

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 17 年度～18 年度 総合研究報告書

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
研究実施期間（平成17～18年度）における追跡調査の実施：住民票を用いた 在籍、転出、死亡の確認と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、角野文彦、早川岳人）	7
個別研究成果の要約	
NIPPON DATA80に基づく健康度評価システムの構築 （児玉和紀、笠置文善 他）	32
血圧と循環器疾患、心房細動 （岡山 明 他）	55
クレアチニンと循環器疾患および血糖値と脳出血 （坂田清美 他）	59
脂質、心電図、既往歴、腎機能と循環器疾患 （岡村智教、喜多義邦、上島弘嗣 他）	80
糖代謝と生命予後 （斎藤重幸）	95
肝機能、尿蛋白、大気汚染と死亡 （谷原真一）	102
リスク集積と循環器疾患 （中村保幸）	116
BMIと脳卒中 （中村好一 他）	118

白血球数と総死亡、心血管疾患死亡との関連	119
(豊嶋英明 他)	
NIPPON DATAに関する印刷中および公表済み論文一覧	120
考察とまとめ	123

「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	相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

国民の願いは、高齢になっても健康で自立した生活を送ることにある。「健康日本21」の基本理念である「健康寿命の延伸」は、まさにそれを目指しているが、そのためには、健康寿命の延長を阻害する要因を明らかにし、それに対する対策を立てる必要がある。

本研究では、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目的で長期の追跡調査を実施している。

平成17年度は、1990年の受検者（NIPPON DATA90）の15年目の在籍状況と生死の追跡を行った。調査対象となったのは7,401人であり、このうち599人の死亡が確認され、6,120人の現住所が確定した。追跡率は98.6%をえた。

18年度はこのうち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。そのための保健所長会との協議を実施した。さらに死因の確定のため、人口動態統計の目的外使用について承認手続きを行い、NIPPON DATA80の24年目追跡に基づく死因分析、NIPPON DATA90の15年目追跡に基づく死因分析のデータを入手中である。

この2年間の間に、NIPPON DATA80/90の両コホートの分析が大きく進展した。日本のエビデンスを新規性に拘らず、国民の健康増進に役立つ成果を出す努力をした。分担研究者をはじめ、その教室の関係者、大学院生の多くの研究者が分析に携わった。その成果は、1)健康危険度評価チャートの作成、2)ADL、手段的ADL低下要因の解明、3)蛋白尿と循環器疾患、4)HDL コレステロールと総死亡、5)低血清総コレステロール値と死亡リスク増加要因の探求、6)年齢区分別の血圧と循環器疾患リスクの関連、7)魚の摂取頻度と冠動脈心疾患危険度、8)肝機能検査γ-GTPと死亡との関連、9)栄養の指標である身長と脳卒中との関連、10)危険因子の重積と循環器疾患・総死亡予後との関連、11)男女の性差に關与する要因研究、12)BMIと脳卒中死亡危険度との関連、13)高血圧既往と循環器疾患死亡危険度との関連、14)糖尿病既往歴と循環器疾患死亡危険度との関連、等を明らかにすることができた。

これらの知見に基づき、Framingham スコアに相当する、個人の総死亡、循環器疾患死亡を予測する健康危険度評価チャートを作成した。

これらの成果が、公衆衛生行政や保健医療の第一線場で使われることを願っている。

主任研究者

上島 弘嗣

平成19年(2007年)3月

研究実施期間（平成 17～18 年度）における追跡調査の実施：住民票を用いた在籍、転出、死亡の確認と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）

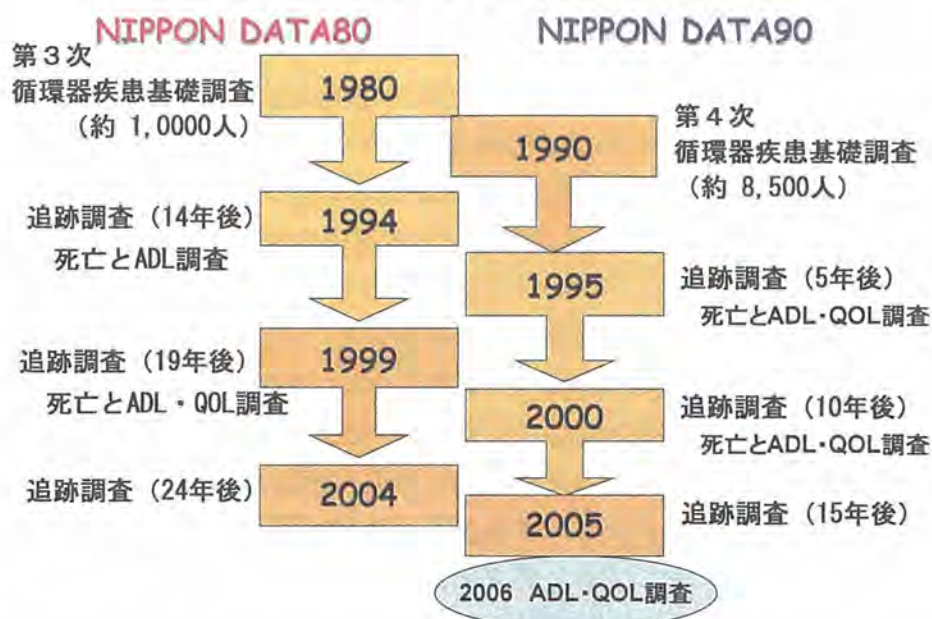
早川 岳人（島根大学環境保健医学講座公衆衛生学）

1. 研究の目的

何歳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。そのために早世の予防と健康寿命の延伸という考え方が必要であり、平成 18 年度から従来の健康診査に加えて、高齢者を対象に介護保険制度の一環として介護予防事業および地域支援事業が実施されている。そのためには要介護状態や虚弱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開始するだけではなく、現時点では自立と考えられる地域一般集団においても、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 NIPPON DATA(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省（当時）の第 3 次（1980 年）、第 4 次（1990 年）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調査時の健診所見・生活習慣と死因の関連を明らかにしてきた。現在までに日本を代表するコホート研究として数多くの研究成果が論文公表されている。本研究は、1994 年の立ち上げの時から、ほぼ 5 年間隔で対象者の在籍状況調査（現住所、転出先住所、死亡年月日の確認）と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）の調査を平行して実施し、本邦の ADL 低下要因や一般集団における出現率を明らかにしてきた。

本研究は、2 年間の計画で 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 調査の追跡期間を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 にない 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・シンドロームの循環器疾患発症予測における意義等を含めた新たな解析を行うことが可能である。下記の図に NIPPON DATA の追跡調査 (follow-up) の概要を示した。

NIPPON DATAの追跡調査



2. 死亡と在籍に関する追跡調査（平成 17 年度）

1990 年の循環器疾患基礎調査を受検者の追跡調査は NIPPON DATA90 と呼称されている。具体的には 1980 年の基礎調査受検者の追跡である NIPPON DATA80 と同じく、5 年ごとに住民基本台法に基づいて該当市町村に住民票の請求を行って対象者の現在の状況（在籍、転出、死亡）を確認し、死亡者については死亡年月日、氏名、死亡場所をキーコードとして目的外利用申請で入手した人口動態統計とマッチさせて死因を同定している。過去、1995 年、2000 年にこのような在籍調査を行い 10 年間の追跡が完了しているが、平成 17 年度（2005 年度）は 15 年目の追跡として同様の調査を行った。今回の調査対象者は 5 年前の調査時の在籍者であり 517 市町村（市町村数は 2004 年 10 月時点）に居住する 7,401 人であり、2005 年の 8 月末から調査を開始した。なお当時の住民基本台帳法は原則公開であったが、国民のプライバシーの保護や安全性確保の観点から運用に厳しい内規が設けられていた市町村が多かった。しかしながら、本研究の場合、ほとんどの市町村から支障なく住民票の発行をしてもらうことができた。調査対象としていた 517 ヶ所の市町村のうち、転出者の追加調査を実施することなどにより最終的な対象市町村数は 613 に達した。そのうち調査拒否をしたところは 5 ヶ所（73 人）であった。その都道府県別の結果を表 1 に示した。転出者は 578 人、死亡者は 599 人であり、不明・対象外（国外へ移動）・拒否は 104 人であった。この中の転出者は現在の住所が判明し、かつ生存の確認もできている。したがって最終的な生死に関する追跡率は 98.6%であった。

本研究は 1994 年から途切れることなく続いている NIPPON DATA の継続研究であるが、

新規の研究と同様に現行の倫理指針を適用した。その際、住民票の請求を伴う在籍調査については、疫学研究の倫理指針に基づき、1) 本研究による対象者への危険は最小限であり研究対象者に不利益が生じる可能性はほとんどないこと、2) 本研究は国民の代表集団の生命予後や日常生活動作等の規定要因を集団の偏りなく調査することに最大の意義を有しており、上記方法によらなければ、本研究の価値を著しく損ねると考えられること、3) 本研究の実施方法や意義は一般向けの講演会などで広く社会へ周知していること等、を考慮してインフォームドコンセントを免除または簡略化できる研究計画を提示し、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得た。市町村に対する依頼文書は当時の社会情勢に配慮した記載方法をとった。これらの調査を通じて死亡者の死亡年月日と死亡場所が判明するため、次の作業として死因を明らかにするために人口動態統計の目的外利用の申請を行っており、許可が得られるのを待っている状況である。

