43 (1.04-1.98) [†]	1.32 (0.95-1.84)
9,000-10,000	35	3756	1.82 (1.23-2.70) ^{**}	1.61 (1.07-2.40) [†]
<i>p-value for trend</i>			<0.01	0.02
<i>Men</i>				
4,000-4,900	49	2555	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	72	5191	1.12 (0.78-1.61)	1.08 (0.75-1.57)
6,000-6,900	69	6569	0.95 (0.65-1.37)	0.98 (0.67-1.43)
7,000-7,900	52	5585	0.98 (0.66-1.45)	0.99 (0.66-1.48)
8,000-8,900	41	4047	1.35 (0.89-2.06)	1.30 (0.84-2.02)
9,000-10,000	24	2299	1.68 (1.02-2.76) [†]	1.48 (0.89-2.48)
<i>p-value for trend</i>			0.1	0.2
<i>Women</i>				
4,000-4,900	48	6008	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	74	10661	1.07 (0.74-1.53)	1.03 (0.72-1.49)
6,000-6,900	66	9805	1.26 (0.87-1.83)	1.23 (0.84-1.80)
7,000-7,900	48	7239	1.36 (0.91-2.03)	1.32 (0.87-1.98)
8,000-8,900	22	3372	1.52 (0.92-2.52)	1.38 (0.82-2.32)
9,000-10,000	11	1457	2.03 (1.05-3.93) [†]	1.78 (0.92-3.47)
<i>p-value for trend</i>			0.01	0.03

* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, smoking status (never, former, current), alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL.cholesterol, and hemoglobin A1c. ** $p < 0.01$. [†] $p < 0.05$

Table 3 Adjusted relative risk (RR) for death from cardiovascular disease according to white blood cell count, NIPPON DATA90, 1990-2000

<i>Baseline WBC count (cells/mm³)</i>	<i>No. of deaths</i>	<i>Person- years</i>	<i>Age, (sex)-adjusted RR (95% CI)</i>	<i>Multivariate-adjusted RR* (95% CI)</i>
<i>Overall</i>				
4,000-4,900	29	8563	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	43	15852	1.09 (0.68-1.75)	1.05 (0.65-1.69)
6,000-6,900	37	16374	1.05 (0.64-1.71)	1.00 (0.61-1.66)
7,000-7,900	21	12824	0.87 (0.49-1.52)	0.82 (0.46-1.45)
8,000-8,900	20	7419	1.69 (0.95-3.00)	1.46 (0.80-2.65)
9,000-10,000	11	3756	2.19 (1.08-4.45)**	1.79 (0.97-3.71)
<i>p-value for trend</i>			0.08	0.2
<i>Men</i>				
4,000-4,900	13	2555	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	20	5191	1.17 (0.58-2.36)	1.09 (0.53-2.23)
6,000-6,900	19	6569	0.99 (0.49-2.01)	0.93 (0.45-1.93)
7,000-7,900	11	5585	0.79 (0.35-1.78)	0.72 (0.31-1.64)
8,000-8,900	10	4047	1.27 (0.55-2.93)	1.04 (0.44-2.49)
9,000-10,000	6	2299	1.62 (0.60-4.34)	1.23 (0.44-3.40)
<i>p-value for trend</i>			0.7	0.9
<i>Women</i>				
4,000-4,900	16	6008	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5,000-5,900	23	10661	1.03 (0.54-1.95)	1.02 (0.53-1.96)
6,000-6,900	18	9805	1.10 (0.56-2.17)	1.12 (0.56-2.24)
7,000-7,900	10	7239	0.92 (0.42-2.03)	0.88 (0.39-1.97)
8,000-8,900	10	3372	2.24 (1.01-4.95)**	2.04 (0.90-4.64)
9,000-10,000	5	1457	3.10 (1.13-8.50)**	2.66 (0.95-7.45)
<i>p-value for trend</i>			0.04	0.08

* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, smoking status (never, former, current), alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, and hemoglobin A1c. ** $p < 0.05$.

Table 4 Multivariable-adjusted relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) for all-cause mortality and death from cardiovascular disease according to white blood cell count by smoking status among overall subjects, NIPPON DATA90, 1990-2000

Baseline WBC count (cells/mm ³)	Person- years	All-cause			Cardiovascular disease		
		No. of deaths	RR [*]	95% CI	No. of deaths	RR [*]	95% CI
<i>Never-smoker</i>							
4,000-4,900	6529	59	1.00	(referent)	20	1.00	(referent)
5,000-5,900	11169	78	1.03	(0.73-0.146)	25	1.03	(0.56-1.88)
6,000-6,900	10286	63	1.14	(0.79-1.64)	15	0.88	(0.44-1.75)
7,000-7,900	7292	49	1.28	(0.87-1.88)	11	0.89	(0.42-1.89)
8,000-8,900	3241	19	1.25	(0.74-2.12)	7	1.49	(0.62-3.59)
9,000-10,000	1365	10	1.67	(0.85-3.32)	6	3.20	(1.25-8.24) ^{**}
	<i>p-value for trend</i>		0.07				0.2
<i>Former-smoker</i>							
4,000-4,900	992	15	1.00	(referent)	4	1.00	(referent)
5,000-5,900	1774	29	1.87	(0.73-2.65)	8	1.24	(0.36-4.31)
6,000-6,900	2003	25	1.19	(0.61-2.29)	3	0.47	(0.10-2.15)
7,000-7,900	1427	15	1.17	(0.56-2.44)	4	1.03	(0.25-4.28)
8,000-8,900	795	9	1.46	(0.62-3.48)	4	1.62	(0.37-6.98)
9,000-10,000	266	4	1.99	(0.62-6.35)	0	-	-
	<i>p-value for trend</i>		0.5				0.9
<i>Current smoker</i>							
4,000-4,900	1041	23	1.00	(referent)	5	1.00	(referent)
5,000-5,900	2909	39	0.81	(0.48-1.37)	10	0.95	(0.32-2.86)
6,000-6,900	4085	47	0.88	(0.53-1.47)	19	1.52	(0.55-4.21)
7,000-7,900	4105	36	0.80	(0.47-1.38)	6	0.56	(0.17-1.90)
8,000-8,900	3383	35	1.09	(0.63-1.89)	9	1.23	(0.39-3.86)
9,000-10,000	2125	21	1.24	(0.67-2.29)	5	1.35	(0.37-4.91)
	<i>p-value for trend</i>		0.3				0.9

* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL.cholesterol, and hemoglobin A1c. ** $p < 0.05$.

Table 5 Multivariable-adjusted relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) for all-cause mortality and death from cardiovascular disease according to white blood cell count by BMI of 25 kg/m² among overall subjects, NIPPON DATA90, 1990-2000

Baseline WBC count (cells/mm ³)		Person- years	All-cause			Cardiovascular disease		
			No. of deaths	RR [*]	95% CI	No. of deaths	RR [*]	95% CI
Body mass index: <25 kg/m ²								
4,000-4,900		7009	82	1.00	(referent)	23	1.00	(referent)
5,000-5,900		12334	112	1.02	(0.77-1.37)	33	1.28	(0.69-2.40)
6,000-6,900		12591	108	1.13	(0.84-1.52)	32	1.05	(0.54-2.01)
7,000-7,900		9459	79	1.15	(0.84-1.58)	16	1.08	(0.54-2.16)
8,000-8,900		5354	44	1.19	(0.81-1.73)	15	1.87	(0.89-3.92)
9,000-10,000		2759	25	1.48	(0.93-2.35)	7	2.38	(0.99-5.76)
		p-value for trend		0.08			0.09	
Body mass index: ≥25 kg/m ²								
4,000-4,900		1554	15	1.00	(referent)	6	1.00	(referent)
5,000-5,900		3518	34	1.11	(0.65-1.91)	10	0.98	(0.34-2.81)
6,000-6,900		3784	27	1.24	(0.71-2.14)	5	0.51	(0.15-1.77)
7,000-7,900		3365	21	0.87	(0.45-1.66)	5	0.68	(0.19-2.40)
8,000-8,900		2065	19	1.55	(0.79-3.05)	5	1.12	(0.29-4.26)
9,000-10,000		997	10	1.62	(0.68-3.87)	4	2.56	(0.58-11.2)
		p-value for trend		0.3			0.5	

* Adjusted for age, sex, BMI at baseline, alcohol consumption (never, former, current), regular exercise (yes, no), diastolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, and hemoglobin A1c.

NIPPON DATA からみた健康寿命に影響を与える因子の解析 糖化ストレスと生命予後：老化指標としてのフルクトサミン

札幌医科大学医学部第二内科 斎藤重幸

【目的】疫学研究から糖尿病・耐糖能異常は心筋梗塞、脳梗塞など動脈硬化性疾患の危険因子であることは確立している。また、悪性新生物と糖尿病の関連が注目されている。糖尿病は高血糖の持続として定義される状態であるが、糖尿病における大血管障害や悪性新生物の発症機転についての詳細は不明である。一方、生体の血糖レベルは正常では常に一定範囲内に調節されている。これは、ブドウ糖が脳をはじめとした各器官の主要なエネルギー源であるだけでなく、組織の「糖化ストレス」をもたらす有害物質である側面からも説明できる。糖尿病における臓器障害の原因として糖化ストレスの最終産生物質として advanced glycation endproducts (AGE) の意義が知られるが、AGE は糖化蛋白を経て産生される化合物の総称で、臨床的な AGE の量や活性の評価方法や、予防医学上の意義は確立されていない。生体内の比較的半減期の長いヘモグロビンやアルブミンなどの蛋白質は、血液中を循環している間に、N 末端または側鎖のアミノ基にグルコースのアルデヒド基が非酵素的に結合して、糖化蛋白を生成する。生成された糖化蛋白は、側鎖結合が安定なフルクトース構造をとるためにフルクトサミンとも呼ばれる。従って血清フルクトサミンは糖化ストレスの一部を反映する指標と考えられる。

1990 年に実施された循環器疾患基礎調査では無作為抽された日本人一般住民の血糖レベルとして随時血糖値、グリコヘモグロビン、フルクトサミンが測定されている。また、これらの調査客体は 10 年間の生命予後と死因が死亡診断書を根拠に検討されている。今回はこの追跡データベース (NIPPON DATA90) より糖化蛋白であるフルクトサミンと生命予後の関連について検討した。

【対象・方法】全対象は 1990 年 11 月に実施された第 4 次循環器疾患基礎調査客体で 2000 年 11 月 15 日までの 10 年間に生死、死因の追跡を行った 8,385 名であり追跡率は 97.8%であった。10 年間の生死の判定は住民票の追跡により行い、死亡原因は死亡診断書の記載により ICD10 に従って分類した。解析項目は性、年齢、血圧値 (収縮期、拡張期)、随時血糖値、総コレステロールレベル、BMI、喫煙、飲酒である。

今回はまず、追跡対象のうち糖尿病患者を除く 30 歳～64 歳の集団について、フルクトサミンの記述疫学、特にフルクトサミンとの関連因子を解析し、一般集団におけるフルク

トサミンの意義を検討した。次ぎに 30 歳以上の全集団について、総死亡をエンドポイントとして、長期生命予後に与える血清フルクトサミンレベルの効果を解析した。

ヘモグロビン(Hb)A1c6.0%以上、または随時血糖値 200mg/dl 以上と現在、過去に糖尿病として診療された者を「糖尿病」として除外した。また、収縮期血圧 140mmHg 以上 and/or 拡張期血圧 90mmHg 以上と降圧薬服用者を高血圧と定義した。コレステロールレベルはこれまでの NIPPON DATA 解析成果から 240mg/dl 以上を「高脂血症」した。30 歳以上全年齢でのフルクトサミンを 5 分位として、各層の総死亡累積死亡曲線を Kaplan-Meier 法により比較した。また、生命予後関連因子を共変量として Cox 比例ハザードモデルで総死亡におけるフルクトサミン各レベルの相対危険を解析した。

さらに、本結果の妥当性を検討するために、教室が実施している地域疫学研究(端野・壮瞥町)研究との統合研究を行試みた。数値は平均値±標準偏差値で示し、群間の平均値の比較は ANOVA を用いた。p<0.05 を以って有意水準とした。

【結果】30 歳から 64 歳までの糖尿病患者を除く集団での諸量を男女別に表 1 に示した。対象の平均年齢は男性 47.2±9.7 歳 (2542 名)、女性 46.7±9.7 歳 (3630 名)、フルクトサミン平均血中濃度は男性 254.7±18.2μmol/L、女性 256.6±18.21μmol/L とフルクトサミン濃度に男女差はないことが示され、またフルクトサミンのヒストグラム(図 1)を求めると男女ともに正規分布を示し、その分布範囲も男女同様であった。表 3 にはフルクトサミンと関連因子の相関解析の結果を示す。非糖尿病患者集団ではフルクトサミンは随時血糖値、HbA1c 値と弱い正相関が認められた。しかしながら、フルクトサミンは HbA1c を含む物質として測定されているが、その関連は弱いものであった(図 2)。女性では年齢との有意な正の相関が認められたが、男性では関連が認められない。体格指数(BMI)とフルクトサミンは男女ともに弱い負の相関を示し、BMI が大きい者ではフルクトサミン濃度は低い傾向であった。フルクトサミンと最も強い関連を示したのは血中アルブミン濃度であり、男性 $r=0.392$ 、女性 $r=0.472$ (図 2)であった。フルクトサミンを従属変数とした重回帰分析では年齢(正)、血中アルブミン(正)、喫煙歴(負：非喫煙者でフルクトサミンは高値)、HbA1c(正)、BMI(負)が有意な関連因子として抽出されたが、血圧値、脂質値などとの関連は存在しなかった。

30 歳以上の全年齢について非糖尿病患者のフルクトサミンと生命予後との関連を検討した。血清フルクトサミン濃度 5 分位の男女別の諸量の比較を表 4 に示した。表 5 に血清フルクトサミン濃度 5 分位毎の総死亡率、がん死亡率、循環器疾患死亡率、脳卒中死亡率を示した。何れもフルクトサミン濃度が最高位で死亡率が上昇する傾向が示された。Kaplan-Meier 法で総死亡を endpoint とした累積生存率を描出すると、フルクトサミン濃度が最高位で累積生存率は低下し、これは Log-rank 法による検討で有意な低下となった(図 3)。Cox の比例ハザードモデルから非糖尿病患者の生命予後規定因子の解析を行った。モデルにはフルクトサミン濃度 5 分位、性、年齢、BMI、脂質(総コレステ

ロール値)、血中アルブミン値、血圧(収縮期血圧値)、循環器疾患既往を組入れた。血清アルブミン値は年齢、性、血圧、アルブミン値とともに有意な生命予後規定因子となった。他の予後規定因子で調整してもフルクトサミンレベル最高位の総死亡の相対危険を1.578(95%信頼区間1.217~2.046)であった。本年度、教室が継続して実施している疫学調査の一般住民1500名の検討でも生命予後規定関連因子として、血圧値、血糖値、血中インスリン値、喫煙が抽出された。

【考察】一般住民における予後規定因子として年齢、性、既往歴に加えて血圧値、血糖値、喫煙などが上げられる。これらは循環器疾患や、悪性新生物の発症を介して予後に影響を与えている。今回非糖尿病患者集団の検討では、フルクトサミンはこれらの因子とは独立して予後規定因子として同定された。

フルクトサミンは血清の糖化蛋白の総称である。生体内の比較的半減期の長いヘモグロビンやアルブミンなどの蛋白質は、しだいにN末端または側鎖のアミノ基にグルコースのアルデヒド基が非酵素的に結合して、糖化蛋白を生成する。生成された糖化蛋白は、側鎖結合が安定なフルクトース構造をとるためにフルクトサミンと命名された。したがってHbA1c、グリコアルブミンもフルクトサミンである。今回の検討ではフルクトサミンは有意だが、同じ血糖レベルの長期指標であるHbA1cとの関連は弱く、非糖尿病患者ではフルクトサミンとHbA1cとではその動態に相違が有ることが伺われた。血清フルクトサミンの内訳は、グリコアルブミン約60~80%、グリコ α 1-Gl 1%、グリコ α 2-Gl 2%、グリコ β -Gl 約30%、グリコ γ -Gl 約10%であると報告され、今回の検討で血中アルブミンと比較的強い正の相関を示したことを説明する。

血中フルクトサミン量は血清蛋白量が一定であれば過去1~2週間の平均血糖値の高低を反映するものであり、この特性を利用して臨床的には血糖管理指標として用いられる。今回は非糖尿病患者の集団の検討で、更にHbA1cで血糖レベルを補正した解析で、フルクトサミンは生命予後規定因子として同定された。アルブミンの低値は重要な老化指標である。フルクトサミンは血中アルブミンレベルに規定される。アルブミンの低下によりフルクトサミンレベルは低下する。このような関連にもかかわらず、フルクトサミン高値が若年からの生命予後劣化を予測することは、フルクトサミンレベルで示される糖化蛋白産生能(糖化ストレス)が生体器官・組織の障害を介して生命予後に影響を与えるものと推定され、老化指標としてのフルクトサミンの意義も考慮される。

次年度以降は、NIPPONDATA データベースから高血圧や高脂血症など危険因子とフルクトサミンとの関連を詳細に解析する。また今年度の結果を教室が継続している地域研究での地域住民健診と統合、フルクトサミンと他の老化指標との関連を明らかにする。

表1. 対象の特性 (30~64歳: 糖尿病患者を除く集団)

性別		度数	最小値	最大値	平均値	標準偏差
男性	年齢	2542	30	64	47.22	9.720
	BMI	2506	15.2	40.5	23.173	2.9134
	収縮期血圧 (mmHg)	2508	90	230	134.25	18.459
	拡張期血圧 (mmHg)	2508	42	154	83.39	11.552
	白血球数	2336	3100	27600	7252.44	1909.972
	GOT	2336	9	354	26.71	16.035
	GPT	2336	6	316	29.66	24.262
	γGT	2336	6	1803	57.17	79.800
	総蛋白(g/dl)	2336	6	9	7.27	.481
	アルブミン(g/dl)	2336	2.9	5.6	4.541	.2806
	クレアチニン(mg/dl)	2335	.4	1.8	.910	.1356
	尿酸(mg/dl)	2335	80	1220	562.61	128.113
	総コレステロール (mg/dl)	2336	100	425	199.76	35.610
	トリグリセリド (mg/dl)	2336	26	1808	150.50	105.542
	HDL(mg/dl)	2336	15	136	50.56	14.869
	随時血糖値 (mg/dl)	2336	50	199	97.24	17.899
	HbA1c(%)	2335	3.2	5.9	4.856	.3686
	フルクトサミン (μmol/L)	2335	160	388	254.66	18.210
	有効なケースの数 (リストごと)	2333				
女性	年齢	3630	30	64	46.67	9.745
	BMI	3583	13.4	38.6	22.728	3.1667
	収縮期血圧 (mmHg)	3585	82	242	129.12	18.980
	拡張期血圧 (mmHg)	3585	40	156	78.87	11.651
	白血球数	3383	1500	15200	6379.63	1549.223
	GOT	3383	5	257	21.15	10.738
	GPT	3383	4	364	19.00	14.554
	γGT	3383	1	1299	20.41	30.659
	総蛋白(g/dl)	3383	6	10	7.34	.480
	アルブミン(g/dl)	3383	3.3	5.4	4.448	.2491
	クレアチニン(mg/dl)	3383	.3	8.0	.699	.1708
	尿酸(mg/dl)	3383	10	1060	390.47	98.076
	総コレステロール (mg/dl)	3383	101	445	203.04	37.246
	トリグリセリド (mg/dl)	3383	26	1029	113.59	73.925
	HDL(mg/dl)	3383	16	131	58.30	14.859
	随時血糖値 (mg/dl)	3383	54	199	96.74	16.164
	HbA1c(%)	3383	3.4	5.9	4.739	.3386
	フルクトサミン (μmol/L)	3383	191	332	256.57	18.053
	有効なケースの数 (リストごと)	3383				