3. 日常生活動作能力 (Activities of Daily Living, ADL) と生活の質 (Quality of Life, QOL) の追跡調査 (平成 18 年度)

NIPPON DATA90 では、1995 年に 65 歳以上の生存者に対して、全国の保健所を通じて基本的日常生活動作 (ADL)、手段的 (Instrumental) ADL と主観的 QOL を調査し、対象者の 90%以上から情報を得た。また 2000 年には、再度、65 歳以上の生存者 (前回の調査対象者の生存者と新たに 65 歳以上になった者) に対して同様の調査を行い、対象者の 95%以上の追跡が可能であった。平成 18 年度には 2000 年度の調査対象者の生存者と 2000 年～2005 年の間に新たに 65 歳以上になった者を対象として今までと同じ内容の基本的日常生活動作 (ADL)、手段的 (Instrumental) ADL と主観的 QOL の調査を行った。従来は在籍調査と ADL と QOL 調査は同じ年度内に実施してきたが、昨今の市町村合併の影響を考慮し、本研究では在籍調査の翌年度に 1 年遅れで ADL・QOL 調査を実施した。

調査は別紙資料に示された帳票類を用いて順次実施した。本研究に係わる ADL・QOL 調査は従前通りに全国に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 日に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、本研究の趣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	1995 年	2000 年	2005 年
初回調査	在籍者	在籍者	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時に、「在籍住所変更あり」というフラグをたてて新住所で入力した。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 の追跡は今後も継続していく予定であるが、関連する法規として平成 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ったが、個人情報保護法と同じく「学術研究」の場合は、首長の判断で基本台帳の閲覧は可能とされている。したがって市町村等の理解を得るためにも研究成果をより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、NIPPON 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、NIPPON 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、NIPPON 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。

4. 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。本研究では、これまでの NIPPON DATA の研究成果を応用して、広く健康診査や日常診療の場の健康教育で利用可能な、NIPPON DATA リスクチャートを作成した。前述のように死亡についてのリスクチャートは既に完成し一般化する段階に来ているが、ADL や QOL については、NIPPON DATA 80 を用いて年齢構成別の人口から 5 年後の ADL 低下者数を算出する簡易チャートの作成を実施しただけであり、死亡と要介護を合わせた総合的な健康寿命チャートを作成する必要がある、それは長期間続いている本研究の最終的な目標でもある。

平成 17 年 月 日

殿

滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学
上島 弘嗣

住民票（除票）の交付について（申請）

私達は、旧厚生省の 1980 年と 1990 年の循環器疾患基礎調査受診者の追跡調査を厚生省（厚生労働省）の研究班として 1994 年から継続実施しています（1994 年の調査の概要と意義については別紙“厚生指標”の別刷参照）。この学術研究の成果は厚生（当時）の健康日本 21 の基礎資料となった貴重なものであり、非常に公益性の高いものです。このうち 1990 年の受診者につきましては、1995 年と 2000 年の 2 回にわたって追跡調査を行っており、その際、全国 300 ヶ所以上の市町村に住民票の交付をしていただき、対象者の在籍状況を確認させていただきました。今年で前回の調査から除票の保管期限の 5 年が経過するため、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」研究班として（“国庫補助の交付について”の通知文書の写し参照）、現時点での対象者の異動情報を確認するため、住民基本台帳法十二条に基づき住民票（除票）の交付を申請いたします。

ご多忙のところよろしくご配慮のほどお願い致します。

記

1. 目的

本研究の目的は、旧厚生省の「1990 年度循環器疾患基礎調査」受診者の現在の生死・健康状態を確認することにより、基礎調査の受診データと死亡・寝たきりの状況の関連を明らかにし、寝たきり・生活習慣病による死亡の予防対策の構築を行うことにあります。具体的には住民票を手がかりに対象者が貴市町村に在籍されているのか、転出されているのか、または死亡されているのかを確認いたします。さらに在籍者については日常生活動作等の調査、亡くなられた方については人口動態統計との照合による死因の調査を予定しています。これらの調査手順は 5 年前、10 年前に実施した時とまったく同じ要領で行います。なお循環器疾患基礎調査の対象地区は、1990 年度厚生統計標本地区調査により設定された単位区より、無作為に抽出した全国 300 単位区であり、全居住者のうち 1990 年 11 月 1 日

現在で満 30 歳以上の者全員を対象としていました。

2. 研究班名および交付申請者の氏名

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」研究班

交付申請者 上島 弘嗣 国立大学法人滋賀医科大学 社会医学講座福祉保健医学 教授

3. 住民票（除票）を必要とする対象者

別紙（循環器疾患基礎調査受診者の一覧）を参照して下さい。

4. 調査事項の利用範囲

本調査により知り得た事項は、学術研究目的のために利用する他には一切使用しません。

（「個人情報の保護に関する法律」第五章 雑則の第五十条参照）

また、調査対象者氏名、住所など交付された書類により知り得た内容については、如何なる者にも漏洩しません。この交付申請は純粋に学術目的であり、研究成果は極めて公益性が高く、厚生省（当時）が平成 12 年から 10 年計画で推進している健康日本 21 の基礎資料となった研究を継続実施しているものです（別添資料参照）。したがって所謂、第三者による“不当請求”には該当しないと考えております。

5. 交付していただいた書類の最終処理

- | | |
|--------------|-----------------------------|
| (1) 保管場所 | 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学教室内 |
| (2) 保管責任者 | 上島弘嗣（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 教授） |
| (3) 保管期間 | 研究終了後 1 年以内 |
| (4) 保管期間後の処理 | 保管期間終了後直ちに焼却 |

6. お願い

除票の保管期間は 5 年とされていますが、もしそれ以外のものにつきましても調査可能なら交付していただければ幸いかと存じます。

7. 手数料

定額小為替で 円同封しております。

8. その他の追記事項

なお本研究の実施計画につきましては滋賀医科大学倫理委員会の審査を受けてその承認を得ています（添付書類参照）。ご存知のように大学等の研究機関が学術研究を実施する際

は「個人情報保護法」は適用されませんが、対象者の個人情報は同法に準じて厳重に管理することを誓約いたします。また今回、住民票の発行をお願いした対象者につきましては、5年前にも貴市町村（または合併前の旧市町村）で住民票を発行していただいたことを申し添えておきます。

9. 照会および返送先

〒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内
NIPPON DATA 追跡事務局 大原・岡村

10. 理由書送付のお願い（発行不可の際）

上記のような状況を鑑みてなるべく住民票の発行をお願いしたいと希望しておりますが、どうしても発行できないと考えられる場合は、ご面倒ですが別紙理由書に発行不可の理由をご記入いただき、定額小為替、対象者リストとともに返送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 殿

住民票（除票）発行不可の理由

市町村名（部課名）：

担当者名：

記入日：

平成18年 7 月 10日

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。

保健所名

ADL・生活の質調査票

ID

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
住所

BIRTHDAY

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 3.二世帯同居 4.三世帯同居 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	13.新聞を読んでいますか	1.はい 2.いいえ
2.排泄	1.自立 2.半介助 3.全介助	14.本や雑誌を読んでいますか	1.はい 2.いいえ
3.着替え	1.自立 2.半介助 3.全介助	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
4.入浴	1.自立 2.半介助 3.全介助	16.友達の家を訪ねることがありますか	1.はい 2.いいえ
5.屋内移動	1.自立 2.補助具 3.半介助 4.全介助	17.家族や友達の相談にのることがありますか	1.はい 2.いいえ
6.屋外歩行	1.自立 2.補助具 3.半介助 4.全介助	18.病人を見舞うことができますか	1.はい 2.いいえ
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	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
8.日用品の買い物ができますか	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
9.自分で食事の用意ができますか	1.はい 2.いいえ	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
10.請求書の支払いができますか	1.はい 2.いいえ	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
11.銀行預金・郵便貯金の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		

23.既往歴	大腿頭部骨折	1.有り(昭和・平成 年 月) 2.なし
脳卒中既往	その他の下肢骨折	1.有り(昭和・平成 年 月) 2.なし
心筋梗塞既往	(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下さ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)をお願いしています。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）までにお願ひ致します。これより遅くなりそうな場合は【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、住所が書き入れてあります。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。個人の人権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。

平成18年8月1日

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

貴保健所にお願ひした調査票枚数 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

表1. 都道府県別の追跡開始時(1995年)の対象者数と追跡終了時の転出者数、死亡者数

追跡開始時			転出合計			死亡合計		
コード	開始時住所	人数	コード	転出先	人数	コード	最終死亡地	人数
01	北海道	301	01	北海道	20	01	北海道	34
02	青森	90	02	青森	9	02	青森	3
03	岩手	66	03	岩手	2	03	岩手	4
04	宮城	171	04	宮城	17	04	宮城	12
05	秋田	24	05	秋田	2	05	秋田	2
06	山形	96	06	山形	4	06	山形	6
07	福島	267	07	福島	27	07	福島	18
08	茨城	261	08	茨城	8	08	茨城	17
09	栃木	139	09	栃木	3	09	栃木	13
10	群馬	209	10	群馬	9	10	群馬	14
11	埼玉	284	11	埼玉	30	11	埼玉	18
12	千葉	171	12	千葉	18	12	千葉	15
13	東京	513	13	東京	56	13	東京	47
14	神奈川	265	14	神奈川	19	14	神奈川	19
15	新潟	273	15	新潟	21	15	新潟	20
16	富山	41	16	富山	5	16	富山	7
17	石川	105	17	石川	1	17	石川	9
18	福井	123	18	福井	4	18	福井	4
19	山梨	90	19	山梨	11	19	山梨	10
20	長野	35	20	長野	4	20	長野	2
21	岐阜	167	21	岐阜	7	21	岐阜	11
22	静岡	233	22	静岡	8	22	静岡	22
23	愛知	424	23	愛知	30	23	愛知	28
24	三重	123	24	三重	6	24	三重	11
25	滋賀	56	25	滋賀	1	25	滋賀	2
26	京都	194	26	京都	16	26	京都	17
27	大阪	341	27	大阪	62	27	大阪	28
28	兵庫	350	28	兵庫	28	28	兵庫	33
29	奈良	28	29	奈良	4	29	奈良	2
30	和歌山	99	30	和歌山	6	30	和歌山	9
31	鳥取	49	31	鳥取	4	31	鳥取	3
32	島根	84	32	島根	0	32	島根	6
33	岡山	188	33	岡山	2	33	岡山	17
34	広島	86	34	広島	4	34	広島	6
35	山口	180	35	山口	10	35	山口	21
36	徳島	21	36	徳島	2	36	徳島	1
37	香川	97	37	香川	2	37	香川	6
38	愛媛	46	38	愛媛	8	38	愛媛	4
39	高知	66	39	高知	7	39	高知	9
40	福岡	320	40	福岡	42	40	福岡	20
41	佐賀	51	41	佐賀	0	41	佐賀	7
42	長崎	137	42	長崎	6	42	長崎	16
43	熊本	178	43	熊本	24	43	熊本	15
44	大分	84	44	大分	4	44	大分	11
45	宮崎	59	45	宮崎	5	45	宮崎	2
46	鹿児島	176	46	鹿児島	15	46	鹿児島	15
47	沖縄	37	47	沖縄	5	47	沖縄	3
	住所不明	3						
		7401			578			599

対象外	8
不明	23
転出	578 (前回見落とし15人含む)
死亡	599 (前回見落とし11人含む)
調査拒否	73
在籍	6120
合計	7401

個別研究成果の要約

NIPPON DATA80に基づく健康度評価システムの構築

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査した 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性に迫られる。

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ブロン銅法で行われており、ヘキソキナーゼ法(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、ネオカブロン銅法からヘキソキナーゼ法へと換算が必要であった。その換算は、 $0.047 \times (\text{mg/dl 単位のネオカブロン銅法による血糖値}) - 0.541$ 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、ヘキソキ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)はヘキソキ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、一般的な人たち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-. 厚生指標, 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

*：ヘキシ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

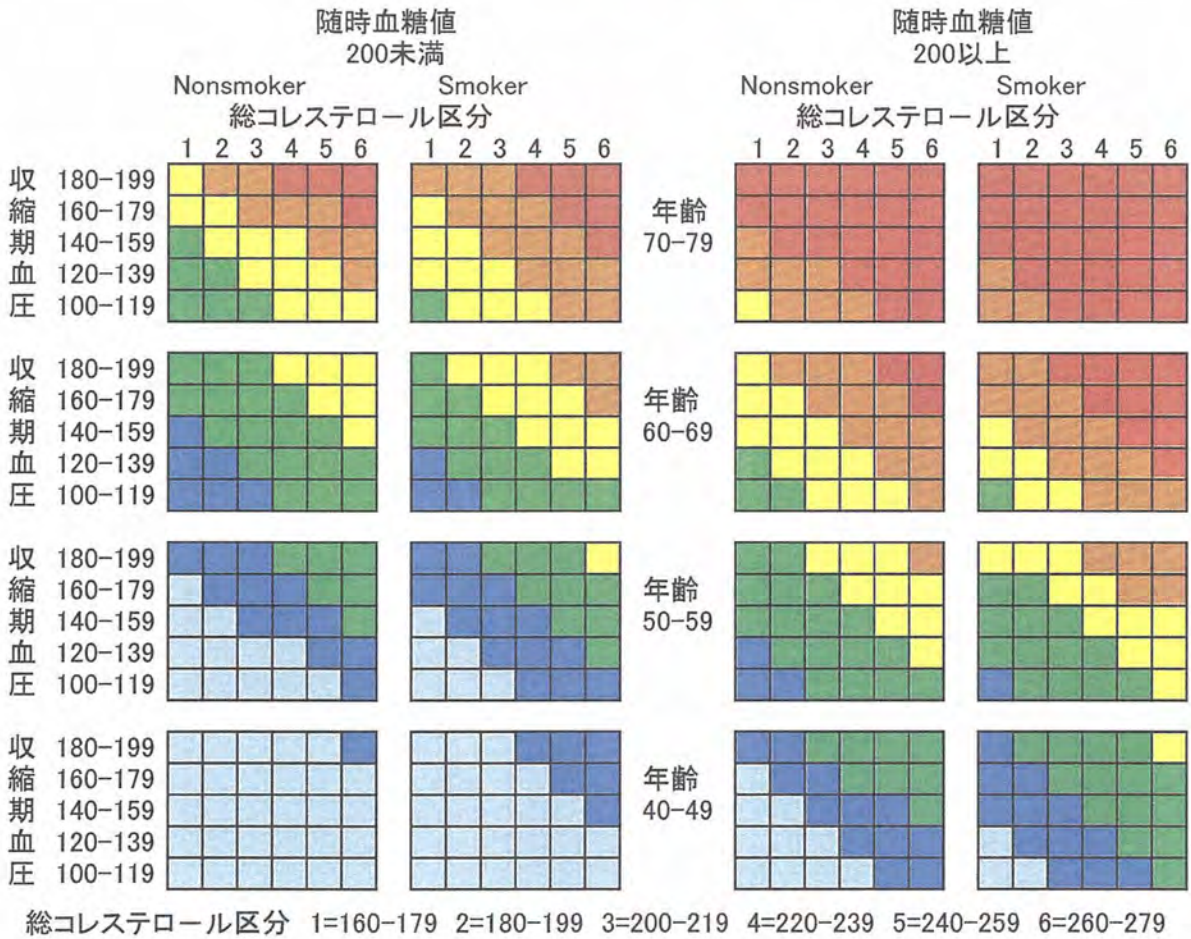
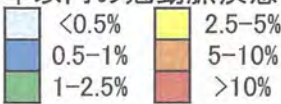