表 2 一般住民におけるフルクトサミンの疫学

男性	度数	有効 欠損値	2335	女性	度数	有効 欠損値	3383
			207				247
	平均値		254.66		平均値		256.57
	平均値の標準誤差		.377		平均値の標準誤差		.310
	中央値		254.00		中央値		256.00
	最頻値		257		最頻値		254
	標準偏差		18.210		標準偏差		18.053
	分散		331.697		分散		325.910
	範囲		228		範囲		141
	最小値		160		最小値		191
	最大値		388		最大値		332
	パーセンタイル	10	233.00		パーセンタイル	10	234.00
		20	241.00			20	242.00
		30	245.00			30	247.00
		40	250.00			40	252.00
		50	254.00			50	256.00
		60	258.00			60	260.00
		70	263.00			70	265.00
		80	268.00			80	270.00
		90	277.00			90	279.00

図1. フルクトサミンのヒストグラフ(男女別)

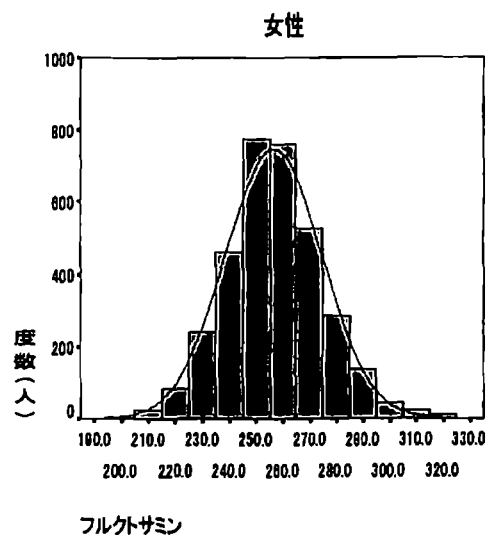
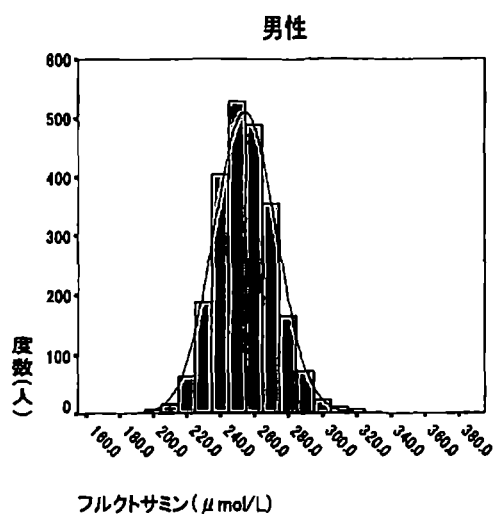


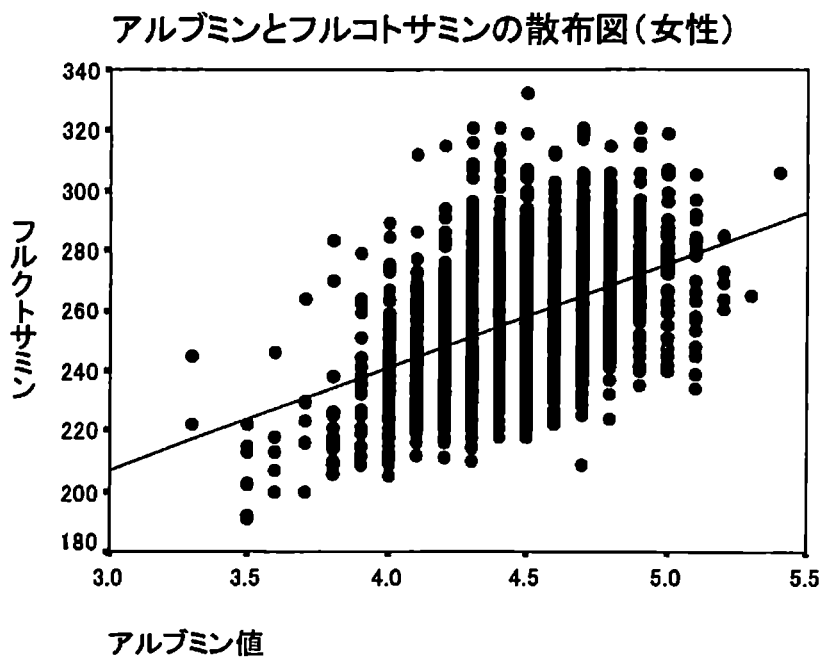
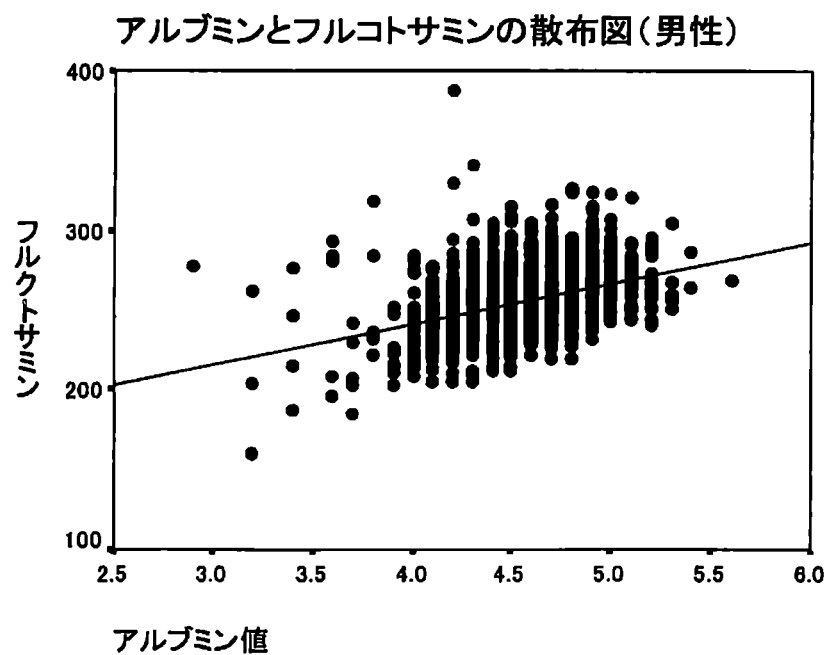
表3 相関係数(30~64歳:糖尿病患者を除く集団)

性別			年齢	BMI	アルブミン	随時血糖値	HbA1c	フルクトサミン
男性	年齢	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	1 .985 2542	.000 .985 2506	-.429(**) .000 2336	.124(**) .000 2336	.200(**) .000 2335	.030 .150 2335
	BMI	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.000 .985 2506	1 .985 2506	.099(**) .000 2334	.053(*) .011 2334	.117(**) .000 2333	-.058(**) .005 2333
	アルブミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	-.428(**) .000 2506	.099(**) .000 2506	1 .000 2334	-.127(**) .000 2334	-.061(**) .003 2333	.392(**) .000 2333
	随時血糖値	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.124(**) .000 2336	.053(*) .011 2334	-.127(**) .000 2336	1 .000 2336	.173(**) .000 2335	.096(**) .000 2335
	HbA1c	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.200(**) .000 2335	.117(**) .000 2333	-.061(**) .003 2335	.173(**) .000 2335	1 .000 2335	.150(**) .000 2335
	フルクトサミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.030 .150 2335	-.058(**) .005 2333	.392(**) .000 2335	.096(**) .000 2335	.150(**) .000 2335	1 .000 2335
女性	年齢	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	1 .985 3630	.228(**) .000 3583	-.114(**) .000 3383	.223(**) .000 3383	.368(**) .000 3383	.211(**) .000 3383
	BMI	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.228(**) .000 3583	1 .985 3583	-.014 .411 3383	.111(**) .000 3383	.217(**) .000 3383	-.102(**) .000 3383
	アルブミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	-.114(**) .000 3383	-.014 .411 3383	1 .000 3383	-.036(*) .039 3383	-.011 .509 3383	.472(**) .000 3383
	随時血糖値	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.223(**) .000 3383	.111(**) .000 3383	-.036(*) .039 3383	1 .000 3383	.269(**) .000 3383	.170(**) .000 3383
	HbA1c	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.368(**) .000 3383	.217(**) .000 3383	-.011 .509 3383	.269(**) .000 3383	1 .000 3383	.238(**) .000 3383
	フルクトサミン	Pearson の相関係数 有意確率 (両側) N	.211(**) .000 3383	-.102(**) .000 3383	.472(**) .000 3383	.170(**) .000 3383	.238(**) .000 3383	1 .000 3383

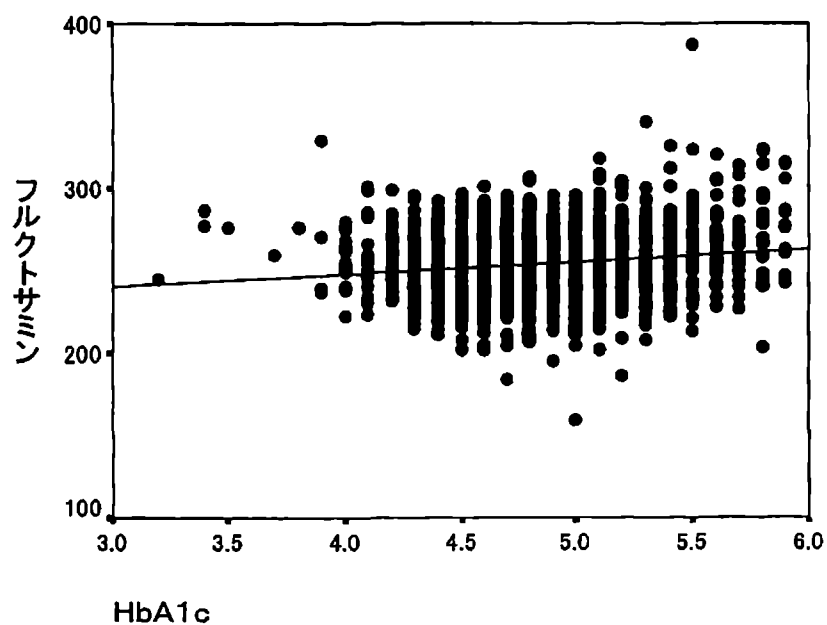
** 相関係数は 1% 水準で有意 (両側)。

* 相関係数は 5% 水準で有意 (両側)。

図2. フルクトサミンとアルブミン、HbA1cとの男女別散布図(表3参照)



HbA1c値とフルクトサミンの散布図(男性)



HbA1c値とフルクトサミンの散布図(女性)

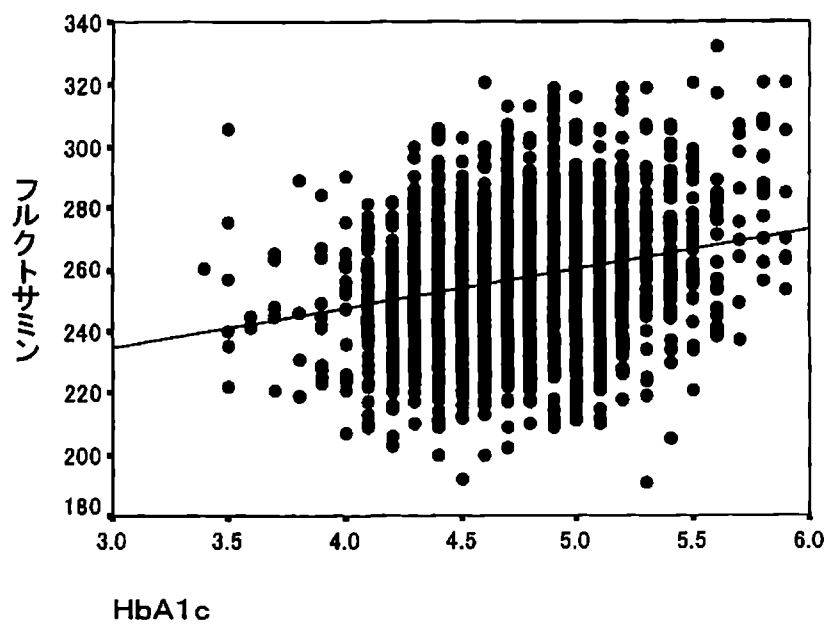


表 4-1 フルクトサミン 5 分位の諸量の比較（糖尿病者を除く 30 歳以上の全年齢：男性）

	年齢	収縮期血 値	拡張期血値	総蛋白	クレアチ ニン	総コレス テロール	HDL	随時血糖 値	HBA1c	フルクト サミン
1 平均値	52.13	135.29	82.23	6.97	.901	193.30	48.24	96.06	4.808	232.10
度数	913	913	913	693	692	693	693	693	692	692
標準偏差	13.531	18.546	11.614	.455	.1558	36.656	16.188	17.244	.3334	9.349
2 平均値	51.88	137.09	83.51	7.19	.914	196.45	48.77	97.60	4.843	246.98
度数	618	618	618	618	618	618	618	618	618	618
標準偏差	13.297	20.939	11.176	.436	.1455	35.268	13.655	18.788	.3402	2.632
3 平均値	51.44	135.92	83.53	7.28	.912	202.21	51.29	96.81	4.874	255.95
度数	570	570	570	570	570	570	570	570	570	570
標準偏差	13.179	18.883	11.103	.437	.1292	35.356	14.662	17.355	.3532	2.584
4 平均値	52.90	138.62	84.24	7.36	.936	200.53	51.68	99.29	4.888	265.69
度数	596	596	596	596	596	596	596	596	596	596
標準偏差	13.940	20.072	11.522	.481	.1642	34.387	14.622	19.846	.3620	3.068
5 平均値	55.85	139.31	84.58	7.48	.963	200.01	53.57	102.91	4.994	284.39
度数	521	521	521	521	521	521	521	521	521	521
標準偏差	14.145	20.811	12.194	.505	.2185	37.460	15.218	21.480	.4490	14.195
合計 平均値	52.70	137.01	83.46	7.24	.923	198.25	50.54	98.35	4.876	255.47
度数	3218	3218	3218	2998	2997	2998	2998	2998	2997	2997

表 4-2 フルクトサミン 5 分位の諸量の比較（糖尿病患者を除く 30 歳以上の全年齢：女性）

	年齢	収縮期血 値	拡張期血 値	総蛋白	クレアチ ニン	総コレス テロール	HDL	随時血糖 値	HBA1c	フルクト サミン
1 平均値	50.63	130.11	77.95	7.03	.681	196.81	54.47	95.90	4.679	232.37
度数	1120	1120	1120	818	818	818	818	818	818	818
標準偏差	50.63	19.842	11.612	.467	.1292	37.527	14.705	15.832	.3396	8.646
2 平均値	50.35	131.26	79.17	7.22	.702	200.80	55.13	96.24	4.736	247.27
度数	769	769	769	769	769	769	769	769	769	769
標準偏差	13.216	19.342	11.410	.422	.1207	36.327	14.322	15.782	.3118	2.650
3 平均値	50.86	131.45	79.08	7.30	.706	206.13	56.66	96.91	4.758	256.02
度数	889	889	889	889	889	889	889	889	889	889
標準偏差	13.711	20.732	11.865	.431	.1299	38.709	13.891	16.058	.3341	2.580
4 平均値	53.08	134.05	79.69	7.40	.735	207.21	59.01	99.86	4.810	265.73
度数	893	893	893	893	893	893	893	893	893	893
標準偏差	13.754	20.533	11.320	.453	.1498	37.290	14.348	17.392	.3353	3.105
5 平均値	56.66	138.33	81.13	7.56	.751	216.62	60.37	103.82	4.928	283.92
度数	910	910	910	910	910	910	910	910	910	910
標準偏差	13.704	21.354	11.875	.489	.2860	38.520	16.582	19.792	.3823	11.300
合計 平均値	52.30	132.96	79.34	7.31	.716	205.85	57.25	98.68	4.786	257.88
度数	4581	4581	4581	4279	4279	4279	4279	4279	4279	4279
標準偏差	14.060	20.586	11.669	.487	.1789	38.306	14.987	17.365	.3527	18.669

表 5-1フルクトサミン5分位と総死亡

		総死亡		合計
		なし	あり(死亡率)	
1	度数	1794	196	1990
	%	90.2%	9.8%	100.0%
2	度数	1265	102	1367
	%	92.5%	7.5%	100.0%
3	度数	1327	101	1428
	%	92.9%	7.1%	100.0%
4	度数	1327	120	1447
	%	91.7%	8.3%	100.0%
5	度数	1221	175	1396
	%	87.5%	12.5%	100.0%
合計	度数	7290	6934	694
	%	90.1%	90.9%	9.1%

表 5-2 フルクトサミン5分位とがん死亡

		がん死亡		合計
		なし	あり (死亡率)	
1	度数	1904	86	1990
	%	95.7%	4.3%	100.0%
2	度数	1324	43	1367
	%	96.9%	3.1%	100.0%
3	度数	1397	31	1428
	%	97.8%	2.2%	100.0%
4	度数	1406	41	1447
	%	97.2%	2.8%	100.0%
5	度数	1342	54	1396
	%	96.1%	3.9%	100.0%
合計	度数	7290	7373	255
	%	90.1%	96.7%	3.3%

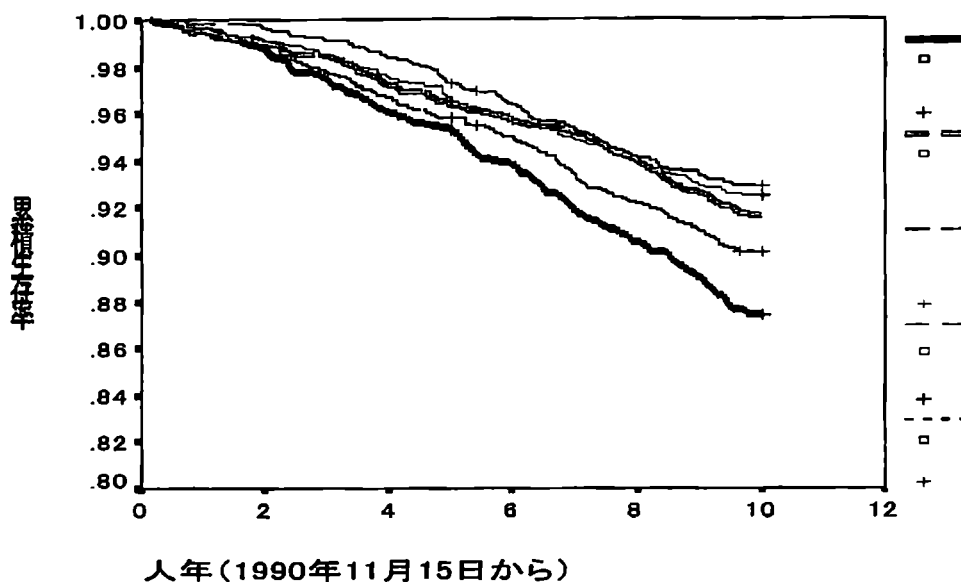
表 5-3 フルクトサミン5分位と総循環器疾患死亡

		循環器疾患死亡		合計
		なし	あり(死亡率)	
1	度数	1932	58	1990
	%	97.1%	2.9%	100.0%
2	度数	1345	22	1367
	%	98.4%	1.6%	100.0%
3	度数	1397	31	1428
	%	97.8%	2.2%	100.0%
4	度数	1406	41	1447
	%	97.2%	2.8%	100.0%
5	度数	1338	58	1396
	%	95.8%	4.2%	100.0%
合計	度数	7290	7418	210
	%	90.1%	97.2%	2.8%