図 1. 冠動脈疾患健康度評価チャートー男性ー

女性における10年以内の冠動脈疾患死亡確率

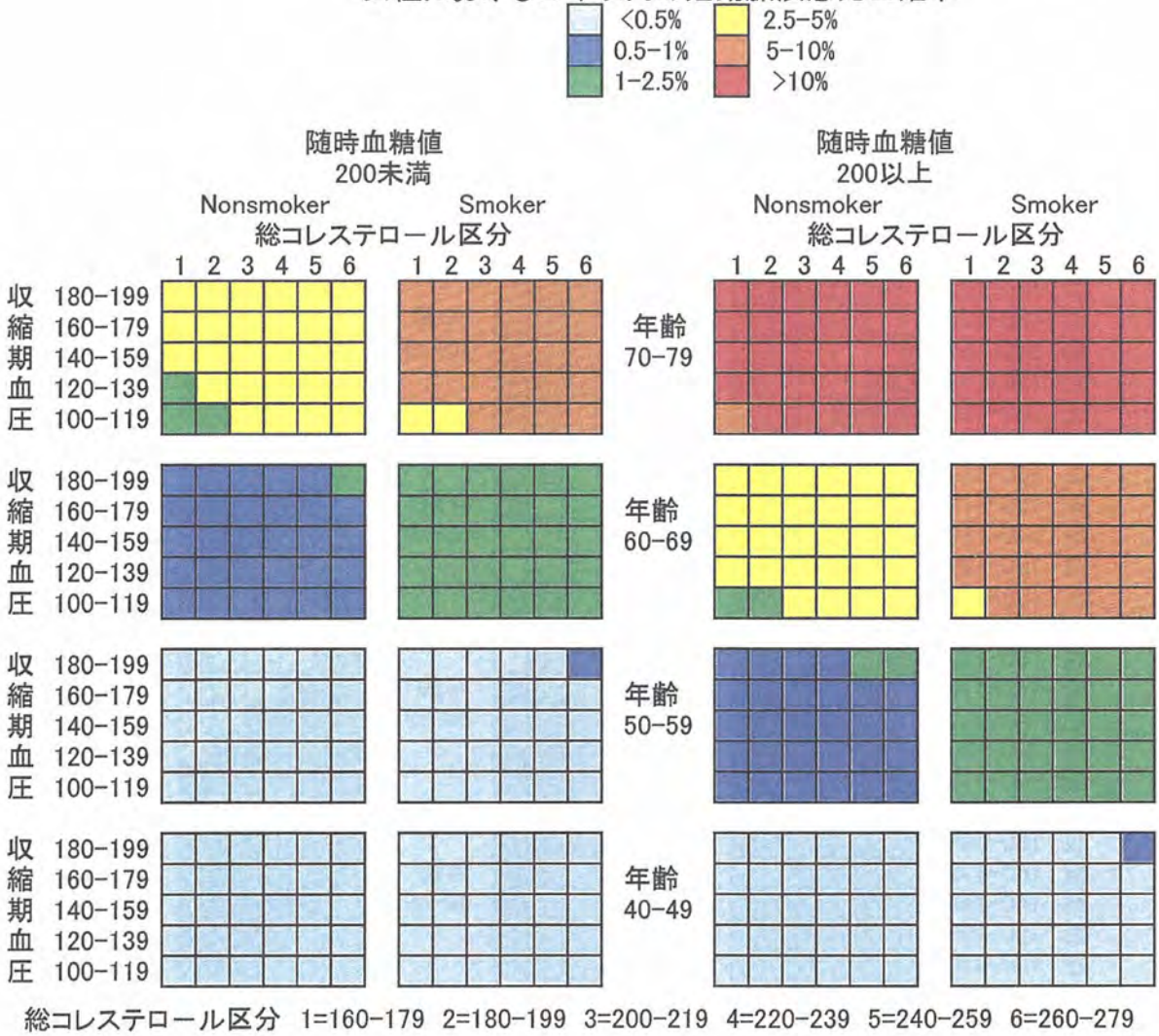


図 2. 冠動脈疾患健康度評価チャートー女性ー

男性における10年以内の脳卒中死亡確率

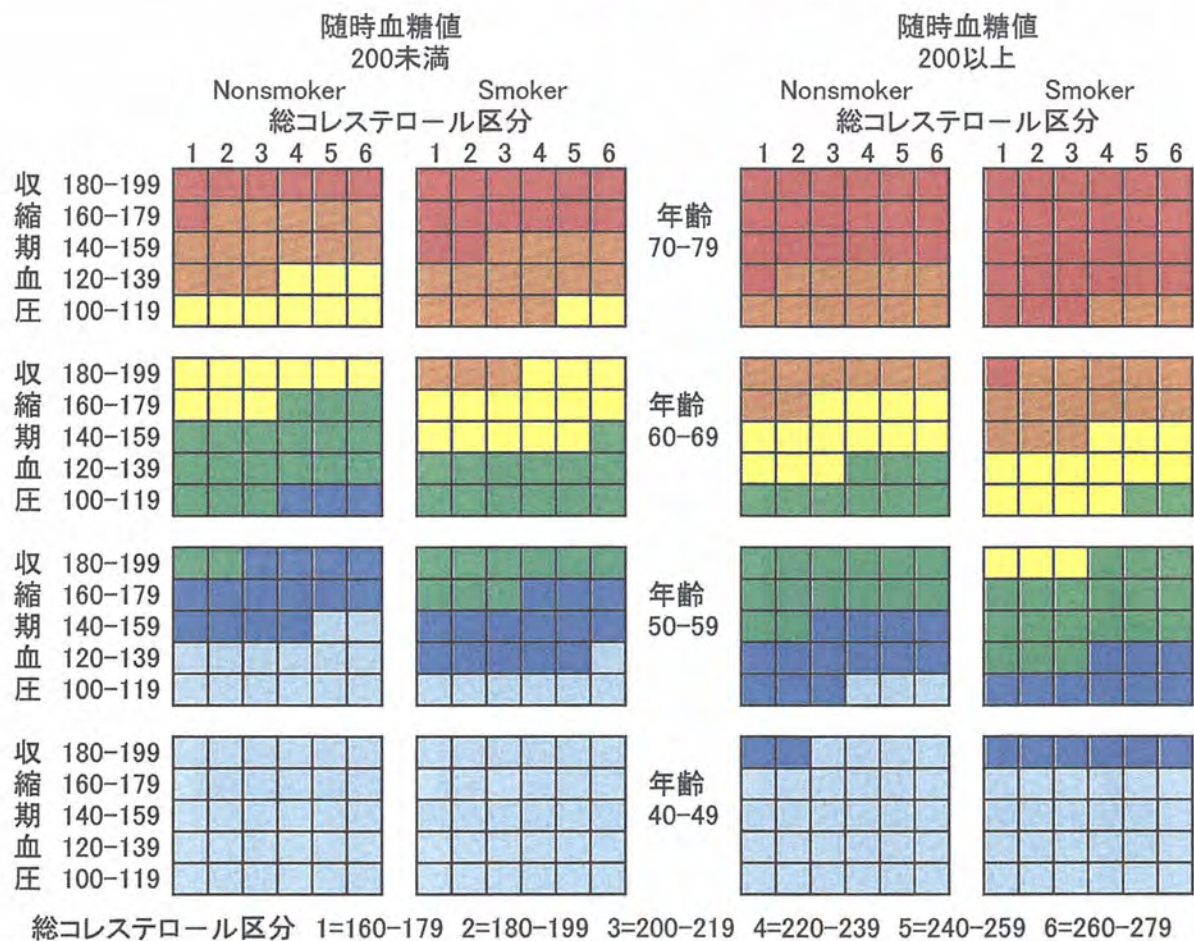
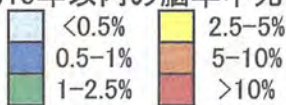


図3. 脳卒中健康度評価チャートー男性ー

女性における10年以内の脳卒中死亡確率

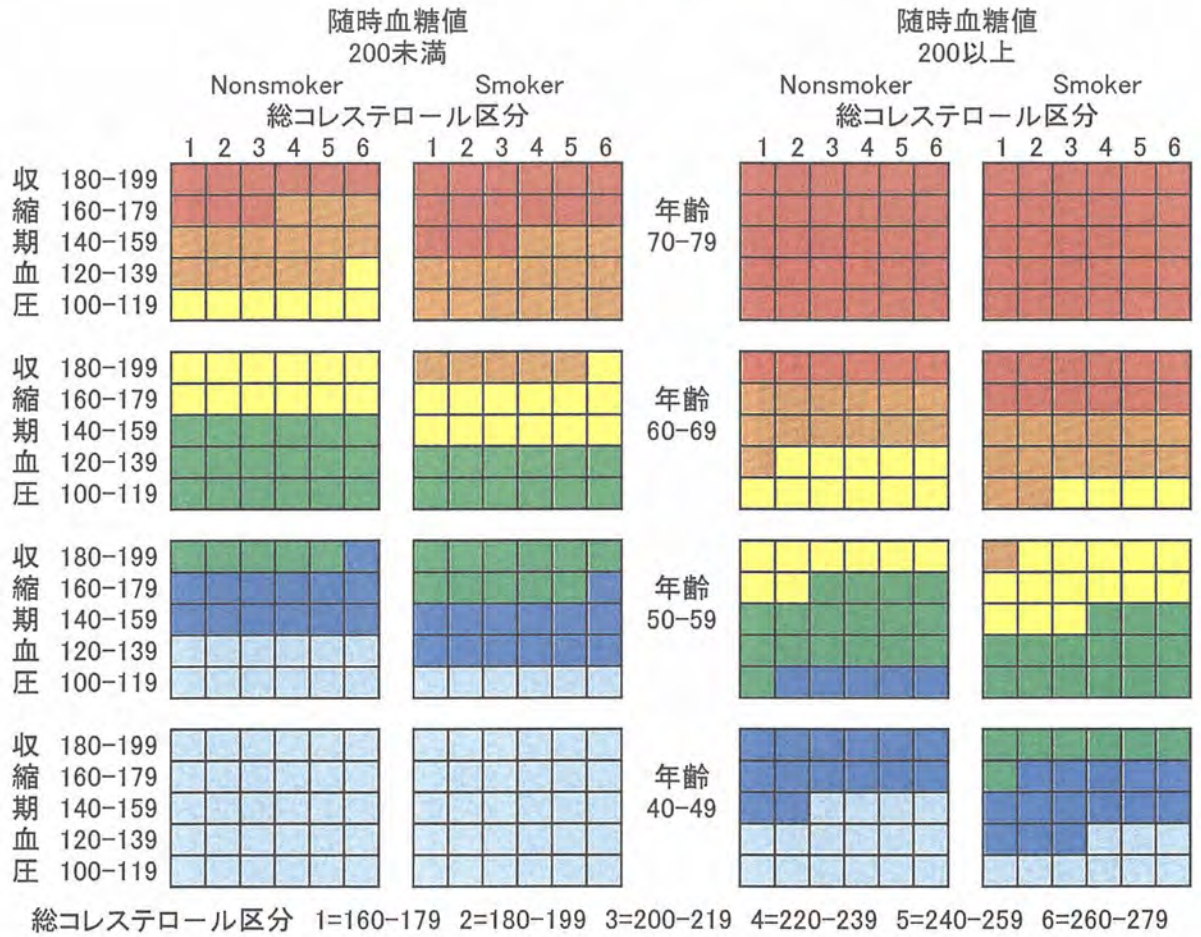
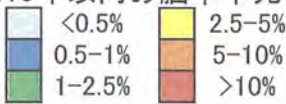


図 4. 脳卒中健康度評価チャートー女性ー

男性における10年以内の循環器疾患死亡確率

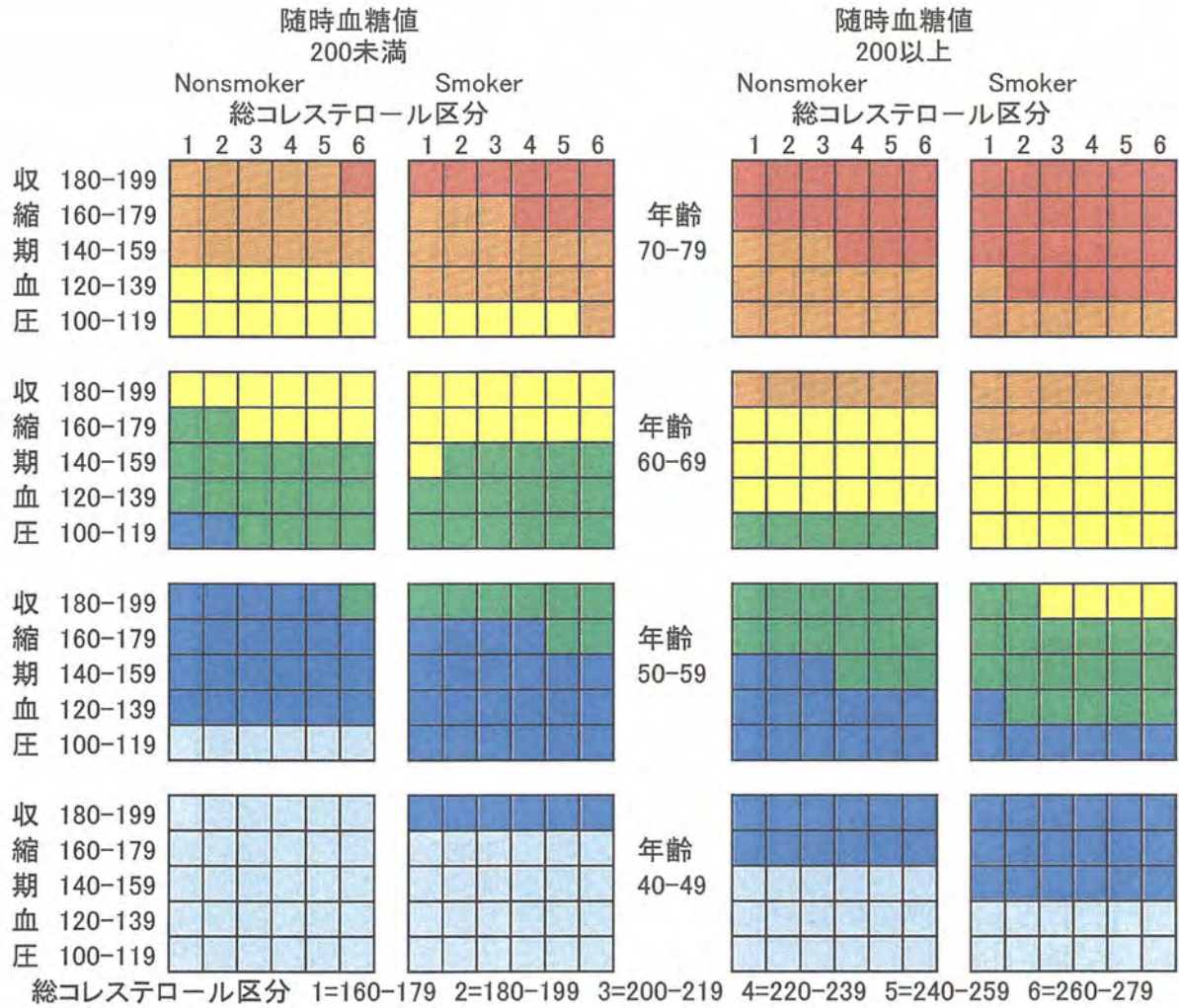
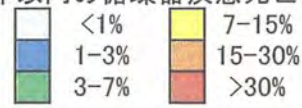


図 5. 循環器疾患健康度評価チャートー男性ー

女性における10年以内の循環器疾患死亡確率

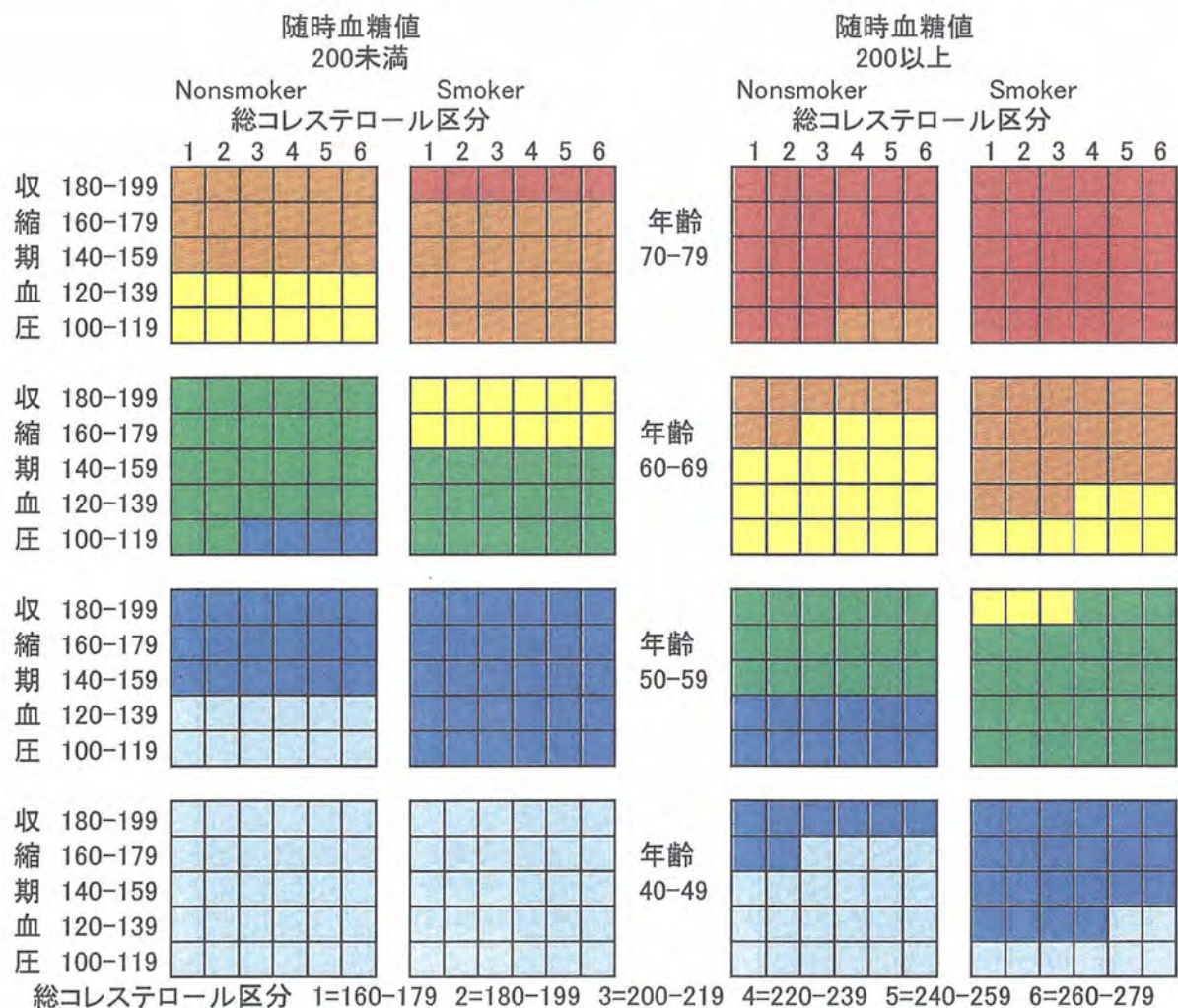
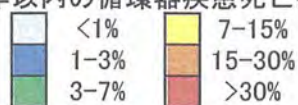