表 5-4 フルクトサミン5分位と脳卒中死亡

		脳卒中死亡		合計
		なし	あり (死亡率)	
1	度数	1970	20	1990
	%	99.0%	1.0%	100.0%
2	度数	1362	5	1367
	%	99.6%	.4%	100.0%
3	度数	1414	14	1428
	%	99.0%	1.0%	100.0%
4	度数	1429	18	1447
	%	98.8%	1.2%	100.0%
5	度数	1368	28	1396
	%	98.0%	2.0%	100.0%
合計	度数	7290	7543	85
	%	90.1%	98.9%	1.1%

図3. フルクトサミン5分位の累積生存率（カプラン・マイヤー法）



上より、曲線は第2分位、第3分位、第4分位、第1分位、第5分位を示す。

表 6 Cox比例ハザードモデルにより総死亡関連因子の解析
フルクトサミン5分位を組みこんだモデル

	β	標準 誤差	Wald 値	自由度	確率	Exp(β)	Exp(β) の 95.0% CI	
							下限	上限
フルクトサミン 5分位			17.74	4	.001	1		
5分位(2)	.060	.136	.20	1	.658	1.062	.814	1.386
5分位(3)	.045	.138	.11	1	.745	1.046	.799	1.370
5分位(4)	.088	.135	.42	1	.514	1.092	.838	1.424
5分位(5)	.456	.132	11.87	1	.001	1.578	1.217	2.046
年齢	.088	.004	443.30	1	.000	1.091	1.083	1.100
BMI	-.028	.013	4.22	1	.040	.973	.948	.999
総コレステロール	-.002	.001	2.19	1	.138	.998	.996	1.001
アルブミン	-1.636	.180	82.21	1	.000	.195	.137	.277
心血管疾患既往	.175	.151	1.33	1	.249	1.191	.885	1.602
HbA1c	.156	.117	1.77	1	.183	1.169	.929	1.471
収縮期血圧値	.006	.002	8.71	1	.003	1.006	1.002	1.010
性	-.534	.085	39.81	1	.000	.586	.497	.692

小野田敏行, Robert D. Abbott, 坂田清美, 岡山明, 斎藤重幸, 上島弘嗣

【目的】高血糖は脳梗塞の危険因子としてよく知られているが、高血糖と脳出血との関係はいまだ明らかではない。本研究では NIPPON DATA (the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-Communicable Disease and its Trends in the Aged) 80 を用いて血糖値が脳出血死亡に及ぼす影響について前向きに検討した。

【方法】1980 年、全国から無作為抽出して行われた循環器疾患基礎調査の受検者に対してその後追跡調査を行って設定した集団 NIPPON DATA 80 のうち、脳卒中の既往がなく、血糖値が測定された男女 9,403 人（観察開始時 30～92 歳）を対象とした。1999 年までに観察された総死亡および脳出血死亡から人年法により観察開始時の血糖値とその後の脳出血死亡との関連を検討した。

【結果】追跡期間中に脳出血による死亡 65 例（4.4 対 10,000 人年）が観察された。血糖値の四分位別にみた年齢調整脳出血死亡率は 2.8 から 6.7 対 10,000 人年で、血糖値が高いほど有意に高かった。血糖値と脳出血死亡率は性、高血圧、喫煙および飲酒習慣、総コレステロール値、アルブミンと BMI を調整しても有意に関連していた。

【結論】本研究により、血糖値が脳出血に関連していることが示唆された。我が国は諸外国に比べて脳出血が多く、現在増え続けている糖尿病への対策が今後、より一層重要であると考えられる。

脳卒中の死亡数は世界で年間 550 万人程度と見積もられている¹。脳卒中のうち多くは脳梗塞であり、先進国では脳出血は脳卒中のうち 10%程度を占めるに過ぎない。しかし、脳梗塞に比べて若年発症例が多く、また、致命率も高い²ことから、社会的に重要な保健課題である。

脳卒中のなかでも脳梗塞は症例対照研究や前向き縦断研究によって様々なリスク要因が検討されてきている。脳梗塞のよく知られた危険因子には加齢、高血圧や喫煙、過度の飲酒がある^{3,4}。また、糖尿病や高血糖状態も挙げられている^{5,6}。

同様に、脳出血では高血圧や喫煙が強い危険因子としてよく知られている⁷⁻⁹。しかし、脳出血は先進国では脳梗塞に比べると発症や死亡が少ないために、脳梗塞に比べて様々なリスクが十分に検討されてきたとはいえない状況にある。特に高血糖状態との関連を検討し得るような大規模でかつ血糖値が測定された一般集団を前向きに検討した研究は少なく、高血糖状態との関連はいまだ明らかではない。

我々は、高血糖状態と脳出血の関連を明らかにするため、先進国のなかでは脳出血の罹患率が高い日本において、9,600 人の一般住民からなるコホート集団 NIPPON DATA 80 を用いて、随時血糖値が脳出血死亡におよぼす影響について評価した。

対象と方法

循環器疾患基礎調査

このコホート研究の対象者は 1980 年の循環器疾患基礎調査に基づく¹⁰。この研究の詳細は他で記載されている¹¹⁻¹³。循環器疾患基礎調査では日本全体でランダムに選ばれた 300 区域に住む 30 歳以上の 10,897 人が登録され、保健所により実施された。血圧は標準水銀血圧計で測定された。身長は裸足で、体重は軽装で測定された。既往歴、喫煙および飲酒習慣は質問紙によって得られた。随時血液を採取し、血糖値、総コレステロール値およびアルブミンが自動分析器 SMA12/60 によって測定された。血糖値の測定にはネオカブロン銅法が用いられた。総コレステロールの測定は CDC の CDC-NHLBI 脂質標準化プログラムを受けた。また、他の項目も CAP または日本の学術的団体による精度管理下を実施された。

追跡調査

循環器疾患基礎調査の受検者を対象に 1994 年に最初の追跡調査が行われ、住民情報から生死と現住所が明らかとなった 9,638 人 (88.4%) が振り返りコホート集団 (NIPPON DATA80) と定義された。このコホート集団について 1999 年にさらに追跡調査が行われた。それぞれの追跡調査では総務省の許可の下、日本の人口動態統計を使用して対象者の死因を明らかとした。死因は 1994 年までは ICD-9、1995 年以降は ICD-10 に沿ってコーディングされた死因について、ICD-9 では 431-432、ICD-10 では I61 と I69.1 を脳出血による死亡とした。

解析対象

9,638 名のうち、脳卒中の既往あり 113 例、血糖値の欠損 13 例、観察開始後 2 年以内の死

亡 11 例および観察開始後 2 年以内の転出先不明による追跡打ち切り 98 例を除いた 9,403 例（男 4,105 例、女 5,298 例）について解析した。

統計学的方法

開始時調査で降圧薬を毎日または時々服用していると答えた者を降圧薬服用ありとした。また、現在喫煙していると答えた者を喫煙あり、現在飲酒の習慣ありと答えた者を飲酒ありとした。BMI は体重 (Kg) を身長 (m) の 2 乗で割って求めた。

対象を血糖値の四分位別に分割し、度数データは直接法により、連続変数は共分散分析によってそれぞれの年齢調整値を求めた。また、血糖値の四分位別に脳出血の粗死亡率および Mantel-Haenszel 法により日本の 1985 年標準人口を用いて年齢調整した死亡率を求めた。さらに Cox の比例ハザードにより、血糖値の第 1 四分位を基準として他の群についてそれぞれ年齢、性別、最大血圧、BMI、総コレステロール、アルブミン、降圧薬の服用、喫煙および飲酒について調整した相対ハザード比および 95%信頼区間を求めた。また、降圧薬を服用しているか最大血圧が 140mmHg 以上または最小血圧が 90mmHg 以上の者を高血圧ありとして、高血圧なし、ありそれぞれについて血糖値の四分位別に Mantel-Haenszel 法により年齢調整した脳出血死亡率を求めた。以上のそれぞれの検討において群間の傾向はトレンド検定によって確認した。

結果

9,403 人の 19 年の観察（164,079 人年、観察期間平均 17.4 年、男 70,449 人年、女 93,630 人年）により、65 例（男 35 例、女 30 例）の脳出血による死亡が確認された。表 1 に開始時調査時の年齢階級別に脳出血による死亡数および死亡率を示す。脳出血による死亡率は 4.0 対 10,000 人年（男 5.0、女 3.2）であった。

表 2 に開始時調査における随時血糖値の四分位階級別に年齢、性別、BMI、最大血圧、最小血圧、総コレステロール、血清アルブミン、降圧薬服用、喫煙および飲酒について、年齢調整値と、度数データでは人数、連続変数では標準偏差を示す。血糖値が高いほど、年齢が高く、また、BMI、最大血圧、最小血圧、総コレステロール値が高く、また、降圧薬の服薬中の者が多かった。性別、血清アルブミン、喫煙および飲酒では有意な関連はみられなかった。

表 3 に血糖値の四分位階級別に脳出血の粗死亡率と Mantel-Haenszel 法による年齢調整死亡率および第 1 四分位を基準として各群について Cox の比例ハザードモデルで算出した調整ハザード比を示す。血糖値が高いほど粗死亡率、年齢調整死亡率ともに高かった。血糖値の第 1 四分位を基準とした調整ハザード比は第 2 四分位で 1.0 (95%CI 0.4, 2.7)、第 3 四分位で 1.2 (0.8, 1.9)、第 4 四分位で 1.3 (1.0, 1.7) と血糖値が高い群ほど有意に高くなった。

調査開始時に血圧が 140/90mmHg 未満かつ降圧薬の服用のない高血圧なし群と高血圧あり群での血糖値四分位別の年齢調整脳出血死亡率を図 1 に示す。高血圧なし群では血糖値の四分位順に 0.9、0.9、1.3、1.6 対 10,000 人年と全体に低く、また、傾向性の検定でも有意ではなかったのに対し、高血圧あり群では 2.2、2.2、2.7、7.3 対 10,000 人年と特に第 4 四分位で高くなり、また、正の有意な傾向を認めた。

考察

日本においては 1980 年まで長らく脳血管疾患が死因の一位であり、また、1950 年代までは脳梗塞よりも脳出血による死亡数が多かった。その後、脳出血による死亡は血圧の管理により急速に減少したが^{14,15}、いまだに日本では脳出血は脳卒中のうち 30%程度を占めている¹⁶。また日本においては近年、脳卒中罹患率や死亡率の下げ止まり傾向が指摘されており、脳出血に対するさらなる対策が重要である。

一方、脳出血の強力な危険因子として血圧および喫煙が既知であるが、脳梗塞の強い危険因子である糖尿病や高血糖状態の関与は脳出血ではいまだ明らかではない。日本において糖尿病の有病率は持続的に上昇傾向にあり、2002 年に厚生労働省が行った糖尿病実態調査によると、糖尿病が強く疑われる人は 740 万人、糖尿病の可能性を否定できない人は 880 万人であり、5 年前の同調査と比べてそれぞれ 50 万人、200 万人の増加がみられている。糖尿病は様々な循環器疾患の危険因子であり、脳出血との関連を詳細に検討することが重要である。

今回の検討では、住民のランダムサンプリングによるコホート集団 9,403 人の追跡により、随時血糖値と脳出血の死亡率の間に有意な正の関係を認めた。随時血糖値が高いほど脳出血の死亡率は高く、第 4 四分位の群 (serum glucose values>139) では多調整ハザード比 1.3 (95%CI 1.0, 1.7) と基準とした第 1 四分位の群 (serum glucose values<112) よりも有意に高かった。また、高血圧の有無別にみると、高血圧なし群では随時血糖値との関連は明らかではないが、高血圧あり群では特に第 4 四分位の群で脳出血の死亡率が高くなった。

Ariesen らは ICH の危険因子について systematic review を行っている¹⁷。これによれば、1974 年から 2001 年までの文献で ICH のリスクとして糖尿病について検討した Case-control study の報告は 9 件あり、メタアナリシスによるオッズ比は 1.27 (95%CI 0.99, 1.62) であったとしている。

Ariesen らの報告以降の文献では、まず、Feldmann らにより⁸、18 歳から 49 歳までのアメリカでの case-control study で糖尿病が ICH に有意なリスクであったと報告されている。逆に、Karapanayiotides らは¹⁸、スイスの Stroke registry の約 4000 件の登録結果から、糖尿病は ICH に対して有意に保護的だったと報告している。一方、Laing らが¹⁹、インスリン治療中の糖尿病患者約 24,000 名を対象とするコホート研究により、男女ともに Hemorrhagic stroke の SMR が一般集団よりも上昇していることを示したが、Hemorrhagic stroke による死亡数が 18 例と少なく、有意ではなかった。

このように、糖尿病あるいは高血糖状態と脳出血との関連は明らかではない。我々の研究

では、随時血糖値と脳出血の死亡率の間に有意な正の関係を認めた。しかし、他には一般集団の前向きを検討において血糖値が有意に ICH を増加させたとする報告は見当たらない。この理由として、western countries では ICH の発生率がもともと低く、血糖値を測定し得るような一般的なサイズのコホート研究では検討を行えるような例数が得られないことが考えられる。

糖尿病性の血管病変は動脈硬化性の変化ばかりでなく、微細な血管障害から血管の脆弱性を引き起こす²⁰ことから脳出血の原因となる可能性がある。しかし、脳出血には被殻出血、視床出血や混合型、さらに橋出血など、その部位によって機序がかなり異なり、危険因子も異なる可能性がある。本研究ではその死因として人口動態統計による死因分類を用いており、部位別の検討は行えない。また、今回の追跡の大部分は ICD-9 による死因分類が行われた期間であり、くも膜下出血はその他の脳卒中に分類されているが、一部脳出血にコーディングされている可能性がある。このように、本研究では出血部位が不明なだけでなく、脳出血の診断そのものが不正確である可能性が否定できない。しかし、我が国の CT や MRI の普及率は世界でも高く、脳卒中診断の多くはこれらの機器が用いられており診断精度は高いと考えられる。

また、開始時調査で用いられた血糖値の測定法はグルコースに特異的な測定法である真糖法ではなく、血液中の還元物質を定量するネオカプロン銅法を用いている。従って CAP survey として報告されたように²¹、真糖法での結果よりも高い結果が出ていると考えられる。また、測定の精度も落ちている可能性がある。さらに本研究で用いた血糖値は空腹ではなく随時血糖であり、空腹時血糖とは意義が異なると考えられる。特に食後 2 時間以内の場合には血糖は大きく上昇している可能性がある。そこで、食後 2 時間以内に採血された 2,293 名 (24.4%) を除いた 7,110 名 (75.6%) について同様に解析を行ったが、大きな差は認められなかった。

本研究に用いた日本の代表集団はもともとコホート集団としてデザインされたものではなく、1980 年に行われた循環器疾患基礎調査により記録されていた匿名化データから個人を特定して集団を設定し、その後も追跡を継続している一部振り返りのコホート研究であり、追跡期間中の血糖値や生活習慣の変化の調査は行っていない。時間の経過とともに要因が大きく変動している可能性があるが、通常このような変化は結果との関連を弱める方向に働くことから、今回確認された随時血糖値と脳出血死亡の関連には意義があるものと考えられる。

総括

日本の住民のランダムサンプリングによるコホート集団 9,403 人の追跡により、随時血糖値が高いほど脳出血の死亡率は高いことが確認された。高血圧の有無別にみると、高血圧なしの群では明らかではないが、高血圧ありの群で随時血糖値高値が脳出血死亡のリスクであることが確認された。

糖尿病は神経障害、腎障害、眼病変を中心とした細血管の病変を引き起こし、循環器疾患の危険因子となるが、同様に脳出血に対してもリスクとなることが示唆された。脳出血予防のためには血圧のさらなる管理とともに糖尿病に対する管理も重要であると考えられた。

文献

1. The World health report : 2004 : Changing history. Geneva. 2004;
2. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besancon Stroke Registry: An acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol.* 1997;38:10-20.
3. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tujioka K, Tanizaki M, Nakanishi N, Ozawa H, Kojima S, Komachi Y. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med.* 1980;9:722-740.
4. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet.* 1998;352:1801-1807.
5. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke . *JAMA.* 1987;257:949-952.
6. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M. Incidence and Risk Factors for Subtypes of Cerebral Infarction in a General Population The Hisayama Study. *Stroke.* 2000;31:2616-2622.
7. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke.* 1982;13:62-73.
8. Feldmann E. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke.* 2005;36:1881-1885.
9. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke.* 2003;34:1151-1155.
10. Ministry of health and Welfare. National Survey on Circulatory Disorders (in Japanese). Tokyo, Japan Heart Foundation. 1983.
11. hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, et al. Prevalence of impaired activities of daily living and impact of stroke and lower limb fracture on it in Japanese elderly people . *CVD Prev.* 2000;3:187-94.
12. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A, NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease : NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Disease and its Trend in the Aged.. *Eur J of Epidemiology.* 2001;17:461-468.
13. NIPPON DATA 80 Research group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese : Fourteen year follow-up of randomly selected population from Japanese - NIPPON DATA 80. *J Human hypertens.* 2003;17:851-857.
14. Liu L, Ikeda K, Yamori Y. Changes in Stroke Mortality rates for 1950 to 1997 A

Great Slowdown of Decline Trend in Japan. *Stroke*. 2001;32:1745-1749.

15. Ueshima H, Tatara K, Asakura S, Okamoto M. Declining trends in blood pressure level and the prevalence of hypertension, and changes in related factors in Japan, 1956-1980. *J Chron Dis*. 1987;40:137-47.

16. Sudlow CLM, Warlow, CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. *Stroke*. 1997;28:491-499.

17. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, ALGRA A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population A systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-2066.

18. Karapanayiotides TH. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558-1562.

19. Laing SP. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003;34:418-421.

20. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews*. 2001;22:36-52.

21. Sheiko MC, Burkhardt RT, Batsakis JG. Glucose measurements A 1977 CAP survey analysis. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:337-339.

Table 1. Mortality from intracerebral hemorrhage according to age in men and women.

Age	Rate/10,000 person-years		
	Men	Women	Total
30-39	0.0 (0 /1074)*	0.4 (1 /1366)	0.2 (1 /2440)
40-49	2.0 (4 /1112)	1.2 (3 /1353)	1.5 (7 /2465)
50-59	3.6 (6 / 949)	2.2 (5 /1260)	2.8 (11 /2209)
60-69	10.6 (10 / 603)	7.1 (10 / 839)	8.5 (20 /1442)
70-79	34.9 (13 / 322)	18.9 (10 / 398)	25.5 (23 / 720)
80-92	63.7 (2 / 45)	14.9 (1 / 82)	30.4 (3 / 127)
overall	5.0 (35 /4105)	3.2 (30 /5298)	4.0 (65 /9403)

*Number of fetal events/sample at risk

Table 2. Average age and age-adjusted percents and average levels of concomitant characteristics by quartile of serum glucose.