図 6. 循環器疾患健康度評価チャートー女性ー



図 7. PC上での健康度評価チャートの起動画面

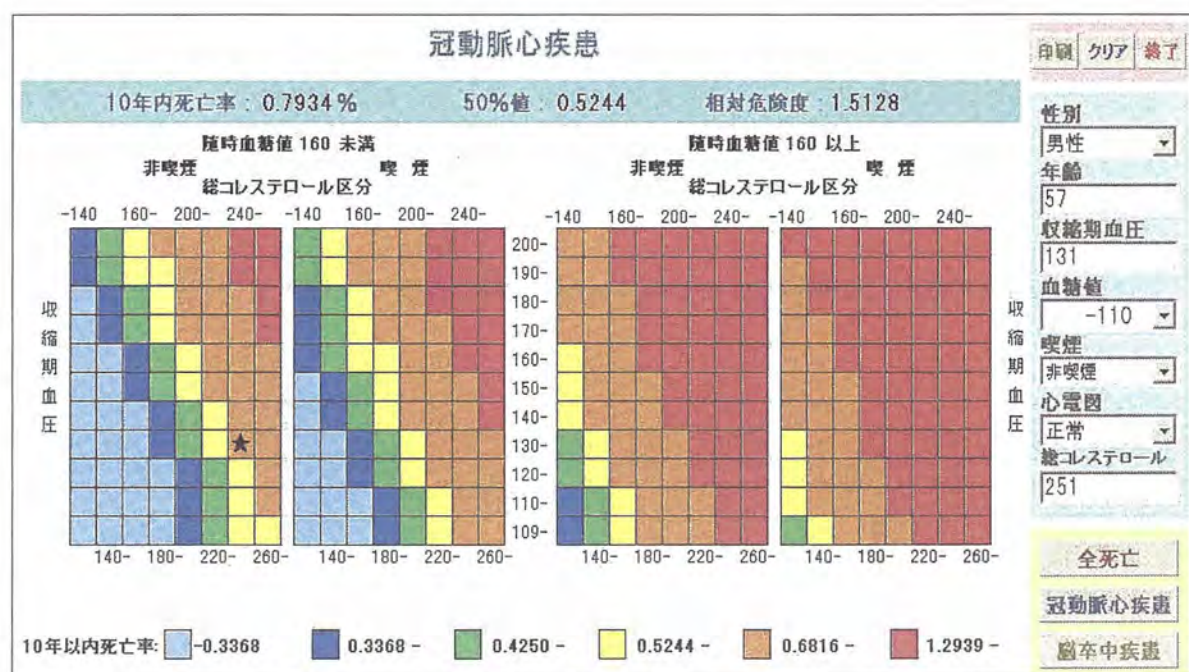


図 8. PC上での冠動脈疾患の健康度評価チャート

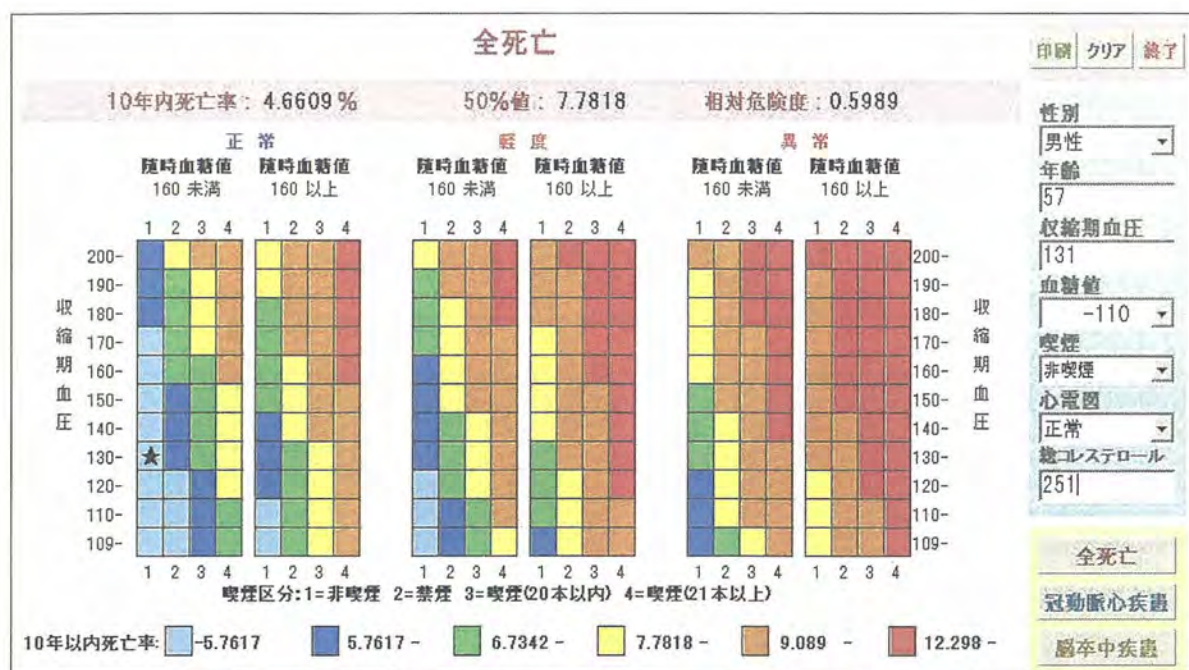


図 9. PC上での全死亡の健康度評価チャート

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.

最大、最小血圧の循環器疾患死亡に及ぼす影響の年齢階級別分析(NIPPON DATA80)

Akira Okayama, Takashi Kadowaki, Tomonori Okamura, Takehito Hayakawa, Hirotsugu Ueshima. J. Hypertens. 24:459-462, 2006

1. 研究目的と方法

血圧が脳卒中をはじめとする循環器疾患の重要な危険因子であることは広く知られているが、最大最小血圧と循環器疾患死亡との関連について我が国ではほとんど検討されていない。我々は1980年の循環器疾患基礎調査受診者を対象としたコホート研究(NIPPON DATA 80)のデータセットを用いて、最大・最小血圧の健康影響を年齢階級別別に循環器疾患死亡に及ぼす影響の強さについて検討した。

本研究は遡りコホート研究の手法を用いて1994年に追跡調査を実施し、対象者の92%の生命予後と死因を明らかにして解析したものである。分析の対象者は男性での観察人年は64598人年で、観察期間中の循環器死亡者数は253名であった。降圧剤を服用したものは分析から除外した。最大血圧区分はI群 <120 mmHg, II群 120-139 mmHg, III群 140-159 mmHg, IV群 160-179 mmHg, および V群 180 mmHg以上とした。最小血圧区分はI群 <80 mmHg, II群 80-84 mmHg, III群 85-99 mmHg, IV群 90-99 mmHg, および V群 100 mmHg以上とした。

2. 結果

最大最小血圧の区分別に循環器疾患死亡の年齢を調整した相対危険度を検討したところ、30-64歳および65-74歳の年齢階級ではどちらも有意に関連していた。しかし75歳以上では最大血圧では有意な関連がみられたが最小血圧では明らかな関連は認められなかった。Coxの比例ハザードモデルを用いて主要な危険因子を調整して最大最小血圧の一標準偏差あたりのハザード比を年齢階級別に比較したところ、75歳未満の年齢層では最大・最小血圧ともにほぼ同じ値を示したが、75歳以上では最大血圧が有意に関連していたのに対して、最小血圧ではほとんど関連がみられなかった。

3. 考察とまとめ

高齢者では動脈の硬化に伴い最大血圧は年齢とともに上昇するが、むしろ最小血圧は低くなることが知られている。従って高齢者では高血圧の判定や管理を若年のそれとは異なる手法を用いて行う必要があると考えられる。最近の研究から欧米では最大血圧の方が最小血圧よりよい指標であることが報告されている。しかし脳卒中の発症や死亡が心疾患より多い我が国の場合には欧米と異なる可能性は否定できない。本研究の結果我が国でも75歳未満では最大血圧と最小血圧の寄与はほぼ同じと考えられるが、75歳以上の高齢者では最大血圧の方が有用であることが示された。

1. 研究目的と方法

血圧が脳卒中をはじめとする循環器疾患の重要な危険因子であることは広く知られているが、第6次改訂の高血圧区分と循環器疾患死亡や総死亡との関連に関する研究は我が国ではほとんど行われていない。我々は1980年の循環器疾患基礎調査受診者を対象としたコホート研究 (NIPPON DATA80) のデータセットを用いて、血圧の健康影響を高血圧区分別に高血圧の循環器疾患や総死亡に及ぼす影響の強さについて検討した。

本研究は遡りコホート研究の手法を用いて1994年に追跡調査を実施し、対象者の92%の生命予後と死因を明らかにして解析したものである。対象者の観察人年は男性で53948人年、女性で70932人年で、観察期間中の死亡者数は1327名であった。対象者を高血圧区分に区分する際、降圧剤を服用していないものは血圧成績をそのまま用いて分類した。降圧剤服用中のものは検診受診時の最大最小血圧が140/90未満の場合には軽症高血圧区分としてあつかい、それ以上の血圧値を持つ服用者はそれぞれの高血圧区分に含めて解析を行った。