	Quartile of serum glucose			
	1st	2nd	3rd	4th
	(41-112)*	(113-122)	(123-138)	(139-780)
Sample size	2372	2338	2375	2318
Age§	46.9 ± 12.2†	48.8 ± 12.4	51.1 ± 13.0	55.0 ± 13.2
Female(%)	55.2 (1338)‡	56.4 (1315)	57.6 (1373)	53.8 (1272)
Body mass index(kg/m2)§	22.2 ± 3.0	22.8 ± 3.1	22.8 ± 3.1	23.1 ± 3.4
Systolic blood pressure(mmHg)§	132 ± 19	135 ± 20	136 ± 21	139 ± 22
Diastolic blood pressure(mmHg)§	80 ± 12	81 ± 12	82 ± 12	82 ± 12
Total cholesterol (mg/dl)§	187 ± 32	188 ± 33	190 ± 34	190 ± 35
Serum albumin(g/L)	43.8 ± 2.6	44.2 ± 2.5	44.0 ± 2.7	43.7 ± 2.7
Medication(%)§	7.6 (135)	9.8 (201)	10.9 (272)	13.3 (385)
Cigarette smoker(%)	34.6 (804)	32.2 (760)	30.8 (723)	34.3 (776)
Alchol drinker(%)	45.3 (1087)	44.7 (1059)	43.8 (1029)	43.4 (951)

*Range in serum glucose (mg/dl).

†Mean ± standard deviation.

‡Number with the characteristic.

§Significant increase with increasing level of serum glucose (p<0.001).

Table 3. Mortality from intracerebral hemorrhage by quartile of serum glucose.

Quartile of serum glucose	Rate/10,000 person-years		Adjusted relative hazard†
	Unadjusted	Age-adjusted	
1 st (41-112)*	1.9 (8 /2372)‡	1.5	reference
2 nd (113-122)	2.2 (9 /2338)	1.6	1.0 (0.4, 2.7)§
3 rd (123-138)	4.1 (17 /2375)	2.1	1.2 (0.8, 1.9)
4 th (139-780)	8.0 (31 /2318)	4.1	1.3 (1.0, 1.7)
Test for trend	p<0.001	p<0.001	p=0.015

*Range in serum glucose (mg/dl).

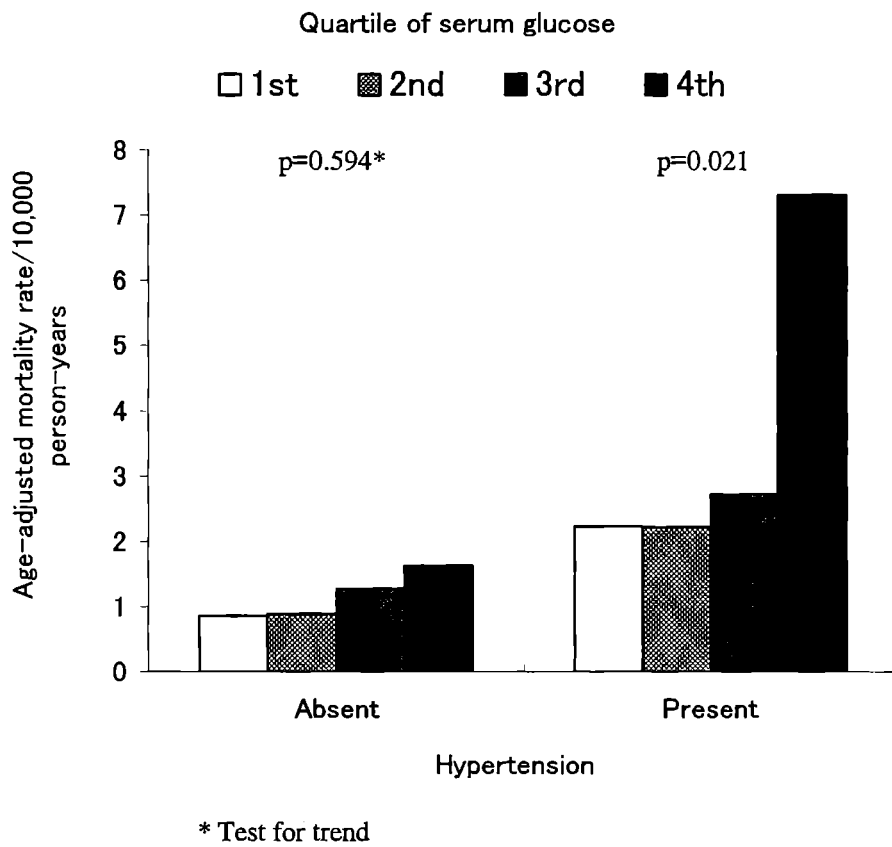
†Adjusted for age, sex, bmi, sbp, total cholesterol, albumin, medication, smoking and drinkin

‡Number of fatal events/sample at risk.

§95% confidence interval.

Figure legend

Figure 1. Mortality from intracerebral hemorrhage by quartile of serum glucose within strata of traditional stroke risk factors.



AST および ALT 異常の総死亡に与える影響

分担研究者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学教室）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院衛生学・予防医学分野）

【要旨】 1990年の循環器基礎疾患調査受診者の内、追跡可能であった 8339 名から、年齢、性、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、Body Mass Index、AST、ALT、 γ -GTP について情報の得られた 7717 名について COX の比例ハザードモデルを用いて AST および ALT 異常が総死亡に与えるリスク比を算出した。性及び年齢を調整したモデルでは $AST > 40IU/l$ および $ALT > 40IU/l$ のいずれも総死亡のリスクが有意に増加していた。また、AST 及び ALT のそれぞれについて、0 以上 20IU/l 未満の者を基準として AST および ALT が 10IU/l 増加する毎の総死亡のリスクを算出したところ、AST および ALT の双方とも 20 以上 30IU/l 未満の者のリスクは 0 以上 20IU/l 未満の者よりも低くなっていた。また、AST および ALT の双方とも 30IU/l 以上から高値になるにつれて総死亡のリスクが増加する傾向が認められた。

【目的】健康診断における肝機能検査の項目として一般的に aspartate aminotransferase（以後 AST）及び alanine aminotransferase（以後 ALT）及び gammaglutamyl transpeptidase（以後 γ -GTP）が幅広く用いられている。しかし、ウイルス肝炎や脂肪肝の検出についての有効性はこれまでに検討されているが、軽度の者も含めて肝機能異常を有する者の長期予後が検討されたことはほとんど無い。今回、1990年の循環器基礎疾患調査受診者を対象として、軽度肝機能異常を有する者の総死亡に与える影響について検討した。

【対象と方法】対象者は1990年の循環器基礎疾患調査受診者である。2000年の時点で追跡可能であった8339名から、年齢、性、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、Body Mass Index（以後、BMI）、AST、ALT、 γ -GTPについて情報の得られた7717名を分析対象とした。COXの比例ハザードモデルを用いて性及び年齢を調整した上で肝機能異常が総死亡に与えるハザード比を算出した。解析にあたっては、まず $AST > 40IU/l$ または $ALT > 40IU/l$ を肝機能異常と定義し、それぞれが2値化されたカテゴリ変数とした上で肝機能異常が総死亡に与えるリスク比を算出した。また、AST および ALT について 20IU/l 未満、20 以上 30IU/l 未満、以後 10IU/l の幅で階級分けを実施し、それぞれについて 20IU/l 未満の群を対照として 10IU/l 増加する毎のハザード比を算出した。統計学的解析にはパッケージソフト PC-SAS（Ver.8.2）を用いた。

【結果】表1に1990年の循環器基礎疾患調査受診時における解析対象者の性及び年齢の分布を示す。男女とも40～49歳の年齢階級に属する者が最も多かった。また、男は

3221 人 (41.7%)、女は 4496 人 (58.3%) と女が高い割合を占めていた。

表 2 に 2000 年の追跡結果別の 1990 年の時点における AST 値の分布を示す。AST 値の階級で最も人数が多かったのは男では 20 以上 30 IU/l 未満の者が 1592 人と最も多く、女では 20 IU/l 未満の者が 2103 人と、男と女で分布のピークが異なっていた。全体での最大値は 405、最小値は 5、中央値は 21、最頻値は 19、平均値は 24.15 であった。男の方が死亡者数 (392 人、12.39%) の割合は女 (322 人、7.34%) より高かった。また、男女とも AST 値の高い群の方が死亡者の割合が高くなる傾向が認められた。

表 3 に 2000 年の追跡結果別の 1990 年の時点における ALT 値の分布を示す。ALT 値の階級で最も人数が多かったのは男女とも 20 IU/l 未満の者であった。全体での最大値は 585、最小値は 3、中央値は 18、最頻値は 13、平均値は 23.05 であった。男では 20 IU/l 未満の者の死亡数は 220 人 (16.3%) と 60 IU/l 以上の者と近い値になっていた。最も死亡率が低かったのは 30 以上 40 IU/l 未満の階級の 7.0% であった。女では 20 IU/l 未満の者の死亡率は 7.15%、20 以上 30 IU/l 未満の階級の死亡率は 6.6%、30 以上 40 IU/l 未満の階級の死亡率は 7.2% であり、男とは異なる傾向を認めた。なお、40 IU/l 以上の群では死亡数は少ないものの、ALT 値が増加するにつれて死亡者の割合が高くなる傾向が認められた。

表 4 に肝機能異常の有無別の追跡結果を男女別に示す。AST および ALT がそれぞれ 40IU/l 未満の者を肝機能正常とした。異常を有する者の中では、男では ALT のみ 40IU/l 以上であった者が最も多く、女では AST および ALT のいずれも 40IU/l 以上の者が最も多かった。AST のみ 40IU/l 以上であった者は男女とも最も少なかった。死亡者の割合は男女とも AST40IU/l 以上の者と AST および ALT のいずれも 40IU/l 以上の者が 15%~20% 程度であった。男では肝機能正常とされた者でも 12% が死亡していた。女では ALT40IU/l 以上の者で死亡者の割合が最も低くなっていた。

表 5 に BMI 値別の肝機能異常の出現頻度を男女別に示す。全ての BMI の階級で男の方が女より肝機能異常を有する者の割合が高くなっていた。男女とも BMI が高くなるにつれて肝機能異常を有する者の割合が高くなる傾向を認めた。男で BMI が 25 以上の者の約 5 分の 1 は ALT が 40IU/l 以上であった。男女で BMI と AST 異常の関連性は異なっており、男では BMI20 未満の者で AST が 40IU/l 以上であった者の割合が最も高くなっていた。

表 6 に性・年齢を調整した上で肝機能異常の総死亡に関するハザード比を求めた結果を示す。性・年齢を調整した上で AST 異常の総死亡に対するリスクを算出したところ、ハザード比は 1.205 (95%信頼区間:1.152~1.259) と統計学的に有意にハザード比が増加していた。また、性・年齢を調整した上で、ALT 異常の総死亡に対するリスクを算出したところ、ハザード比は 1.12 (95%信頼区間:1.073~1.169) と、AST 異常と同様に統計学的に有意にハザード比が増加していた。さらに、性・年齢を調整した上で AST 及び ALT 異常を同時に検討した結果、AST 異常のハザード比は 1.485 (95%信頼区間:1.111~1.986)、

ALT 異常のハザード比は 1.37 (95%信頼区間:1.023~1.833) と、AST 及び ALT 異常の双方とも統計学的に有意にハザード比が増加していた。

表 7 に性・年齢を調整した上で AST20 未満の者を基準とした AST 値別の総死亡のハザード比を算出した結果を示す。AST が 50IU/l 未満の群では AST の値によってはハザード比は 1 未満の群も存在したが、いずれも総死亡のハザード比は有意ではなかった。AST が 50IU/l 以上の群ではいずれも総死亡のハザード比が 1 より有意に高くなっており、また AST が高くなるにつれてハザード比が増加する傾向が認められた。

表 8 に性・年齢を調整した上で ALT20 未満の者を基準とした ALT 値別の総死亡のハザード比を算出した結果を示す。統計学的に有意ではなかったが、ALT が 20 以上 30IU/l の群では総死亡のハザード比は 1 を下回っていた。AST と同様に ALT の値が高くなるにつれて総死亡のハザード比が高くなる傾向が認められた。また、ALT が 60IU/l 以上の群では、ALT が 80IU/l 以上 90IU/l 未満の群を除き、総死亡のハザード比が統計学的に有意に 1 より高くなっていった。

【考察】今回の分析では性および年齢という基本的な交絡因子のみを調整した上で肝機能検査異常と総死亡の関連について検討した。その結果、AST 及び ALT の双方とも値が高くなるにつれて総死亡のハザード比が増加していく傾向を認めた。性および年齢という基本的な説明変数の影響に関してはこれまでの報告と矛盾しない結果であった。日本人全体を代表するコホートについて、AST 及び ALT の異常は 10 年間追跡後の生命予後を予測可能な因子の一つと考えられる。もっとも、今回の分析では肥満度や飲酒など、肝機能検査異常に関連した危険因子との交絡については十分検討されていない。血圧及び喫煙などのこれまで明らかにされている危険因子を考慮した分析は今後の課題である。

AST 及び ALT の分布を男女別に検討したところ、分布のピークがやや男女で異なっており、男の方が女よりやや高い側にシフトするような分布であった。男は女よりも飲酒習慣を有する者の割合が高いことなど、他の交絡因子の影響とも考えられる。しかし、総死亡に関して女は統計学的に有意に男よりハザード比が低くなっていた。例数の低下による検出力の低下という問題は存在するが、性や BMI という重要な交絡因子については層別に分析を行うことで肝機能異常と総死亡との関連をより明確にできると考えられる。

今回は総死亡のみに関する分析を実施した。今回認められた総死亡と肝機能異常との関連に寄与している死亡原因について検討する必要がある。中でも肝機能異常と関連する死亡原因としては肝疾患による死亡を検討する必要があるが、1990年の循環器基礎疾患調査では慢性肝炎ウイルス罹患に関する情報が存在しない。また、今回は追跡開始時点直後からの死亡も全て含めて解析を実施した。循環器基礎疾患調査で既に何らかの疾病を有していたために肝機能異常が生じ、総死亡に影響を及ぼした可能性などを解析モデルでどのようにして取り扱うかという問題は今後の課題である。

表1 解析対象者の性・年齢分布

年齢階級	男	%	女	%	合計	%
30～39	606	18.81	976	21.71	1582	20.5
40～49	767	23.81	1097	24.4	1864	24.15
50～59	738	22.91	968	21.53	1706	22.11
60～69	662	20.55	847	18.84	1509	19.55
70～79	364	11.3	472	10.5	836	10.83
80～89	80	2.48	129	2.87	209	2.71
90 以上	4	0.12	7	0.16	11	0.14
合計	3221	100	4496	100	7717	100

表2 10年後の生死別にみた AST 値の分布

AST 値	男			女		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
AST < 20	715	89	804	2004	99	2103
%	88.93	11.07	100.00	95.29	4.71	100.00
20 ≤ AST < 30	1412	180	1592	1617	149	1766
%	88.69	11.31	100.00	91.56	8.44	100.00
30 ≤ AST < 40	431	63	494	284	42	326
%	87.25	12.75	100.00	87.12	12.88	100.00
40 ≤ AST < 50	128	16	144	74	6	80
%	88.89	11.11	100.00	92.50	7.50	100.00
50 ≤ AST < 60	27	12	39	42	7	49
%	69.23	30.77	100.00	85.71	14.29	100.00
60 ≤ AST < 70	18	4	22	15	9	24
%	81.82	18.18	100.00	62.50	37.50	100.00
70 ≤ AST < 80	17	6	23	6	2	8
%	73.91	26.09	100.00	75.00	25.00	100.00
80 ≤ AST < 90	7	4	11	4	1	5
%	63.64	36.36	100.00	80.00	20.00	100.00
90 ≤ AST < 100	5	7	12	4	1	5
%	41.67	58.33	100.00	80.00	20.00	100.00
100 ≤ AST	12	11	23	13	6	19
%	52.17	47.83	100.00	68.42	31.58	100.00
合計	2772	392	3164	4063	322	4385
%	87.61	12.39	100.00	92.66	7.34	100.00

生死不明の人数 = 男 : 57、女 : 111

表3 10年後の生死別にみた ALT 値の分布

ALT 値	男			女		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
ALT < 20	1126	220	1346	2792	215	3007
%	83.66	16.34	100.00	92.85	7.15	100.00
20 ≤ ALT < 30	812	81	893	808	57	865
%	90.93	9.07	100.00	93.41	6.59	100.00
30 ≤ ALT < 40	396	30	426	231	18	249
%	92.96	7.04	100.00	92.77	7.23	100.00
40 ≤ ALT < 50	177	16	193	96	12	108
%	91.71	8.29	100.00	88.89	11.11	100.00
50 ≤ ALT < 60	99	10	109	56	7	63
%	90.83	9.17	100.00	88.89	11.11	100.00
60 ≤ ALT < 70	55	10	65	27	5	32
%	84.62	15.38	100.00	84.38	15.63	100.00
70 ≤ ALT < 80	33	8	41	15	2	17
%	80.49	19.51	100.00	88.24	11.76	100.00
80 ≤ ALT < 90	23	4	27	9	2	11
%	85.19	14.81	100.00	81.82	18.18	100.00
90 ≤ ALT < 100	8	7	15	10	0	10
%	53.33	46.67	100.00	100.00	0.00	100.00
100 ≤ ALT	43	6	49	19	4	23
%	87.76	12.24	100.00	82.61	17.39	100.00
合計	2772	392	3164	4063	322	4385
%	87.61	12.39	100.00	92.66	7.34	100.00

生死不明の人数 = 男 : 57、女 : 111

表4 肝機能別の2000年の追跡状況

男	在籍	転出	死亡	不明	合計
肝機能正常	2008	277	319	46	2650
%	75.77	10.45	12.04	1.74	100.00
ASTのみ40以上	44	5	12	0	61
%	72.13	8.20	19.67	0.00	100.00
ALTのみ40以上	224	49	13	4	290
%	77.24	16.90	4.48	1.38	100.00
ASL及びALT40以上	140	25	48	7	220
%	63.64	11.36	21.82	3.18	100.00
合計	2416	356	392	57	3221
%	75.01	11.05	12.17	1.77	100.00
女	在籍	転出	死亡	不明	合計
肝機能正常	3344	457	283	97	4181
%	79.98	10.93	6.77	2.32	100.00
ASTのみ40以上	29	1	7	5	42
%	69.05	2.38	16.67	11.90	100.00
ALTのみ40以上	88	16	7	4	115
%	76.52	13.91	6.09	3.48	100.00
ASL及びALT40以上	107	21	25	5	158
%	67.72	13.29	15.82	3.16	100.00
合計	3568	495	322	111	4496
%	79.36	11.01	7.16	2.47	100.00

表5 BMI別の肝機能異常の出現頻度

肝機能	男			
	BMI<20	20 ≤ BMI < 25.	25 ≤ BMI	合計
肝機能正常	488	1651	511	2650
%	91.56	86.12	66.28	82.27
ASTのみ40以上	19	34	8	61
%	3.56	1.77	1.04	1.89
ALTのみ40以上	4	125	161	290
%	0.75	6.52	20.88	9.00
ASL及びALT40以上	22	107	91	220
%	4.13	5.58	11.80	6.83
合計	533	1917	771	3221
%	100.00	100.00	100.00	100.00
肝機能	女			
	BMI<20	20 ≤ BMI < 25.	25 ≤ BMI	合計
肝機能正常	841	2416	924	4181
%	95.68	94.78	86.52	92.99
ASTのみ40以上	11	21	10	42
%	1.25	0.82	0.94	0.93
ALTのみ40以上	9	49	57	115
%	1.02	1.92	5.34	2.56
ASL及びALT40以上	18	63	77	158
%	2.05	2.47	7.21	3.51
合計	879	2549	1068	4496
%	100.00	100.00	100.00	100.00