2. 結果

表に高血圧区分別の脳卒中、心疾患、循環器疾患、総死亡の年齢を調整した相対危険度を示した。男性では高血圧区分が高くなるほど、脳卒中、心疾患、循環器疾患および総死亡の相対危険度が有意に高くなった。女性でも心疾患死亡をのぞいて有意に相対危険度が高くなった。以上から、血圧が高いことは脳卒中や心疾患などの循環器疾患の危険因子であることが確認されたとともに、総死亡にも強く影響する因子であることが明らかとなった。表には示さないが、関連が有意となった疾患への高血圧の影響はcoxの比例ハザードモデルを用いた重回帰分析 (肥満度、飲酒習慣、喫煙、総コレステロール値、随時血糖値を調整) の結果でも有意であったことから、多くの危険因子とは独立して寄与していると考えられる。

Coxの比例ハザードモデルによる他の循環器疾患危険因子を調整した高血圧区分の回帰係数を用いて、最適血圧を基準とし高血圧区分別の脳卒中の相対危険度を求め、当該区分の有病率から脳卒中による過剰死亡割合を求めた。過剰死亡割合とはその高血圧区分に属することによる脳卒中死亡の最適血圧に比較した増加割合を計算によって求めたものである。最適血圧区分でないことによる脳卒中の過剰死亡割合は男性で130%、女性で42%であり男性の方が多く観察された。この理由として男性の血圧が女性より高いことを反映していると考えられた。

高血圧区分がもっとも高い群で脳卒中の多因子調整相対危険度はもっとも高くなったが、対象者にしめる割合 (有病率) が少ないために、過剰死亡割合は男性で22%、女性で7%に

とどまった。逆に軽症高血圧区分では脳卒中死亡の相対危険度は比較的小さくなるが、有病率が各区分でもっとも高くために、過剰死亡率も男性では48%、女性でも18%ともっとも高い値を示した。

3. 考察と結論

我が国では1970年以降、高血圧治療の普及や生活環境条件などの改善により脳卒中の年齢調整死亡率は著しい改善を認め、先進国の中でもほぼ中程度の死亡率にまで改善している。今後我が国が更に脳卒中死亡率の改善を図るには、脳卒中死亡の危険度の高い患者に対する適切な治療を行うとともに、軽症高血圧や、正常高値血圧に対して積極的な対策が必要と考えられる。

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。

血清クレアチニン値が全死亡、全循環器疾患死亡および全がん死亡に及ぼす影響

—日本人の代表的集団 NIPPON DATA80 の 19 年間の追跡結果より—

分担研究者 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 坂田清美

研究協力者 小野田敏行、大澤正樹

【目的】

健康診断で測定される血清中クレアチニンは、加齢および体格によって影響を受けるが、総死亡に及ぼす影響はまだ十分には明らかにされていない。本報では日本人の代表的集団 NIPPON DATA80 の 19 年間の追跡結果を用いて、血清クレアチニンと総死亡の関連について検討した。

【対象と方法】

1980 年、全国から無作為抽出された 300 調査区の満 30 歳以上の全住民を対象とする循環器疾患基礎調査受診者を 19 年間追跡した (NIPPON DATA80)。このうち血圧、BMI (Body Mass Index)、血清クレアチニンおよび尿蛋白が測定された 9,459 名 (男 4,159 名、観察 70,086 人年、女 5,300 名、観察 92,740 人年) を解析対象とした。男女それぞれ、開始時調査時の血清クレアチニン値階級別 (男: -0.9, 1.0, 1.1, 1.2mg/dl-, 女: -0.7, 0.8, 0.9, 1.0mg/dl-) に 4 等分し、開始時調査の各項目の年齢調整平均値を連続変量は分散分析、度数データは直接法により求めた。直線性の検定では線形トレンド検定と拡張 Mantel 検定を行った。また、19 年間の追跡結果から全死亡、全循環器疾患死亡および全がん死亡について性別各階級別に年齢調整死亡率を求めた。さらに、男女別にもっとも年齢調整死亡率が低い階級 (男: 1.1mg/dl, 女 0.8mg/dl) を基準として他階級の年齢階級別相対危険度を求め、Mantel-Haenszel 法により年齢調整相対危険度および 95% 信頼区間を求めた。血清クレアチニン値が年齢、体格および他の因子を調整した死亡に及ぼす影響については Cox の比例ハザードモデルを用いて性別にもっとも年齢調整死亡率が低い階級に対する他階級のハザード比および 95% 信頼区間を算出した。

【結果】

開始時調査における血清クレアチニン値階級別にみた各項目の値を表 1 に、年齢調整した値を表 2 に示した。男では第 2 四分位 (1.0mg/dl) でもっとも平均年齢が低く、年齢調整値においても、最高血圧、血清総蛋白、高血圧治療あり、蛋白尿あり、喫煙、飲酒習慣で同様の傾向を示した。女ではクレアチニン値がもっとも低い階級 (0.7mg/dl 以下) で平均年齢が低く、年齢調整値で男と同様に第 2 四分位 (0.8mg/dl) でもっとも低くなった項目は BMI、高血圧治療あり、蛋白尿あり、喫煙習慣であった。

クレアチニン値階級と年齢調整死亡率との関連を表 3 に示した。全死亡の年齢調整死亡率は男で第 3 四分位 (1.1mg/dl) で 8.7 (対 1,000 人年) ともっとも低く、両端の階級で高かった。また、全循環器疾患死亡、全がん死亡とも総死亡と同様の傾向を示した。女の総死亡では第 2 四分位 (0.8mg/dl) で 4.6 ともっとも低く、やはり両端の階級で高かった。また、全循環器疾患、全がん死亡とも第 2 四分位の階級でもっとも低かった。

男女別にもっとも年齢調整死亡率が低い階級を基準として算出したクレアチニン値階級別の年齢調整相対危険度と95%信頼区間を表4に示した。男の総死亡では両端の階級で有意な上昇がみられたが、全循環器疾患死亡では低値側で上昇傾向はみられず、また高値側では上昇傾向はあるものの有意ではなかった。全がん死亡では低値側で有意な上昇がみられた。同様に女の総死亡では両端の階級で有意な上昇がみられたが、全循環器疾患死亡では第4四分位、全がん死亡で第1四分位の階級でのみ基準の階級に対して有意な上昇が観察された。

他の因子を調整するため、基準とした階級に対する他階級のハザード比を算出した結果を表5に示した。基準とした階級に対して男女ともにクレアチニン値が低値と総死亡、男でクレアチニン低値と全がん死亡、女でクレアチニン高値と総死亡との間に有意な関連（上昇）がみられた。

【考察】

19年間の追跡結果を用いて血清クレアチニン値と総死亡、全循環器疾患死亡、全がん死亡との関連を検討した結果、U字型、即ちクレアチニン値が低値の場合と高値の場合でいずれも死亡率が高くなる傾向がみられた。ただし、男の全循環器疾患死亡の場合ではクレアチニン値が低値、高値いずれにおいても特に関連はみられなかった。

血清クレアチニンは年齢、体格（筋肉量）に関連していることから、低値の階級では体格不良あるいは体格に比して筋肉量が少なくなような状態を反映して死亡率が上昇した可能性が考えられる。また、血清クレアチニンは腎機能の悪化の指標でもあり、高値の階級では腎機能の低下あるいは悪化を反映して死亡率が上昇した可能性が考えられる。ただし、腎機能は一定以上悪化しないと血清クレアチニン値は上昇しないとされており、比較的狭い正常範囲のなかでの血清クレアチニン値の変動が全死亡あるいは死因別死亡に影響をおよぼすかどうか疑問がある。そこで、血清クレアチニン値の95パーセントレンジの集団について同様にクレアチニン値階級別に総死亡の年齢調整死亡率および基準階級に対する相対危険をみたところ、傾向は薄まるものの依然としてU字型の傾向がみられた（結果示さず）。

以上、血清クレアチニン値は多変量を調整しても低値の階級、高値の階級いずれにおいても総死亡を増加させ、また全循環器疾患、がん疾患でも有意ではないが同様の傾向がみられた。しかし、この結果の意義を考えるには今後さらに交絡因子についての検討を行う必要があるものと考えられた。

表 5 a 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の多変量調整*ハザード比（男）

年齢調整ハザード比（95%信頼区間）			
クレアチニン(mg/dl)	総死亡	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.9	1.40 (1.16-1.69)	1.00 (0.72-1.40)	1.41 (1.02-1.94)
1.0	1.14 (0.95-1.37)	1.09 (0.81-1.49)	1.09 (0.79-1.50)
1.1	1	1	1
1.2-	1.15 (0.97-1.38)	1.09 (0.82-1.44)	1.20 (0.87-1.64)

表 5 b 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の多変量調整*ハザード比（女）

年齢調整ハザード比（95%信頼区間）			
クレアチニン(mg/dl)	総死亡	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.7	1.39 (1.12-1.72)	1.30 (0.90-1.86)	1.43 (0.98-2.10)
0.8	1	1	1
0.9	1.10 (0.91-1.32)	0.91 (0.67-1.24)	1.22 (0.86-1.73)
1.0-	1.26 (1.04-1.53)	1.25 (0.92-1.71)	1.15 (0.77-1.74)