表6 性・年齢・肝機能異常の総死亡に関するハザード比

変数	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	p 値
1) 性・年齢・AST				
年齢(10歳階級)	1.106	1.1	1.113	<0.0001
性別(女を暴露)	0.561	0.484	0.651	<0.0001
AST異常あり	1.205	1.152	1.259	<0.0001
2) 性・年齢・AST				
年齢(10歳階級)	1.109	1.102	1.116	<0.0001
性別(女を暴露)	0.556	0.479	0.645	<0.0001
ALT異常あり	1.12	1.073	1.169	<0.0001
3) 性・年齢・AST・ALT				
年齢(10歳階級)	1.107	1.101	1.114	<0.0001
性別(女を暴露)	0.55	0.474	0.638	<0.0001
AST異常あり	1.485	1.111	1.986	0.0076
ALT異常あり	1.37	1.023	1.833	0.0345

表 7 AST20 未満の者を基準とした AST 値別の総死亡のハザード比

変数	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	P 値
年齢 (10 歳階級)	1.109	1.102	1.116	<0.0001
性別 (男 : 基準)	0.541	0.466	0.628	<0.0001
20 ≤ AST < 30	0.86	0.718	1.03	0.1015
30 ≤ AST < 40	1.051	0.826	1.338	0.6838
40 ≤ AST < 50	0.695	0.446	1.082	0.1074
50 ≤ AST < 60	1.803	1.124	2.892	0.0145
60 ≤ AST < 70	3.53	2.012	6.194	<0.0001
70 ≤ AST < 80	2.768	1.361	5.63	0.0049
80 ≤ AST < 90	3.027	1.245	7.361	0.0146
90 ≤ AST < 100	6.001	2.956	12.182	<0.0001
100 ≤ AST	5.421	3.296	8.915	<0.0001

表 8 ALT20 未満の者を基準とした ALT 値別の総死亡のハザード比

	ハザード比	95%信頼区間下限	同左上限	P 値
年齢 (10 歳階級)	1.108	1.101	1.115	<0.0001
性別 (男 : 基準)	0.544	0.468	0.631	<0.0001
20 ≤ ALT < 30	0.832	0.686	1.009	0.062
30 ≤ ALT < 40	1.01	0.747	1.367	0.9463
40 ≤ ALT < 50	1.172	0.798	1.72	0.4186
50 ≤ ALT < 60	1.491	0.916	2.427	0.1079
60 ≤ ALT < 70	1.913	1.142	3.205	0.0138
70 ≤ ALT < 80	2.992	1.592	5.621	0.0007
80 ≤ ALT < 90	2.052	0.915	4.602	0.081
90 ≤ ALT < 100	4.021	1.904	8.492	0.0003
100 ≤ ALT	2.295	1.222	4.31	0.0098

東京都23区における大気中粒子状物質曝露と全死亡・死因別死亡の関連の評価

分担研究者：谷原真一（福岡大学医学部衛生学教室）

研究協力者：頼藤貴志（岡山大学大学院衛生学・予防医学分野）

【要旨】

大気汚染の健康影響を長期間にわたって評価した研究はヨーロッパやアメリカに限られている。今回、NIPPON DATA 80 および 90 の2つのコホートから追跡開始時に東京都23区に居住していた者を対象として、大気中粒子状物質（以後、SPM）濃度と全死亡・死因別死亡の関連を検討した。NIPPON DATA 80 については1990年時点での生存者を1990年から1999年まで追跡したとし、NIPPON DATA 90 については1990年から2000年まで追跡したとした。区ごとの1988年から1990年のSPM濃度を大気汚染の曝露指標として各対象者に割り振るという、semi-ecological design を用いた。SPM濃度と各死亡との関連を検討する上ではCoxの比例ハザードモデルを使用した結果、全死因死亡に関するハザード比は1.358(95%信頼区間：0.975-1.892)であった。また死因別死亡では、肺炎死亡でハザード比は2.983(95%信頼区間：0.944-9.424)と点推定値が約3であった。今回の検討では、通常の循環器疾患のコホート研究で用いられている方法論とは異なる方法論を用いており、方法論自体の妥当性についても検証が必要であるが、SPM濃度と全死亡・肺炎死亡の関連が示唆された。

【背景と目的】

大気汚染がもたらす健康影響として有名なロンドン・スモッグ事件や四日市でのぜんそくが起こった当時と比べると、大気汚染濃度は減少している。しかし、最近の疫学研究では低濃度の汚染状況でさえ健康影響を引き起こすと指摘されている。そのため、現在でも粒子状物質の影響を中心に多くの大気汚染関連の研究がなされている。しかしながら、行われている研究は短期影響に着目したものが多く、長期影響を評価した研究は少数かつヨーロッパやアメリカで実施されたものに限定されているが、いずれも大気汚染曝露と全死因死亡・心肺血管系死亡・肺がんとの関連を示唆している。しかし、日本国内では、大規模な前向きコホート研究による大気汚染と長期間の健康影響の関連性の評価は行われていない。

Kunzli が指摘しているように、短期の大気汚染曝露よりも長期の大気汚染曝露の方が健康影響が大きいとも報告されている。大気汚染の長期的な健康影響を評価する意義は重要であるが、日本で研究がほとんど行われていないのが現状である。大気汚染の発生に関連する成分は地域によっても異なるため、日本においても慢性影響の評価を行う意義は大きい。

このため今回、大気汚染物質の中の粒子状物質（以下、SPM）の長期曝露と死亡（全死因死亡・心血管系死亡・心疾患・虚血性心疾患・肺がん・肺炎死亡）の関連を評価するこ

とを目的とした分析を実施した。

【対象と方法】

NIPPON DATA 80 および 90 の 2 つのコホートから東京都 23 区の中で SPM 濃度が測定されている区に居住する受診者を対象者とした。曝露は地域レベルでの測定結果を各対象者の曝露と仮定する Semi-ecological design を採用した。対象者を東京都 23 区に限定したのは、大気汚染濃度が区ごとに測定されており、他の地域より曝露の誤分類が小さいと判断したためである。

今回の検討では、他の研究でも追跡期間前の大気汚染濃度を使用して長期影響を検討していたため、曝露指標としては 1988 年～90 年の SPM の平均濃度を使用した。区ごとの SPM 平均濃度を算出し、それらをその区に居住する各対象者に割り振った。感度分析として、1988 年～90 年の SPM 濃度の他、1990 年～2000 年の平均 SPM 濃度についても検討を行った。

SPM の濃度として 1988 年～90 年の平均濃度を使用したため、NIPPON DATA 80 の追跡対象者の内、1990 年まで生存が確認された者を 1999 年まで追跡した結果を分析した。NIPPON DATA 90 の追跡対象者は 2000 年まで追跡した結果を分析した。対象者数が少数のため、両者を合算したデータを用いて SPM 濃度の健康影響を検討した。追跡期間中に区外へ転出した者は打ち切りとして扱った。

健康影響の指標としては、全死因死亡・循環器疾患死亡・心疾患死亡・虚血性心疾患死亡・虚血性心疾患・肺がん・肺炎死亡を用いた。

解析では、まず大気汚染濃度のカテゴリ毎 ($=50; 50-55; 55-60; 60\mu\text{g}/\text{m}^3 \leq$) の各死亡を検討した。次に合算したデータで Cox の比例ハザードモデルによる SPM 濃度と各死亡との関連を評価した。全死因死亡では、年齢・喫煙（禁煙；喫煙歴有り；現在 20 本以下の喫煙；20 本以上の喫煙）・BMI ($=22.5; 22.5-24.5; 24.5-26.5; 26.5 \text{ kg}/\text{m}^2 \leq$)・性を調整した。心血管系死亡・心疾患・虚血性心疾患死亡では糖尿病・高血圧・血清コレステロール値 ($=4.66; 4.66-5.69; 5.69\text{mmol}/\text{L} \leq$) も加えて調整した。また、肺がん・肺炎死亡では年齢・喫煙・性を調整した。また NIPPON DATA 80 では、職業の情報も交絡因子として検討した。

【結果】

表 1 に NIPPON DATA 80 および 90 の内、分析対象となった者及びそれらを合算させたデータの人口動態学的特長を示す。区外への転出は NIPPON DATA 80 の方が少なかった。表 2 に曝露区分による死亡数について示した。50-55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露カテゴリでの死亡割合が高いが、年齢は最も SPM 濃度が低い群で高かった。

次に表 3 に多変量解析結果を示した。全死因死亡においては SPM 濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ により、ハザード比 1.358 (95%信頼区間：0.975-1.892)であった。また死因別死亡では、肺炎死亡でハザード比 2.983(95%信頼区間：0.944-9.424)と点推定値が高かった。肺がんは死亡数が少

なく検討できなかった。

さらに NIPPON DATA 80 および 90 のそれぞれで検討すると、NIPPON DATA 80 ではハザード比 1.532 (95%信頼区間：0.916-2.563)、NIPPON DATA 90 ではハザード比 1.419 (95%信頼区間：0.877-2.295)であった。

感度分析として、1990-2000 年の平均 SPM 濃度を曝露とした場合、ハザード比 1.245 (95%信頼区間：0.832-1.732)。NIPPON DATA 80 について職業を交絡因子として追加した場合は SPM 濃度の全死因に対するハザード比は 1.436 (95%信頼区間：0.803-2.569)となった。

【考察】

今回、SPM の長期曝露と全死亡・死因別死亡の関連を検討した。統計学的に有意ではないが、SPM 曝露によって全死亡及び肺炎死亡のハザード比は 1 を超えており、ヨーロッパやアメリカで実施された先行研究と同等の値であった。

しかしながら、今回の検討については、大気汚染濃度の誤分類を減らす為に東京都 23 区に居住する者を対象にしたことで分析対象者数が減少したために検出力が低下したという重要な問題点が存在する。大気汚染による長期の健康影響について、先行研究と同等の結果が得られてはいるが、今後は対象地域と対象者数を拡大した研究が必要である。

対象者数の減少による検出力の低下という問題を補うために、NIPPON DATA 80 及び 90 の 2 つのコホートから選択された対象者を合算して検討を行った。両者は独立して抽出されたコホートであり、2 つのコホートの一方は 10 年間の生存が確認された者をさらに追跡している点など、両者を合算して分析したことの妥当性には問題が存在する。しかし、今回の結果では大気汚染の健康影響の点推定値としてのハザード比は両者とも正の関連を示す値であった。ヨーロッパやアメリカで実施された先行研究と同等の値であったことも考慮すると、統計学的に有意ではなかったのは対象者数が限定されていたことに由来しているとも考えられる。NIPPON DATA 80 及び 90 のそれぞれについて対象地域及び対象者数を拡大した検討が必要である。

各対象者の居住する区の平均濃度を各対象者の曝露と仮定したため、居住する区の社会経済状態などが交絡している可能性も否めない。現行の測定システムでは、1 測定所あたりの担当面積が狭い東京都 23 区に限定することによって、曝露の誤分類を減少させたと判断できるが、個人単位の曝露濃度を最近健康保健領域で用いられるようになってきた地理情報システムなどを用いて、より正確に評価する方法を検討する必要がある。

また解析においても今回は、対象者と地域という 2 レベルの関係を考慮しなかった。隣接する地域では相関もあると考えられるので、Cox の比例ハザードモデルへ random effect を加味したモデルの検討も必要であると思われる。

今回の検討では、SPM 濃度と全死亡・肺炎死亡の関連が示唆されたが、以上の問題点を考慮した分析が必要である。

表 1. 対象者の人口動態統計

	NIPPON DATA 80	NIPPON DATA 90	合算したコホート
平均年齢(標準偏差)	59.27 (12.66)	54.93 (13.71)	56.73 (13.45)
性(女性の割合)	59.8	60.1	60.0
対象者	254	358	612
生存者	200 (78.7%)	281 (78.5%)	481 (78.6%)
区外への転出	17 (6.7%)	45 (12.6%)	62 (10.1%)
死亡	37 (14.6%)	32 (8.9%)	69 (11.3%)
死因			
心血管系死亡	12	10	22
心疾患	5	6	11
虚血性心疾患	3	3	6
肺がん	1	1	2
肺炎	2	3	5
平均追跡期間(標準偏差)	8.00 (2.18)	9.18 (1.93)	8.69 (2.12)
喫煙	254	358	612
禁煙	146 (57.5%)	197 (55.0%)	343 (56.0%)
喫煙歴有り	38 (15.0%)	39 (10.9%)	77 (12.6%)
20 本以下の喫煙	41 (16.1%)	83 (23.2%)	124 (20.3%)
20 本以上の喫煙	26 (10.2%)	32 (8.9%)	58 (9.5%)
不明	3 (1.2%)	7 (2.0%)	10 (1.6%)
平均 BMI(標準偏差)	22.86 (3.33)	22.63 (3.01)	22.72 (3.15)
血清コレステロール (mmol/L)	4.98(0.87)	5.47(1.00)	5.25(0.97)
高血圧(%)	55.9	52.2	53.8
糖尿病(%)	3.9	6.4	5.4
職業 (%) ¶	254		
ブルーカラー	139 (54.7%)		
ホワイトカラー	95 (37.4%)		
不明	20 (7.9%)		
1988-90 年 SPM 平均濃度 (µg/m ³)			
(標準偏差)	55.32 (5.86)	57.05 (7.41)	56.33 (6.86)

*高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、既往歴で定義

*糖尿病は血糖 11.1mmol/L 以上、既往歴で定義

表 2. 曝露濃度カテゴリ毎の対象者と死亡数

	1988-90SPM 平均濃度 (μg/m ³)				p-value for trend
	≤50	50-55	55-60	60>	
対象者	131	166	177	138	
年齢(標準偏差)	60.07 (13.67)	57.05 (12.99)	56.56 (13.29)	53.40 (13.31)	
死亡数(割合)					
全死亡	11 (8.4%)	24 (14.5%)	20 (11.3%)	14 (10.1%)	0.93
心血管系死亡	4 (3.1%)	8 (4.8%)	6 (3.4%)	4 (2.9%)	0.75
心疾患	1 (0.8%)	5 (3.0%)	2 (1.1%)	3 (2.2%)	0.73
虚血性心疾患	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	2 (1.4%)	0.48
肺がん	1 (0.8%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0.17
肺炎	0 (0%)	2 (1.2%)	0 (0%)	3 (2.2%)	0.16

表 3. SPM10μg/m³ の変化による調整ハザード比

	ハザード比 (95%信頼区間)
全死亡	
年齢、性の調整	1.274(0.919-1.765)
年齢、性、喫煙、BMI の調整	1.358(0.975-1.892)
死因別死亡	
心血管系死亡 ‡	1.189(0.572-2.473)
心疾患 ‡	1.299(0.407-4.149)
虚血性心疾患 ‡	1.950(0.468-8.119)
肺炎¶	2.983(0.944-9.424)

‡年齢、性、喫煙、BMI、高血圧、糖尿病、血清コレステロールの調整

¶年齢、性、喫煙の調整

日本人の代表集団における腎機能低下と循環器疾患死亡の関連; NIPPON DATA90 における 10 年間の追跡による検討

中村 幸志、岡村 智教（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学）

早川 岳人（島根大学医学部公衆衛生学）

【 目的 】米国 The National Kidney Foundation は腎機能の指標である腎糸球体濾過量（Glomerular Filtration Rate; 以下、GFR）が 60 ml/min/1.73m² 未満である状態が 3 ヶ月以上続く場合を Chronic Kidney Disease（以下、慢性腎臓病）と定義し、将来の循環器疾患の発症や死亡に対してハイリスクな状態と位置づけている。そして、慢性腎臓病の者に対して循環器疾患の予防のための対策を積極的に講じていく必要性を訴えている。しかし、日本人集団におけるエビデンスは少ない。日本全国から無作為に選ばれた対象集団において、腎機能低下が将来の循環器疾患死亡に及ぼす影響を明らかにすることを試みた。

【 方法 】循環器疾患の既往のない日本人 7,316 名（平均年齢 52.4 歳、女性の割合 58%）を 10 年間（1990 年-2000 年）追跡した。GFR は血清クレアチニン値（Jaffe 法）を用いて The Cleveland Clinic laboratory for the Modification of Diet in Renal Disease study（以下、MDRD）の簡略式（今井らの補正を加える）と Cockcroft-Gault の式（体表面積は藤本らの算出式による）から計算した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、GFR の循環器疾患死亡のハザード比を評価した。

【 結果 】慢性腎臓病（GFR<60）は全対象者 7,316 名中、MDRD の簡略式では 6.7%、Cockcroft-Gault の式では 4.1%に見られた。追跡期間に、183 名の対象者が循環器疾患によって死亡した。他の危険因子を調節しても、慢性腎臓病は循環器疾患死亡率の上昇と関係があり、GFR=60 を基準にした慢性腎臓病の循環器疾患、脳卒中、心臓病死亡のハザード比は、MDRD の簡略式ではそれぞれ 1.20 (0.82-1.76)、0.62 (0.31-1.22)、1.65 (1.01-2.72)、Cockcroft-Gault の式では 1.51 (1.04-2.20)、0.98 (0.54-1.76)、2.20 (1.32-3.69)であった。対象集団における慢性腎臓病の循環器疾患死亡に対する集団寄与危険割合は、MDRD の簡略式では 1.3%、Cockcroft-Gault の式では 4.2%であった。さらに正常腎機能（GFR=90）を基準にした GFR 低下の循環器疾患、脳卒中、心臓病死亡のハザード比

は、MDRD の簡略式では表 1、Cockcroft-Gault の式では表 2 に示すとおりであり、GFR と循環器疾患死亡の間には負の相関が見られた。

【 結論 】 地域在住の日本人集団において、腎機能低下は循環器疾患死亡の独立した危険因子である。

表1. MDRDの簡略式に基づくGFRと循環器疾患死亡の関連 (NIPPON DATA90)

	GFR (ml/min/1.73m ²)					
	GFR≥90 (n=2,423)	60≤GFR<90 (n=4,402)	45≤GFR<60 (n=424)	30≤GFR<45 (n=50)	15≤GFR<30 (n=9)	GFR<15 (n=8)
追跡人年	23,639	42,160	3,748	356	45	58
循環器疾患死亡						
ケース数	31	112	29	6	3	2
死亡率 (1,000人年)	1.3	2.7	7.7	16.9	66.7	34.5
ハザード比 *	1.00	1.09 (0.72-1.64)	1.15 (0.67-1.99)	1.23 (0.49-3.09)	5.52 (1.62-18.75)	9.12 (2.12-39.29)
脳卒中死亡						
ケース数	10	53	8	1	1	1
死亡率 (1,000人年)	0.4	1.3	2.1	2.8	22.2	17.2
ハザード比 *	1.00	1.60 (0.80-3.18)	0.83 (0.31-2.21)	0.51 (0.06-4.20)	4.49 (0.55-36.99)	3.32 (1.61-110.43)
心臓病死亡						
ケース数	19	57	19	5	0	1
死亡率 (1,000人年)	0.8	1.4	5.1	14.0	0.0	17.2
ハザード比 *	1.00	0.93 (0.55-1.60)	1.44 (0.72-2.89)	2.03 (0.70-5.91)	0.00 (-)	7.79 (1.00-60.64)

* 年齢, 性, BMI, 喫煙, 飲酒, 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 心電図左胸部誘導高R波を調整

表2. Cockcroft-Gaultの式に基づくGFRと循環器疾患死亡の関連 (NIPPON DATA90)

	GFR (ml/min/1.73m ²)					
	GFR≥90 (n=3,848)	60≤GFR<90 (n=2,845)	45≤GFR<60 (n=484)	30≤GFR<45 (n=119)	15≤GFR<30 (n=12)	GFR<15 (n=8)
追跡人年	37,902	27,171	4,007	815	53	58
循環器疾患死亡						
ケース数	27	73	57	20	4	2
死亡率 (1,000人年)	0.7	2.7	14.2	24.5	75.5	34.5
ハザード比 *	1.00	0.62 (0.37-1.03)	0.88 (0.46-1.68)	0.91 (0.41-2.04)	1.80 (0.52-6.28)	6.30 (1.39-28.50)
脳卒中死亡						
ケース数	10	35	24	2	2	1
死亡率 (1,000人年)	0.3	1.3	6.0	2.5	37.7	17.2
ハザード比 *	1.00	0.66 (0.29-1.50)	0.72 (0.26-1.97)	0.16 (0.03-0.89)	1.62 (0.26-10.19)	6.24 (0.68-56.93)
心臓病死亡						
ケース数	17	34	32	17	0	1
死亡率 (1,000人年)	0.4	1.3	8.0	20.9	0.0	17.2
ハザード比 *	1.00	0.54 (0.27-1.07)	1.04 (0.44-2.49)	1.79 (0.64-5.01)	0.00 (-)	6.20 (0.75-50.96)

* 年齢, 性, BMI, 喫煙, 飲酒, 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 心電図左胸部誘導高R波を調整

【 研究成果の公表 】

Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Ueshima H. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. Circ J 2006; 70: 954-959.

【背景】近年、我が国の循環器疾患死亡は減少し、疾患別では、脳卒中は 1965 年以降、心疾患は 1970 年以降減少しているが、性別にみると循環器疾患死亡は女性より男性に多く、これまで諸外国で循環器疾患死亡の男女差にリスク要因の性差がどの程度関与しているかが報告されてきた。しかし、アジア諸国ではいまだ十分検討されていない。一方、日本や中国、シンガポールといった他のアジア諸国での喫煙率の男女差は西欧諸国より大きく、我が国の 2004 年の喫煙率は 男性で 43.3%、女性で 12.0% と報告されている。

【目的】そこで、NIPPON DATA80 の 14 年追跡データを用いて循環器疾患のリスク要因、特に喫煙が、循環器疾患死亡の男女差にどの程度関与しているかを検討した。

【対象と方法】本解析では、1994 年に生死の確認および死因が同定できた 9,638 人中、ベースライン時に 30 ～89 歳で循環器疾患の既往をもたない男性 3,976 人、女性 4,962 人を解析対象とした。循環器疾患のリスク要因における性差が 男性における循環器疾患死亡の超過リスクにどの程度関与しているかを、以下に示す Jousilahti らが用いた方法で検討した。男性の女性に対する循環器疾患死亡の年齢調整ハザード比と年齢及びリスク要因で調整したハザード比の差を、 $(\text{年齢調整ハザード比} - 1)$ で除した値を算出し検討した $[(\text{HR}_0 - \text{HR}_1) / (\text{HR}_0 - 1)]$ 、 HR_0 は、男性の女性に対する年齢調整ハザード比、 HR_1 は、年齢及びリスク要因で調整したハザード比]。

【結果】女性に対する男性の年齢調整死亡率比は、循環器疾患で 1.60 (95% 信頼区間 1.32–1.94) と男性の死亡リスクが有意に高かった。循環器疾患死亡に関するコックス比例ハザードモデルに、性、年齢を投入すると男性の女性に対する年齢調整ハザード比は 1.61 であった。次に、性、年齢、およびリスク要因（高血圧、肥満、高コレステロール、糖尿病、喫煙習慣有り、飲酒習慣有りのいずれか）を投入したところ、リスク要因で調整した女性に対する男性のハザード比が最も小さかったのは喫煙習慣有りを変数として投入したモデルで、男性の女性に対する年齢調整ハザード比は 1.33、超過リスクのうち喫煙の性差で説明できた割合 $[(\text{HR}_0 - \text{HR}_1) / (\text{HR}_0 - 1)]$ は 46% であった。飲酒習慣の性差で説明できた割合は -24% と男性の超過リスクに負に関連していた。循環器疾患における男性の超過リスクのうち、全リスク要因の性差で説明できた割合は 36% であった。

【考察】今回の検討で循環器疾患死亡における男性の超過リスクの 4 割強が喫煙習慣の性差によって説明された。しかし喫煙習慣を含めたりリスク要因の性差全体で説明されたのは約 3 分の 1 であった。これは、冠動脈疾患に対する飲酒習慣の予防的効果によると思われる。循環器疾患に関するハザード比は、飲酒習慣を除き男女で違いがみとめられなかった。日本人の代表性のあるコホート集団で喫煙率の男女差が循環器疾患死亡の男性の超過リスクのおよそ半分に寄与していた解析結果は、禁煙が循環器疾患死亡における男性の超過リスクを減少し得ることを示唆していると言える。

はじめに

高脂血症、高血圧、高血糖、肥満などのリスクファクターは一症例に集積することが多く、最近メタボリック症候群として注目されている。インスリン抵抗性と関連するメタボリック症候群の診断基準、診断項目の境界値に関して欧米から数種の提案がある。しかしこれら全ては経験的なもので、エビデンスに基づいていない。まして日本人には適応できない。たとえば WHO の基準では肥満を BMI ≥ 30 kg/m²としている。平均 BMI が 28 kg/m²程度の欧米人の基準を平均 BMI が 23 kg/m²程度の日本人に当てはめるのは不合理である。したがって日本在住日本人で、しかも縦断研究による予後を反映した検討が必要である。そこでわれわれは疫学研究：NIPPON DATA80 のデータベースを用いてハイリスク患者診断に必要な項目およびその境界値の設定し、ハイリスク群と 0 リスク群の心筋梗塞、脳卒中死亡率のリスク比率を検討した。

方法

1980 年に全国保健所の中から 300 カ所を無作為抽出し、30 才以上の男女を対象に検診と血液生化学検査を行い、その後 14 年間追跡し死亡例の死因を特定した。住民の受診率は 77%、追跡率 91%であった。追跡開始時に客体は男女合計約 10,000 人あった。検査項目の主なものは、随時採血の血糖(BS)、総コレステロール(TCH)、身長、体重、血圧などがあり、腹囲、中性脂肪、HDL 等は無かった。したがって BS, TCH, BMI (体重 kg/身長 m²) , SBP/DBP を診断項目に選定した。またそれぞれの境界値について Cox 解析を用いて心筋梗塞、脳卒中死亡ハザード比を基に探索的に求めた。例えば BS=130mg/dl、TCH=200mg/dl、SBP/DBP=130/85mmHg のように 3 項目の境界値を仮に固定して、第 4 番目の項目 BMI を 25, 26 - - - 30 kg/m² と段階的に変えて Cox 解析(年齢、飲酒、喫煙を調整)をくり返し、リスク 0 群と比べたリスク 3-4 (ハイリスク) 群の死亡ハザード比が有意に増加した値をその項目の境界値と定めた。このようにして最終的に 4 項目の境界値を決定した。表 1 には男性での例を示す。BMI では 27 kg/m²になったとき心筋梗塞、脳卒中死亡ともハザード比が有意に増加した。

結果

Cox 解析を用いて探索的に得た男性での境界値は BS=130 mg/dl、TCH=200 mg/dl、SBP/DBP=130/85 mmHg、BMI=27 kg/m²であった。女性ではもともと心筋梗塞、脳卒中死亡が低いため境界値を定めることが出来なかったので男性での境界値を代用した。リスクを 3-4 有したハイリスク群は男性では全体の 13.0%、女性では 16.8%あった。男性のハイリスク群は 0 リスク群に比べると、心筋梗塞死亡ハザード比が 8 倍、脳卒中死亡ハザード比が 5 倍になった(表 2)。女性では有意な死亡ハザード比の増加を認めなかった。

考案

本研究が得た診断基準を用いたハイリスク群はわが国の少なくとも男性に於いて心筋梗塞、脳卒中死亡が有意に増加し、予後に対して意義が重要であることが判明した。今回の診断基準の意義を今後他のデータベースで再検証する必要があるし、また HDL コレステロール、空腹時血糖、中性脂肪、腹囲、腹囲/ヒップ比等の因子を用いた縦断的研究も必要である。

表 1 境界値の探索的設定

	ハイリスク群 (%)	心筋梗塞HR (P)	脳卒中HR (P)
BMI (kg/m ²)			
26	15	6.94 (0.064)	4.77 (0.010)
27	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
28	11.5	9.17 (0.035)	5.26 (0.007)
血糖 (mg/dl)			
120	17.5	6.12 (0.081)	4.43 (0.042)
130	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
140	10	7.11 (0.068)	4.33 (0.007)
総コレステロール (mg/dl)			
180	20	2.39 (0.144)	4.80 (0.131)
200	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
220	7.8	10.29 (0.028)	5.24 (0.008)
SBP/DBP (mmHg)			
120/80	14.9	> 50 (0.986)	4.56 (0.137)
130/85	13	8.04 (0.046)	5.06 (0.008)
140/90	10.3	3.20 (0.053)	4.51 (0.002)

各項目の境界値を Cox 解析を用いて心筋梗塞、脳卒中死亡ハザード比(HR)を基に探索的に求めた。例えば BS=130mg/dl、TCH=200mg/dl、SBP/DBP=130/85mmHg のように 3 項目の境界値を仮に固定して(太文字)、第 4 番目の項目 BMI を 25, 26 - - - 30 kg/m² と段階的に変えて Cox 解析(年齢、飲酒、喫煙を調整)をくり返し、リスク 0 群と比べたリスク 3-4 (ハイリスク) 群の死亡ハザード比が有意に増加した値をその項目の境界値と定めた。BMI では 27 kg/m² になったとき心筋梗塞、脳卒中死亡ともハザード比が有意に増加した。SBP=収縮期血圧、DBP=拡張期血

表 2 ハイリスク群の心筋梗塞、脳卒中死亡ハザード比(男性)

	リスク 0 群	リスク 1-2 群	リスク 3-4 群	傾向 P
群内人数	655	2950	539	
心筋梗塞, 人数	1	33	8	
/1000 人年	0.1	0.9	1.2	
HR*	1	3.51 (0.47-26.1)	8.04 (1.03-62.6)	0.0002
脳卒中, 人数	3	85	30	
/1000 人年	0.3	2.2	4.4	
HR*	1	2.64 (0.83-8.39)	5.06 (1.53-16.7)	<0.0001

各群内の人数、心筋梗塞-、脳卒中死亡数、その 1000 人年当たりの死亡率、リスク 0 群に比べた各群のハザード比 (95%信頼区間)、および傾向 P 値を示す。男性のハイリスク群は 0 リスク群に比べると、心筋梗塞死亡ハザード比が 8 倍、脳卒中死亡ハザード比が 5 倍になった。HR*=年齢、飲酒、喫煙で調整したハザード比

γ GTP と循環器疾患死亡の関連-NIPPON DATA90-

Gamma-Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. Atherosclerosis. 2006 in press

Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA90 Research Group.

【背景】 近年、γ GTP の有用性について論じられている。γ GTP が飲酒と独立した循環器疾患の危険因子であることが、いくつかの研究において示されている。しかしながら非飲酒者集団においてもγ GTP が循環器疾患の危険因子であるかについて調べた論文は少ない。日本人女性は飲酒率が低いことで知られているので非飲酒者集団における検討を行うのに適している。

【方法】 NIPPON DATA90 の対象者のうち、γ GTP 測定が実施され、肝機能異常、脳心血管疾患の既往歴がなく、追跡可能、かつ必要な交絡要因を備えた男性 2724 名、女性 4122 名の追跡調査を実施した。追跡期間は 9.6 年間であり、期間中、男性 83 名、女性 82 名の脳卒中死亡が観察された。γ GTP と循環器疾患死亡の関連は交絡要因を調整したコックス比例ハザードモデルを用いて計算した。

【結果】 現在飲酒者は男性で 59%、女性で 7%であった。女性では多変量調整後のハザード比は基準群（γ GTP 1-12 U/L）と比べて高値群（γ GTP 50 U/L 以上）で 2.88（95%信頼区間 1.14-7.28）と有意な高値を示した。非飲酒者において連続変量（対数変換）で関連を検討しても関連は有意であった（ハザード比 1.62、95%信頼区間 1.11-2.37）。一方、男性では有意な関連は認められなかった。

【結論】 γ GTP は飲酒者の少ない日本人女性において循環器疾患との強い正の関連を示した。これはγ GTP が飲酒のマーカーのみならず循環器疾患の危険因子であることを強く示唆する結果である。高γ-GTP に対する介入、治療の必要性について更なる研究が必要である。

身長と脳卒中の関連-NIPPON DATA80-

Relation of adult height with stroke mortality in Japan: NIPPON DATA80. Stroke. 2007 Jan;38(1):22-6.

Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group.

【背景】 わが国における年齢調整脳卒中死亡率は 1950 年から 1970 年にかけて世界で最も高い水準であった。しかしながら 1965 年以降劇的な減少を続けている。

それと平行して日本人の平均身長は伸び続けてきた。これは特に幼少時における栄養状態の改善によるものと考えられる。したがって高血圧の管理の向上のみならず、身長に代表される成育環境の要因の変化も脳卒中死亡の減少につながった可能性がある。諸外国からはいくつか身長と脳卒中の関連についての報告がなされているが、わが国での研究はない。本研究では特に幼少時の成育環境要因の指標となりうる身長と脳卒中の関連が種々の危険因子と独立して観察されるかについて検討を行った。

【方法】 NIPPON DATA80 の対象者のうち、脳心血管疾患の既往歴がなく、追跡可能、かつ必要な交絡要因（年齢、体重、収縮期血圧、降圧剤内服の有無、糖尿病、総コレステロール、喫煙、飲酒）を備えた男性 3,969 名、女性 4,955 の追跡調査を実施した。追跡期間は 19 年間であり、期間中、男性 158 名、女性 132 名の脳卒中死亡が観察された。身長と脳卒中の関連は交絡要因を調整したコックス比例ハザードモデルを用いて計算した。

【結果】 身長は年齢と強い逆相関を示した。粗解析では男女ともに身長が高ければ高いほど脳卒中死亡が少ないという負の関連を示した。しかし男性においてはこの負の関連は年齢を調整することによって有意ではなくなった（多重補正後身長 5cm 上昇あたりの脳卒中死亡のハザード比（95%信頼区間）： 0.92（0.79-1.08））。一方、女性ではこの負の関連は年齢を調整した後も有意であり、この関連は種々の調整要因を調整しても不変であった（多重補正後身長 5cm 上昇あたりの脳卒中死亡のハザード比（95%信頼区間）： 0.77（0.64-0.91））。さらに年齢による効果修飾の可能性を考慮して年代層別に層別化解析を行ったが、女性についてはほとんどの年齢階級で負の関連が観察された。

【結論】 欧米の報告と同様に日本人女性においても身長と脳卒中の負の関連が認められた。日本人の脳卒中死亡減少の背景には高血圧の管理の向上に加えて身長の上昇を指標とする幼少時の成育環境要因の変容が影響を与えている可能性がある。

東山綾、寶澤 篤、村上義孝、門脇崇、喜多義邦、岡村智教、上島弘嗣（滋賀医科大学福祉保健医学）、早川岳人（島根医科大学公衆衛生学）、岡山明（国立循環器病センター循環器予防健診部）

（背景と目的）血圧実測値に基づいて判定された高血圧は、循環器疾患の重要な危険因子であることは周知の通りである。自己申告に基づく高血圧既往歴は、血圧に関する情報として容易に得ることができ、実測により判定された高血圧に対して、ある程度の感度と特異度を有することが知られている。よって、自己申告による高血圧既往歴も循環器疾患死亡を予測する可能性があるが、自己申告による高血圧既往歴と循環器疾患の関連については、ほとんど検討がなされていない。本研究ではこれらの関連について明らかにすることを目的とした。

（方法）1980 年循環器疾患基礎調査の対象者のうち、循環器疾患既往のない 30 歳から 59 歳の男女 6,427 人を 19 年間追跡した。高血圧既往歴は、保健婦により聴取された。1980 年当時の高血圧判定基準に基づき、対象者を実測値もしくは内服薬の有無により、高血圧有り・無しの 2 群に分け、高血圧の有無に関する既往歴の感度、特異度を算出した。循環器疾患及び脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患による死亡についての高血圧既往歴のハザード比を、コックス比例ハザードモデルにて算出した。その際調整因子として、性、年齢、糖尿病既往歴、BMI、血清総コレステロール値、喫煙及び飲酒習慣の有無を用いた。全対象を実測収縮期血圧値 20mmHg ごとのカテゴリーで分割し、各々で年齢調整循環器疾患死亡率を算出してプロットし、更に高血圧既往歴有り群の年齢調整循環器疾患死亡率を算出して、高血圧既往歴のリスクが、実測値何 mmHg のリスクに相当するかを検討した。

（結果）高血圧既往歴の、実測等に基づき判定された高血圧に対する感度は、男性 52%、女性 65%であり、特異度は男女とも 95%であった。男女統合で、上記の調整因子を用いて算出された既往歴のハザード比は、循環器疾患死亡において 2.49 (95%CI:1.72-3.61)、脳卒中死亡 3.22 (95%CI:1.88-5.53)、脳梗塞死亡 3.50 (95%CI:1.56-7.87)、脳出血死亡 3.20 (95%CI:1.13-9.06)、冠動脈疾患死亡 1.53 (95%CI:0.67-3.47) であった。既往歴の有無と高血圧の有無により、対象を 4 群に分け、既往歴・高血圧共に無しの群のハザード比を 1 とした場合のハザード比は、既往歴無し高血圧有り群で 2.69 (95%CI:1.60-4.54)、既往歴有り高血圧有り群で 2.68 (95%CI:1.50-4.76)、既往歴有り高血圧無し群で 2.09 (95%CI:1.03-4.24) であった。更に同じモデルに、実測収縮期血圧値を調整因子として投入した所、各ハザード比の有意性は消失したが、傾向は残存していた。高血圧既往歴有りの群の年齢調整循環器疾患死亡率は千人年あたり 2.3 であり、この値は収縮期血圧 160-179mmHg の群の年齢調整循環器疾患死亡率に相当していた。

（結論）高血圧既往歴は、実測高血圧者の約半数をスクリーニングすることができ、また循環器疾患死亡と有意な関連がみられた。この結果から、地域住民に対し継続的に血圧測定を施行することが困難な場合などに、高血圧スクリーニングの一手段として、自己申告による高血圧既往歴が有用である可能性が示唆された。

Does self-reported history of hypertension predict cardiovascular death?

-Comparison with BP measurement in a 19- year prospective study-

Running Title: History of hypertension and CVD mortality in Japan

Authors:

Aya Higashiyama^a, Yoshitaka Murakami^a, Atsushi Hozawa^a, Tomonori Okamura^a,
Takehito Hayakawa^b, Takashi Kadowaki^a, Yoshikuni Kita^a, Akira Okayama^c
and Hirotsugu Ueshima^a for the NIPPON DATA80 Research Group⁺

^a Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

^b Department of Public Health Science, Shimane University School of Medicine, Izumo, Japan

^c Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

⁺ Members of the Research Group are listed in the Reference [1].

Correspondence and requests for reprints to Aya HIGASHIYAMA,
Department of Health Science, Shiga University of Medical Science
Seta Tsukinowa-cho, Otsu 520-2192, Japan
Tel: +81-77-548-2191 Fax: +81-77-543-9732
E-mail: ayaya@belle.shiga-med.ac.jp

Conflicts of interest; None.

Source of funding; This study was supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health and Welfare under the auspices of the Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, a Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health, Labour and Welfare and a Health and Labour Sciences Research Grant, Japan (Comprehensive Research on Aging and Health: H11-chouju-046, H14-chouju-003, and H17,18-chouju-012).

Word count (Text only): 3,743

【Abstract】

(Objective) Hypertension as assessed by blood pressure (BP) measurement is one of the most important risk factors for cardiovascular diseases (CVD). Self-reported history of hypertension (self-reported HT) is an easy way to obtain information on BP and is known to have a certain sensitivity and high specificity for HT confirmed by BP measurement (confirmative HT). Thus, it might predict CVD mortality, but few studies have reported on this relationship. **(Methods)** We followed 6,427 participants aged 30-59 years without a history of CVD for 19 years. The multivariate-adjusted hazard ratio (HR) of CVD mortality was estimated by the Cox proportional hazard model. **(Results)** The sensitivity and specificity of self-reported HT for confirmative HT were 52-65% and 95%, respectively. The multivariate-adjusted HR of self-reported HT for CVD death was 2.49 (95% confidence interval (CI): 1.72-3.61). Compared to participants with neither self-reported HT nor confirmative HT, those with confirmative HT showed a consistently higher HR for CVD mortality. Self-reported HT without confirmative HT was also significantly related to CVD mortality (HR=2.10, 95% CI=1.04-4.26). These tendencies were unchanged when we further adjusted for systolic BP level. The age-adjusted mortality rate of individuals with self-reported HT corresponded to the age-adjusted mortality rate of individuals whose systolic BP was 160-179 mmHg. **(Conclusions)** Self-reported HT could screen half of the participants for confirmative HT and was significantly associated with CVD mortality. These results indicate that self-reported HT can be a useful tool to screen for individuals with high BP if it is hard to perform BP measurements continuously among all members of a community.

【Condensed Abstract】

To understand the importance of self-reported history of hypertension (self-reported HT), we followed 6,427 participants without cardiovascular diseases (CVD) for 19 years. The sensitivity and specificity of self-reported HT for hypertension as assessed by blood pressure (BP) measurement were 52-65% and 95%, respectively. The multivariate-adjusted HR of self-reported HT for CVD death was 2.49 (95% CI: 1.72-3.61). The age-adjusted mortality rate of individuals with self-reported HT corresponded to the age-adjusted mortality rate of individuals whose systolic BP was 160-179 mmHg. These results indicate that self-reported HT can be a useful tool to screen for individuals with high BP.

【Key Words】

self-reported history of hypertension, cardiovascular diseases, cohort study, hazard ratio

【Introduction】

Hypertension (HT) is one of the most important risk factors for cardiovascular diseases (CVD) [2-9]. Blood pressure (BP) strongly predicts mortality from CVD, and screening for high BP is recommended according to the U.S. Preventive Service Task Force to identify people at increased risk for CVD [10].

However, it is hard to perform BP measurements continuously for all members of a community. On the other hand, self-reported history of HT (self-reported HT) obtained, for example, by self-administered questionnaires is easier to obtain and may identify people at high risk for CVD.

Several studies have reported that self-reported HT has a certain sensitivity and high specificity in screening for HT as defined by measured BP [11-13]. Thus, self-reported HT could be a predictive marker for CVD. However, there is little evidence as to whether self-reported HT can predict CVD mortality.

To investigate the relationship between self-reported HT and CVD mortality, we analyzed the database from a 19-year prospective study of 6,427 Japanese citizens under 60 years of age. Our hypothesis is that self-reported HT obtained by self-administered questionnaire can predict CVD mortality.

【Methods】

Study participants

We used data from the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). Details of the study have been described elsewhere [14-19]. In this survey, 300 areas were selected by stratified random sampling based on the national census in 1975. All residents aged 30 years or older in these areas were enrolled, and a total of 10,546 people participated in the survey (response rate: 76.6%). Accordingly, these participants were considered to be representative of the Japanese population. Because the percentage of people taking medication for HT was high among those aged 60 and older, we enrolled 6,427 individuals (2,862 males and 3,565 females, mean age: 44.4 years) who were under 60 years of age and free from CVD in our study (percentage on medication: <60 years, 5.3% vs. ≥60 years, 24.2%).

Case identification

To determine causes of death, we used the National Vital Statistics database of Japan with permission of the Management and Coordination Agency, Government of Japan. The underlying causes of death were coded according to the 9th International Classification of Disease (ICD-9) through the end of 1994 and the 10th International Classification of Disease (ICD-10) from the beginning of 1995. The disease classification in the present study was previously reported [14,19].

Baseline examination

Information on self-reported HT and diabetes, and the habits of smoking and drinking were obtained from interviews by public health nurses. BP was measured after five minutes' rest by trained public health nurses at each public health center using a standard mercury sphygmometer. Serum total cholesterol levels were determined in a laboratory under the quality control program of the Center for Disease Control and Prevention in the United States [20].

Definition of self-reported hypertension and confirmed hypertension

We considered that a participant had self-reported HT when the participant answered that he or she had been diagnosed with the condition. Conversely, participants who answered that they had never been diagnosed with high BP were considered self-reported normotensives. Confirmative HT assessed by measured BP was defined as systolic BP = 160 mmHg and/or diastolic BP = 95 mmHg (JNC-2), and/or taking antihypertensive medication. Otherwise, we defined participants as confirmed normotensives.

Statistical Analysis

To compare baseline characteristics between the participants with and without self-reported HT, we used t-test for continuous variables and the chi-square test for dichotomous variables.

To calculate the sensitivity and the specificity of self-reported HT, we observed the distribution of true and false positives and negatives in the sampled population, based on the measurement of BP by sphygmometer.

We used the Cox proportional hazard model for estimating the hazard ratios (HR) of the presence of self-reported HT for CVD mortality and its subtypes. In the model, we included age at study entry, sex, BMI, serum total cholesterol, smoking habit (current or non-current smoker), drinking habit (current or non-current drinker), and history of diabetes mellitus as confounding factors.

We divided the source population into four groups according to the combination of self-reported HT and confirmative HT as assessed by BP measurement. We used two Cox proportional hazard models for estimating HRs of the combination for CVD mortality. In model 1, we included age at study entry, sex, BMI, serum total cholesterol, smoking habit (current or non-current smoker), drinking habit (current or non-current drinker), and history of diabetes mellitus to adjust for confounding factors. We also included systolic BP in the second model (model 2).

To compare the absolute risk of self-reported HT with that of measured systolic BP for CVD mortality, we calculated the age-adjusted mortality rate of the population subdivided by the presence of self-reported HT and categories of systolic BP (every 20 mmHg) in direct standardization. All participants of the study were selected as the reference population.

All statistical analyses were performed using SPSS version 11.0 J (SPSS, Tokyo, Japan). P-values were two-sided; $P < 0.05$ was used to determine statistical significance.

【Results】

In our study population, 611 out of the 879 individuals with self-reported HT had confirmed HT (true positives) and 268 were confirmed as normotensives (false positives). Similarly, among 5548 participants who reported that they had never been diagnosed with high BP, the number of confirmative normotensives (true negatives) was 5104 and 444 had confirmed HT (false negatives). Accordingly, the sensitivity of self-reported HT was 52% in men and 65% in women. The specificity of self-reported HT was 95% in both sexes.

The baseline characteristics of the participants with and without self-reported HT for both sexes are shown in Table 1. The number of study participants with self-reported HT comprised 403 (14%) men and 476 (13%) women. Age, systolic and diastolic BP, serum total cholesterol, BMI and history of diabetes were significantly higher in those with self-reported HT for both sexes. The percentages of current smokers and drinkers were not significantly different between the two groups.

The follow-up time for the 6,427 participants in the present study was 117,738 person-years. There were 524 deaths among all of the participants, including 132 deaths due to CVD, 60 deaths due to all stroke and 30 deaths due to coronary heart diseases.

Table 2 shows person-years of follow-up, the number of deaths, the crude mortality rates per 1,000 person-years for CVD death, and cause-specific mortality according to the presence of self-reported HT. For both sexes, the mortality rates from CVD, all stroke, cerebral infarction, cerebral hemorrhage and coronary heart diseases were higher in the participants with self-reported HT than in those without self-reported HT.

Table 2 also shows age-adjusted and multivariate-adjusted HRs for CVD death and cause-specific mortality. On the whole, the age-adjusted and multivariate-adjusted HRs were almost the same as death from CVD and its subtypes. The multivariate-adjusted HR of CVD death compared to those without self-reported HT was 2.37 (95%CI: 1.48-3.80) in men and 2.73 (95%CI: 1.50-4.96) in women. Since there was no apparent interaction between men and women for CVD mortality or its subtypes, we combined men and women in the following analysis. For overall participants, the HR was 2.49 (95%CI: 1.72-3.61) for death from CVD, 3.22 (95%CI: 1.88-5.53) from all stroke, 3.50 (95%CI: 1.56-7.87) from cerebral infarction, 3.20 (95%CI: 1.13-9.06) from cerebral hemorrhage and 1.53 (95%CI: 0.67-3.47) from coronary heart diseases. When the participants with antihypertensive agents were excluded from the data, the results were almost similar; HR for CVD

mortality was 1.98 (95%CI: 1.25-3.16).

Table 3 shows the multivariate-adjusted HRs of the combination of those with self-reported HT and those with confirmative HT for CVD death. The multivariate-adjusted HRs were 3.42 (95% CI: 2.24-5.20) for confirmative HT with self-reported HT, 2.78 (95% CI: 1.66-4.67) for confirmative HT without self-reported HT, and 2.10 (95% CI: 1.04-4.26) for confirmative normotensives with self-reported HT compared with confirmative normotensives without self-reported HT. When we included systolic BP in the models as a confounder, these tendencies were unchanged. When we excluded the participants under medication for HT, the results were also similar; HR for CVD mortality was 2.69 (95%CI: 1.60-4.54) among confirmative HT without self-reported HT, 2.68 (95%CI: 1.50-4.76) among confirmative HT with self-reported HT, and 2.09 (95%CI: 1.03-4.24) among confirmative normotensive with self-reported HT. These tendencies were unchanged when we further adjusted for systolic BP.

Figure 1 shows the age-adjusted mortality rate for CVD mortality per 1,000 person-years according to the categories of systolic BP. The age-adjusted mortality rate was 2.30 for participants with self-reported HT and 0.85 for those without self-reported HT. The corresponding age-adjusted CVD mortality rate for those with self-reported HT was observed around the systolic BP category of 160-179 mmHg.

【Discussion】

Our study is the first report to present the risk of self-reported HT for CVD mortality and that of its subtypes. A significant increase of CVD death among people with self-reported HT was observed in this study.

Because we had data on both self-reported HT from questionnaires and systolic BP from BP measurement, we reconfirmed the risk of confirmative HT irrespective of self-reported HT and found that self-reported HT without confirmative HT also increased the risk for CVD mortality.

The participants of this study were from a nationwide cohort study, and they were selected by a stratified random sampling method. Accordingly, the results of the present study would apply to the general Japanese population. Furthermore, the participants in our study were observed for 19 years, which is a long follow-up period and increases the value of our study substantially.

The sensitivity (52-65%) and the specificity (95%) of self-reported HT for confirmative HT in our study correspond to the results of previous studies [21-23]. For example, in the National Health and Nutritional Examination Survey III, the sensitivity for self-reported diagnosis of HT was 71% and the specificity was 90% [24]. These results suggest that self-reported HT could screen more than half of the cases with confirmative HT.

The merits of the collection of past history by questionnaire include convenience and a high response rate. For example, in the Japan Public Health

Center-based Prospective Study (the JPHC Study), which is a large-scale cohort study in Japan, the participation rate of self-administered questionnaire was 78.8%, while participation rate of BP measurement was only 34.1% [25]. Obviously, measuring BP for all members in worksites or communities is preferable. As we showed the data, confirmed HT as assessed by BP measurement had significantly higher risk for CVD mortality irrespective of self-reported HT. However, measuring BP continuously among all community members is hard to perform. For community members who do not attend the BP measurements, screening for individuals with high BP by self-report can be a useful tool. If those who do not attend BP measurements claim that they have been diagnosed with high BP, their risk for CVD death could be considered as high as their systolic BP is in the 160-179 mmHg range.

We have to note that participants with self-reported HT without confirmative HT also had a significantly higher CVD risk in our study. Although the relationship was not statistically significant after adjusting for systolic BP in the model, the same tendency still remained. These results suggest that a single screening measurement of BP might misclassify the participants with high BP. If participants with confirmative normotension claimed that they had been diagnosed with HT previously, it might be better for health care providers to recheck the measurement or have the measurement performed in another setting such as at home, which is known to have better predictive value for CVD mortality [26], to confirm whether or not the participant's BP is high.

Our study also supports the legitimacy of self-reported HT as one of the confounders in the large-scale studies previously published [27,28]. In several large cohort studies such as the Nurses' Health Study, the Physicians' Health Study, the JPHC Study, and the Japan Collaborative Cohort Study (the JACC Study), self-administered questionnaires including the history of HT were often used for confounders.

One of the limitation of our study is that confirmative HT was defined as systolic BP = 160 mmHg and/or diastolic BP = 95 mmHg, because we followed the definition of HT at the time when the baseline survey was performed. Therefore, further studies are needed to confirm that self-reported HT as a predictive marker for CVD mortality can be applied under the new definition of hypertension (systolic BP = 140 mmHg and/or diastolic BP = 90 mmHg) by prospective cohort study. However, it might be hard to confirm the risk of self-reported HT under the new guidelines with a prospective cohort study, because it has been only 10 years since the new guidelines for HT were established. Thus, we consider that our study includes the best available data for the time being. Secondly, confirmative HT in our study was defined by the single BP measurement in the baseline survey, although repeated measurements are required to confirm HT. Thus, the prevalence of confirmative HT could be overestimated in our study.

In conclusion, self-reported HT is a predictive marker of CVD death in the Japanese population. Since self-reported HT could identify more than half of the cases with confirmed HT, it may be a useful tool for screening. In order to identify individuals at high cardiovascular risk and to improve their health outcomes, assessment of self-reported HT by questionnaire may screen many people with HT who would not otherwise seek appropriate treatment.

【Acknowledgement】

We express great appreciation to the cooperative directors and staff of the public health centers who conducted follow-up surveys for those that had inadequate information on the participants.

【References】

- 1 Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, et al. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population?. *J Intern Med.* 2003; 253: 169-180.
- 2 Rodgers H, Greenaway J, Davies T, Wood R, Steen N, Thomson R. Risk factors for first-ever stroke in older people in the north East of England: a population-based study. *Stroke* 2004; 35: 7-11.
- 3 Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993; 24: 1484-1489.
- 4 Menotti A, Jacobs DR Jr, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Nedeljkovic S, et al. Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes. *Stroke* 1996; 27: 381-387.
- 5 Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980; 9: 722-740.
- 6 Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21: 707-716.
- 7 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
- 8 2003 European Society of Hypertension –European Society of Cardiology: guidelines for the management of arterial hypertension.
- 9 Guidelines Subcommittee of the Japanese Society of Hypertension. *JSH 2004 Hypertension Guidelines.*
- 10 U.S. Preventive Service Task Force. Brief Summary. Screening for high blood pressure: recommendations and rationale. July 2003.
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshype.htm>

- 11 Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol.* 1986; 123: 894-900.
- 12 Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992; 86: 1475-1484.
- 13 Giles WH, Croft JB, Keenan NL, Lane MJ, Wheeler FC. The validity of self-reported hypertension and correlates of hypertension awareness among blacks and whites within the stroke belt. *Am J Prev Med.* 1995; 11: 163-169.
- 14 Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P, et al. NIPPON DATA80 research group. A combination of serum low albumin and above-average cholesterol level was associated with excess mortality. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1188-1195.
- 15 Tanihara S, Hayakawa T, Oki I, Nakamura Y, Sakata K, Okayama A, et al. NIPPONDATA Researrch Group. Proteinuria is a Prognostic Marker for Cardiovascular Mortality: NIPPON DATA80,1980-1999.*J Epidemiol.*2005; 15: 146-153.
- 16 Horibe H, Kasagi F, Kagaya M, Matsutani Y, Okayama A, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group; Working Group of Electrocardiographic Coding for the National Survey of Circulatory Disorders, 1980. A nineteen-year cohort study on the relationship of electrocardiographic findings to all cause mortality among subjects in the national survey on circulatory disorders, NIPPON DATA80. *J Epidemiol* 2005; 15: 125-134.
- 17 Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med* 2005; 118: 239-245.
- 18 Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens.* 2006; 24: 459-462.
- 19 Miyamatsu N, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, et al. Different effects of blood pressure on mortality from stroke subtypes depending on BMI levels: a 19-year cohort study in the Japanese general population-NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens.*2005; 19: 285-9.
- 20 Nakamura M, Sato S, Shimamoto T. Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method

- Laboratory Network. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 145-153.
- 21 Alvaro A, Juan JB, Miguel D-R, Miguel A M-G. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health* 2005; 5: 94-100.
 - 22 Bush TL, Miller SR, Golden AL, Hale WE. Self-report and medical record report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health* 1989; 79:1554-1556.
 - 23 Kahoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LTJ. Comparing self-reported and physician reported medical history. *Am J Epidemiol.* 1994; 139: 813-818.
 - 24 Vargas CM, Burt VL, Gillum RF, Pamuk ER. Validity of self-reported hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1991. *Prev Med.* 1997; 26: 678-685.
 - 25 Tsugane S, Sobue S. Baseline survey of JPHC study-design and participation rate. *J Epidemiol.* 2001; 11 (suppl 6): S24-29.
 - 26 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998; 16: 971-975.
 - 27 Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: The Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care.* 2001; 24: 2043-2048.
 - 28 Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 166-175.

【 Figure Legend 】

Figure 1: Age-adjusted mortality rate per 1000 person-years according to systolic blood pressure: NIPPON DATA80, 1980-1999, Japan

2.3*: Age-adjusted mortality rate per 1000 person-years for participants with self-reported HT. All participants of the study were used for the age-adjusted reference population (direct standardization).

Table 1. Characteristics of the baseline survey in 1980 of 6,427 participants according to sex and self-reported HT: NIPPON DATA80,1980-1999, Japan

	Men (n=2,862)			Women (n=3,565)		
	Self-reported HT			Self-reported HT		
	Absent (n=2,459)	Present (n=403)		Absent (n=3,089)	Present (n=476)	
Age (years)†	43.6±8.3	48.9±7.3	*	43.6±8.4	49.9±7.3	*
Systolic blood pressure (mmHg)†	130.8±15.5	155.8±20.7	*	125.5±15.9	152.6±21.6	*
Diastolic blood pressure (mmHg) †	80.9±10.8	95.8±12.3	*	76.5±10.3	90.7±12.3	*
Serum total cholesterol (mg/dl)†	186.8±32.6	193.4±35.6	*	185.4±32.7	197.0±34.2	*
BMI (kg/m²)†	22.6±2.8	23.6±2.8	*	22.6±3.2	24.4±3.7	*
History of diabetes (%)‡	3.0	8.0	*	1.0	2.0	*
Current smoker (%)‡	66.0	66.0		8.0	9.0	
Current drinker (%)‡	78.0	81.0		22.0	20.0	
Medication for hypertension (%)	0.0	33.5		0.0	43.3	

Values located after the mark, ±, indicate standard deviation. The mark, *, indicates statistically significant difference between two groups (p <0.05). † t test. ‡ chi-square test.

Table 2. :Risk of self-reported HT for CVD mortality and its subtypes: NIPPON DATA80,1980-1999,Japan

	Overall		Men		Women	
	Self-reported HT		Self-reported HT		Self-reported HT	
	Absent (n=5,548)	Present (n=879)	Absent (n=2,459)	Present (n=403)	Absent (n=3,089)	Present (n=476)
Person-years of follow-up period	101,989	15,749	644,765	7,063	57,224	8,686
Death due to cardiovascular diseases						
Cases	80	52	50	32	30	20
Mortality rate (per 1,000 person-years)	0.78	3.30	0.08	4.53	0.52	2.30
Age-adjusted hazard ratio	1.00	2.57(1.80-3.68) *	1.00	2.54(1.61-4.00) *	1.00	2.62(1.46-4.71) *
Multivariate-adjusted hazard ratio	1.00	2.49(1.72-3.61) *	1.00	2.37(1.48-3.80) *	1.00	2.73(1.50-4.96) *
Death due to all stroke						
Cases	33	27	19	15	14	12
Mortality rate (per 1,000 person-years)	0.32	1.71	0.03	2.12	0.24	1.38
Age-adjusted hazard ratio	1.00	3.22(1.91-5.43) *	1.00	2.94(1.47-5.85) *	1.00	3.71(1.66-8.29) *
Multivariate-adjusted hazard ratio	1.00	3.22(1.88-5.53) *	1.00	2.85(1.40-5.82) *	1.00	3.84(1.66-8.88) *
Death due to cerebral infarction						
Cases	13	14	7	8	6	6
Mortality rate (per 1,000 person-years)	0.13	0.89	0.01	1.13	0.10	0.69
Age-adjusted hazard ratio	1.00	3.55(1.65-7.63) *	1.00	3.72(1.33-10.4) *	1.00	3.34(1.05-10.6) *
Multivariate-adjusted hazard ratio	1.00	3.50(1.56-7.87) *	1.00	3.31(1.12-9.77) *	1.00	3.63(1.04-12.70) *
Death due to cerebral hemorrhage						
Cases	9	7	6	4	3	3
Mortality rate (per 1,000 person-years)	0.09	0.44	0.01	0.57	0.05	0.35
Age-adjusted hazard ratio	1.00	3.09(1.12-8.53) *	1.00	2.39(0.66-8.67)	1.00	5.01(0.92-27.3)
Multivariate-adjusted hazard ratio	1.00	3.20(1.13-9.06) *	1.00	2.57(0.69-9.63)	1.00	4.68(0.82-26.70)
Death due to coronary heart diseases						
Cases	21	9	15	7	6	2
Mortality rate (per 1,000 person-years)	0.21	0.57	0.02	0.99	0.10	0.23
Age-adjusted hazard ratio	1.00	1.81(0.81-4.03)	1.00	2.11(0.84-5.31)	1.00	1.14(0.22-5.80)
Multivariate-adjusted hazard ratio	1.00	1.53(0.67-3.47)	1.00	1.65(0.64-4.27)	1.00	1.23(0.24-6.42)

Values in parentheses indicate 95% confidence interval of hazard ratios. The mark, *, indicates statistically significant difference between two groups.

The age-adjusted hazard ratio: the presence of history of hypertension and age at study entry was entered in the model. Sex was also included in the model when we estimated overall hazard ratio.

The multivariate-adjusted hazard ratio: the presence of history of hypertension, age at study entry, body mass index, serum total cholesterol, smoking habit, drinking habit, and the presence of history of diabetes were entered in the model. Sex was also included in the model when we estimated overall hazard ratio.

Table 3: Risk of combination of self-reported HT and confirmative HT for CVD mortality:NIPPON DATA80,1980-1999,Japan

	Self-reported HT	
	Present	Absent
Confirmative Hypertension		
N	611	444
Person-years of follow up	10858.78	8014.76
Mean systolic blood pressure (\pm SD)	161 \pm 20	158 \pm 15
CVD event	43	20
CVD mortality (per 1000 person-years)	3.96	2.50
Multivariate-adjusted hazard ratio [†]	3.42 (2.24-5.20)	2.78 (1.66-4.67)
Multivariate-adjusted hazard ratio [‡]	1.68 (0.94-3.00)	1.52 (0.82-2.79)
Confirmative Normotension		
N	268	5104
Person-years of follow up	4890.42	93974.04
Mean systolic blood pressure (\pm SD)	138 \pm 12	125 \pm 13
CVD event	9	60
CVD mortality (per 1000 person-years)	1.84	0.64
Multivariate-adjusted hazard ratio [†]	2.10 (1.04-4.26)	1.00
Multivariate-adjusted hazard ratio [‡]	1.72 (0.84-3.50)	1.00

Values located after the mark, \pm , indicate standard deviation.

The multivariate-adjusted hazard ratio[†] : the presence of history of hypertension , age at the study entry, sex, body mass index, serum total cholesterol, smoking habit, drinking habit, and the presence of history of diabetes were entered in the model.

The multivariate-adjusted hazard ratio[‡] : the presence of history of hypertension , age at the study entry, sex, body mass index, serum total cholesterol, smoking habit, drinking habit, the presence of history of diabetes, and systolic blood pressure were entered in the model.

Confirmative HT assessed by measured BP was defined as systolic BP \geq 160 mmHg and/or diastolic BP \geq 95 mmHg, and/or taking antihypertensive medication.

日本における喫煙状況別にみた日本人の平均余命：NIPPON DATA80

Life expectancy among Japanese of different smoking status in Japan: NIPPON DATA80
(J Epidemiol 2007;17:31-37.)

村上義孝(滋賀医科大学福祉保健医学)、上島弘嗣、岡村智教、門脇崇、寶澤篤、喜多義邦、早川岳人、岡山明、NIPPON DATA80 研究グループ

背景：平均余命は人間集団において健康状況を記述する重要な指標である。米国および欧州のいくつかの研究では、異なる喫煙状況における平均余命を記述することによって喫煙の害を示している。男性で高い喫煙率を示すにも関わらず、長い平均余命を誇る国である日本において、そのような研究は実施されていない。

方法：40 歳から 85 歳における喫煙状況別の男女の平均余命を算定するために、簡易生命表法を適用した。喫煙状況で層別した年齢階級別死亡率は日本人集団の無作為抽出標本の追跡データ (NIPPON DATA80) から得た。

結果：1980 年のベースライン時の調査で、喫煙している人の割合は男性 62.9%、女性 8.8%であった。40 歳平均余命は男性では喫煙者で 42.1 年、禁煙者で 40.4 年、喫煙者で 38.6 年、女性では非喫煙者で 45.6 年、禁煙者で 45.9 年、喫煙者で 43.4 年であった。男性の喫煙者では、40 歳平均余命でみると、1 日 1 箱未満の集団で 39.0 年であり、1 日 1-2 箱(38.8 年)、2 箱以上(38.1 年)と比して長かった。

結論：日本人集団において、平均余命は喫煙の度合いが増すにつれて次第に減少することが観察された。

キーワード：平均余命、喫煙、死亡、NIPPON DATA80

Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000

Journal: Diabetes Care 2007 in press

危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連: NIPPON DATA90, 1990-2000

門田 文^{1,2}, 寶澤 篤¹, 岡村智教¹, 門脇 崇¹, 早川岳人³, 喜多義邦¹, 岡山 明⁴, 中村保幸⁵, 柏木厚典², 上島弘嗣¹, NIPPON DATA Research Group

(¹滋賀医科大学福祉保健医学講座、²滋賀医科大学内分泌代謝内科、³島根大学公衆衛生学講座、⁴国立循環器病センター循環器病予防検診部、⁵京都女子大学家政学部生活福祉学科)

(目的)心筋梗塞、脳卒中に代表される、動脈硬化疾患は ADL および QOL に大きな影響を与え、ハイリスク群の探索および究明は現在も重要な課題である。近年、提唱されたメタボリックシンドロームは危険因子の集積状態の概念であり、現在、診断基準は複数ある。WHO の診断基準は耐糖能障害を必須項目としているが、IDF や本邦の診断基準は腹部肥満を必須としている。一方、NCEP の診断基準は必須項目を設けていない。本研究では危険因子の集積と循環器疾患死亡の関連において高血糖および肥満が及ぼす影響を日本人を代表する大規模コホートを用いて検討した。

(方法)1990 年に全国から無作為抽出された 300 地区に居住する 30 歳以上の循環器疾患基礎調査受検者 8,384 人を 10 年間追跡した (NIPPON DATA90 コホート)。循環器疾患既往歴者や追跡不能例等を除いた 7,219 人(男性 2,999 人、女性 4,220 人)を解析対象とした。危険因子集積数と循環器疾患死亡の関連を検討するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて調整ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。年齢、性別、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒、運動習慣を調整因子とし、血圧高値 (収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上)、高血糖 (随時血糖 140mg/dl 以上)、中性脂肪高値 (随時中性脂肪 200mg/dl 以上)、HDL コレステロール低値 (男性 40mg/dl 以下、女性 50mg/dl 以下)、肥満 (BMI25kg/m²以上) を危険因子とした。治療中の者はそれぞれの項目に含めた。

(結果)観察人年は 69,120 人年、平均追跡期間は 9.6 年であった。追跡期間中、173 人の循環器疾患死亡を確認した。危険因子集積数は循環器疾患死亡と正の相関を認めた (P for trend=0.07)。高血糖の有無で層別化すると、循環器疾患死亡の HR は、危険因子を有さない者を基準群とすると、高血糖に加えてその他の危険因子を 2 つ以上有する者で高かった (危険因子数 2 つで 3.67(95%CI,1.49-9.03))。一方、高血糖を有さないがその他の危険因子を 3 つ以上有する者の HR は 1.99(0.93-4.28)であった。肥満の有無で層別化して同様に検討を行うと、危険因子集積数と循環器疾患死亡の関連は肥満の有無であり差を認めなかった。

(まとめ)日本人を代表するコホート集団において循環器疾患死亡と危険因子集積数は正の関連を示し、高血糖の有無は肥満の有無よりも強い影響を与えていた。非肥満であっても、危険因子集積者は多く存在し、彼らの循環器疾患死亡リスクは高い。循環器疾患予防のためには、個々の危険因子の管理が重要である。

Table 3. Multiple adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals according to number of metabolic factors in 2,999 men and 4,220 women aged 30 years and older (NIPPON DATA90, 1990-2000).

Number of metabolic factors	Number of participants	Person-years	Cardiovascular deaths	HR	95%CI
0	1604	15740	8	1.00	-
1	2657	25398	67	1.93	0.92-4.05
2	1643	15526	52	1.94	0.91-4.13
3	942	8999	29	2.12	0.96-4.70
4	336	3167	15	2.44	1.02-5.84
5	37	361	2	3.27	0.69-15.50
P for trend = 0.074					

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high density lipoprotein cholesterol; HR: hazard ratio; CI: confidence intervals

Hazard ratios were estimated by Cox proportional hazard model adjusted for sex, age, total cholesterol, smoking habits, drinking habits and physical activity. Metabolic factors were defined as follows. Obesity (BMI ≥ 25 kg/m²), High blood glucose (non-fasting blood glucose ≥ 140 mg/dl and/or medication), High blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or medication), High triglycerides (non-fasting triglycerides ≥ 200 mg/dl and/or medication), Low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl (men), ≤ 50 mg/dl (women))

Table 4. (A) Blood glucose category-specific multiple adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals according to number of metabolic factors other than high blood glucose, (B) BMI category-specific multiple adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals according to the number of metabolic factors other than obesity in 2,999 men and 4,220 women aged 30 years and older (NIPPON DATA90, 1990-2000).

	Number of metabolic factors	Number of participants	Person-years	Cardiovascular deaths	HR	95%CI	HR*	95%CI*
(A) Without high blood glucose	0	1604	15740	8	1.00	-		
	1	2600	24867	65	1.91	0.91-4.02		
	2	1451	13796	45	1.99	0.93-4.28		
	3 and more	985	9522	22	1.61	0.71-3.67		
	0 and 1	249	2241	9	1.78	0.68-4.67		
With high blood glucose	2	181	1638	12	3.67	1.49-9.03		
	3 and more	149	1367	12	3.25	1.31-8.06		
(B) BMI < 25 kg/m ²	0	1604	15740	8	1.00	-	1.00	-
	1	2474	23576	67	1.98	0.94-4.17	2.14	0.85-5.43
	2	993	9282	37	1.95	0.90-4.25	2.24	0.86-5.82
	3 and more	442	4108	24	2.83	1.25-6.39	3.35	1.25-8.95
	0 and 1	833	8045	15	1.75	0.73-4.16	2.12	0.76-5.89
BMI ≥ 25 kg/m ²	2	551	5339	10	1.47	0.57-3.75	1.78	0.59-5.19
	3 and more	322	3080	12	2.37	0.96-5.89	2.84	0.99-8.17

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high density lipoprotein cholesterol; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

Hazard ratios were estimated by Cox proportional hazard model adjusted for sex, age, total cholesterol, smoking habits, drinking habits and physical activity.

(A) High blood glucose was defined non-fasting blood glucose ≥ 140 mg/dl and/or medication. Metabolic factors were defined as follows. Obesity (BMI ≥ 25 kg/m²), High blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or medication), High triglycerides (non-fasting triglycerides ≥ 200 mg/dl and/or medication), Low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl (men), ≤ 50 mg/dl (women)) In the group with high blood glucose, number 0 and 1 of metabolic factors were combined because we found only two cardiovascular deaths in the group whose number of metabolic factors was 0.

(B) HR* and 95%CI* were analyzed for participants BMI ≥ 18.5 . Metabolic factors were defined as follows. High blood pressure (SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or medication), High blood glucose (non-fasting blood glucose ≥ 140 mg/dl and/or medication), High triglycerides (non-fasting triglycerides ≥ 200 mg/dl and/or medication), Low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dl (men), ≤ 50 mg/dl (women)) In the group BMI ≥ 25 , number 0 and 1 of metabolic factors were combined because we found no cardiovascular death in the group whose number of metabolic factors was 0.

公表済論文

1	著者名 論文題目 雑誌名	門田 文、寶澤 篤、岡村智教、門脇 崇、早川岳人、喜多義邦、岡山 明、中村保幸、柏木厚典、上島弘嗣、NIPPON DATA Research Group Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990–2000 Diabetes Care 2007 (in press)
2	著者名 論文題目 雑誌名	Koji Tamakoshi, MD; Hideaki Toyoshima, MD; Hiroshi Yatsuya, MD; Kunihiro Matsushita, MD; Tomonori Okamura, MD; Takehito Hayakawa, PhD; Akira Okayama, MD; Hirotsugu Ueshima, MD; for the NIPPON DATA90 Research Group White Blood Cell Count and Risk of All-cause and Cardiovascular Mortality in Nationwide Sample of Japanese: Results from the NIPPON DATA 90 Circulation Journal 2007(in press)
3	著者名 論文題目 雑誌名	Higashiyama A, Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A and Ueshima H. for the NIPPON DATA80 Research Group Does self-reported history of hypertension predict cardiovascular death? –Comparison with BP measurement in a 19– year prospective study– Journal of Hypertension 2007(in press)
4	著者名 論文題目 雑誌名	Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. for the NIPPON DATA80 research group The Relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort Atherosclerosis 2007;190:216–223
5	著者名 論文題目 雑誌名	Murakami Y, Ueshima H, Okamura T, Kadowaki T, Hozawa A, Kita Y, Hayakawa T, Okayama A. and NIPPON DATA80 Research Group. Life expectancy among Japanese of different smoking status in Japan –NIPPON DATA80–. Journal of Epidemiology 2007;17(to appear)
6	著者名 論文題目 雑誌名	Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. The NIPPON DATA80 Research Group Relation of Adult Height With Stroke Mortality in Japan NIPPON DATA80 Stroke 2007;38:22–26
7	著者名 論文題目 雑誌名	Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. The NIPPON DATA90 Research Group γ -Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women Atherosclerosis 2006
8	著者名 論文題目 雑誌名	Oki I, Nakamura Y, Okamura T, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H. NIPPON DATA80 Research Group Body Mass Index and Risk of Stroke Mortality among a Random Sample of Japanese Adults: 19-Year Follow-Up of NIPPON DATA80 Cerebrovascular Diseases 2006;22:409–415
9	筆頭著者 論文題目 雑誌	NIPPON DATA80 Research Group Risk Assessment Chart for Death From Cardiovascular Disease Based on a 19-Year Follow-up Study of a Japanese Representative Population –NIPPON DATA80– Circulation Journal 2006;70(10):1249–1255
10	筆頭著者 論文題目 雑誌	Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA90 Research Group Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90 Circulation Journal 2006;70(8):954–959

11	筆頭著者 論文題目 雑誌	Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group. Combined Cardiovascular Risk Factors and Outcome: NIPPON DATA80, 1980–94. Circulation Journal 2006;70(8):960–964
12	著者名 論文題目 雑誌名	Tamaki J, Ueshima H, Hayakawa T, Chôudhury SR, Kodama K, Kita Y, Okayama A. for the NIPPON DATA80 Research Group Effect of Conventional Risk Factors for Excess CardiovascularDsath in Men –NIPPON Circulation Journal 2006;70:370–375
13	著者名 論文題目 雑誌名	Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A and Ueshima H. for the NIPPON DATA90 Research Group Electrocardiogram Screening for Left High R-Wave Predicts Cardiovascular Death in a Japanese Community–Based Population: NIPPON DATA90 Hypertents Res 2006;29(5):353–360

考察とまとめ

本研究班では、国民の健康増進に役立つ成績を公表することを主目的として取り組み、最終年度には、多くの成果を世に出すことができた。その代表は、循環器疾患死亡危険度評価チャートである。関連論文としては、血圧水準が低いほど若年者から高齢者に亘るまで、循環器疾患による死亡リスクが低いことを報告した。その他、低コレステロールと癌死亡・肝疾患死亡の関係における因果の逆転現象問題を指摘した。また、HDL コレステロール値と循環器疾患死亡、総死亡との負の関連、栄養の指標である身長と脳卒中死亡の負の関連、メタボリックシンドロームに典型として見られるリスクの重積と循環器疾患死亡危険度、肥満よりも糖尿病の有無における循環器疾患死亡への影響の重要性、高血圧既往歴の重要性、等の日常の保健指導に役立つ成績を多く報告することができた。そして最後に、メタボリックシンドロームの構成要素を多く持つ人ほど、ADL の低下度が高くなることを示した。これらの成果は、国内のみならず、世界に向かって発信された。

NIPPON DATA の特質は、国民を代表する集団を長期間にわたり追跡している点にある。このことは、NIPPON DATA で得られた知見は国民の生活指導や治療の動機付けに、説得力をもって使用することができる点にある。

さらに、本研究において特筆すべき点は、それぞれの分担研究者が実施しているコホート研究の経験や優れた専門性にに基づき、この研究班に参加した全ての研究者が、NIPPON DATA の分析に分担して取り組むことができたことである。班研究における報告会や検討会は、この班に集う分担研究者のみならず、大学院生を含む若手の研究者の成果発表の場ともなり、建設的な活発な意見の交換は優れた教育現場ともなった。共同研究の一つの優れた点は、交流による教育機会の提供であるが、これが NIPPON DATA 研究班を通じて実際に行うことができた。

今後ともこのような研究班が継続され、さらに国民に役立つ有用な成果が生まれるとともに、優れた公衆衛生的な視点をもった研究者や教育者が育っていくことを願っている。

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命
およびADL, QOL低下に影響を与える要因の分析と
NIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析
報告書

平成19年3月31日発行

発行者 「NIPPON DATA90の15年目の追跡調査による健康寿命
およびADL, QOL低下に影響を与える要因の分析と
NIPPON DATA80の19年追跡調査成績の分析」研究班

発行所 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 教授 上島弘嗣

<郵便番号 520-2192>

滋賀県大津市瀬田月輪町

電話 077-548-2191

FAX 077-543-9732