*年齢，BMI，血圧，総コレステロール，総蛋白，高血圧治療，尿蛋白，喫煙，飲酒を調整

表 1b 女性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢, BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (平均値±標準偏差), 高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.7mg/dl	0.8mg/dl	0.9mg/dl	1.0mg/dl-	
人数 (n)	1187	1743	1546	824	p
年齢 (y)	46.8 ± 12.2	48.3 ± 12.2	52.6 ± 12.9	59.6 ± 13.4	<0.001
BMI (Kg/m ²)	22.9 ± 3.4	22.7 ± 3.3	22.8 ± 3.3	23.2 ± 3.4	0.018
最高血圧 (mmHg)	129.4 ± 19.4	132.6 ± 21.0	135.6 ± 21.9	141.5 ± 23.1	<0.001
最低血圧 (mmHg)	77.4 ± 11.5	79.3 ± 11.6	80.6 ± 11.9	82.0 ± 12.3	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	185.2 ± 33.5	188.5 ± 32.7	192.7 ± 34.0	201.1 ± 35.5	<0.001
血清総蛋白 (g/dl)	7.54 ± 0.42	7.56 ± 0.41	7.56 ± 0.42	7.53 ± 0.45	0.528
血糖値 (mg/dl)	126.2 ± 33.7	128.1 ± 32.0	129.7 ± 34.8	135.9 ± 33.4	<0.001
高血圧治療中 (%)	5.4	8.0	13.1	27.3	<0.001
蛋白尿あり (%)	1.8	1.5	2.3	4.9	<0.001
喫煙あり (%)	9.4	8.3	9.2	8.6	0.772
飲酒あり (%)	2.6	3.3	2.8	2.3	0.552

表 2a 男性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢調整BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (年齢調整値±標準誤差), 年齢調整高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.9mg/dl	1.0mg/dl	1.1mg/dl	1.2mg/dl-	
人数 (n)	988	1280	934	957	p
BMI (Kg/m ²)	21.9 (0.1)	22.3 (0.1)	22.7 (0.1)	23.3 (0.1)	<0.001
最高血圧 (mmHg)	139.0 (0.6)	137.8 (0.5)	138.7 (0.6)	139.1 (0.6)	0.671
最低血圧 (mmHg)	83.1 (0.4)	83.1 (0.3)	84.2 (0.4)	84.3 (0.4)	0.005
総コレステロール (mg/dl)	180.5 (1.0)	183.8 (0.9)	188.5 (1.1)	191.5 (1.1)	<0.001
血清総蛋白 (g/dl)	7.42 (0.01)	7.40 (0.01)	7.45 (0.01)	7.47 (0.01)	<0.001
血糖値 (mg/dl)	130.7 (1.2)	130.7 (1.0)	131.1 (1.2)	130.5 (1.2)	0.983
高血圧治療中 (%)	7.7	6.6	11.3	16.6	<0.001
蛋白尿あり (%)	3.1	1.6	2.8	5.5	<0.001
喫煙あり (%)	69.1	53.0	68.4	61.4	0.455
飲酒あり (%)	55.4	40.5	52.1	42.6	0.001

表 2b 女性の血清クレアチニン値 4 階級別にみた年齢調整BMI, 血圧, 総コレステロール, 総蛋白, 血糖値 (年齢調整値±標準誤差), 年齢調整高血圧治療率, 尿蛋白の有無および生活習慣 (%)

クレアチニン値階級	-0.7mg/dl	0.8mg/dl	0.9mg/dl	1.0mg/dl-	
人数 (n)	988	1280	934	957	p
BMI (Kg/m ²)	22.9 (0.1)	22.7 (0.1)	22.8 (0.1)	23.2 (0.1)	<0.001
最高血圧 (mmHg)	132.6 (0.6)	134.7 (0.5)	134.4 (0.5)	134.8 (0.7)	0.671
最低血圧 (mmHg)	78.3 (0.3)	79.9 (0.3)	80.2 (0.3)	80.2 (0.4)	0.005
総コレステロール (mg/dl)	188.2 (1.0)	190.4 (0.8)	191.6 (0.8)	195.0 (1.2)	<0.001
血清総蛋白 (g/dl)	7.53 (0.01)	7.55 (0.01)	7.57 (0.01)	7.56 (0.02)	<0.001
血糖値 (mg/dl)	128.4 (1.0)	129.5 (0.8)	128.9 (0.8)	131.4 (1.2)	0.983
高血圧治療中 (%)	7.6	7.3	10.2	28.6	<0.001
蛋白尿あり (%)	1.9	1.1	1.9	6.5	<0.001
喫煙あり (%)	11.0	6.3	7.9	14.2	0.038
飲酒あり (%)	2.8	3.4	2.8	2.0	0.345

表 3 性別・血清クレアチニン値階級別にみた観察人年と全死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡数および年齢調整死亡率（対1000人年）

		死亡数（年齢調整死亡率）				
		総数	血清クレアチニン値階級			
			Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄
男	観察人年	70,086	16,629	22,197	15,895	15,365
	全死亡	1,069 (10.0)	250 (11.9)	266 (9.8)	218 (8.7)	335 (9.9)
	全循環器疾患死亡	373 (3.4)	66 (3.2)	86 (3.2)	86 (3.2)	135 (3.8)
	全がん死亡	350 (3.2)	92 (3.8)	92 (3.2)	69 (2.7)	97 (3.1)
女	観察人年	92,740	21,187	31,432	27,003	13,118
	全死亡	900 (5.5)	150 (6.2)	194 (4.6)	276 (5.1)	280 (7.0)
	全循環器疾患死亡	357 (2.1)	50 (2.1)	74 (1.8)	101 (1.8)	132 (3.1)
	全がん死亡	234 (1.6)	49 (2.0)	57 (1.3)	78 (1.6)	50 (1.8)

表 4a 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の年齢調整相対危険度（男）

年齢調整相対危険度（95%信頼区間）			
クレアチニン (mg/dl)	総死亡	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.9	1.46 (1.21-1.76)	1.02 (0.74-1.43)	1.48 (1.08-2.03)
1.0	1.17 (0.98-1.40)	1.00 (0.74-1.36)	1.18 (0.86-1.61)
1.1	1	1	1
1.2mg/dl-	1.20 (1.01-1.42)	1.18 (0.90-1.55)	1.17 (0.86-1.60)

表 4b 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の年齢調整相対危険度（女）

年齢調整相対危険度（95%信頼区間）			
クレアチニン (mg/dl)	総死亡	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.7	1.37 (1.11-1.69)	1.21 (0.85-1.73)	1.50 (1.03-2.19)
0.8	1	1	1
0.9	1.13 (0.94-1.35)	1.03 (0.76-1.38)	1.22 (0.87-1.72)
1.0-	1.38 (1.14-1.66)	1.55 (1.17-2.06)	1.14 (0.78-1.67)

表 5a 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の多変量調整*ハザード比（男）

クレアチニン (mg/dl)	年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)		
	総死亡	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.9	1.40 (1.16-1.69)	1.00 (0.72-1.40)	1.41 (1.02-1.94)
1.0	1.14 (0.95-1.37)	1.09 (0.81-1.49)	1.09 (0.79-1.50)
1.1	1	1	1
1.2-	1.15 (0.97-1.38)	1.09 (0.82-1.44)	1.20 (0.87-1.64)

表 5b 血清クレアチニン値階級別にみた総死亡，全循環器疾患死亡，全がん死亡の多変量調整*ハザード比（女）

クレアチニン (mg/dl)	年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)		
	総死亡	全循環器疾患死亡	全がん死亡
-0.7	1.39 (1.12-1.72)	1.30 (0.90-1.86)	1.43 (0.98-2.10)
0.8	1	1	1
0.9	1.10 (0.91-1.32)	0.91 (0.67-1.24)	1.22 (0.86-1.73)
1.0-	1.26 (1.04-1.53)	1.25 (0.92-1.71)	1.15 (0.77-1.74)

*年齢，BMI，血圧，総コレステロール，総蛋白，高血圧治療，尿蛋白，喫煙，飲酒を調整

尿蛋白は糖尿病を有する者については生命予後と関連があると報告されているが、一般集団における尿タンパクと死亡率の関係に関する研究はごく限られている。

1980 年に実施された循環器疾患基礎調査では 10,897 人が対象とされた。対象者は日本全国各地から無作為に抽出した 300 地域の 30 歳以上の住民である。

コホート全体から、性、年齢、血圧値に関する情報が得られた 10,546 人から、908 人を追跡不可能のため、759 人を欠損値などのため、1,676 人を高血圧、心血管系疾患、糖尿病、などの既往を有するため、除外した結果、7,203 人（男 3,180 人、女 4,023 人）を分析の対象とした。追跡期間は 1999 年までとした。

尿蛋白の測定は試験紙法により、測定結果の分類は 1) ー, 土, +, ++ もしくはそれ以上（4 段階）、2) ーと土もしくはそれ以上（2 段階）の 2 通りを用いた。

COX 比例ハザードモデルによって、1) 年齢のみの解析（10 歳カテゴリ）、2) 多変量（年齢、BMI、コレステロール、クレアチニン、高血圧、高血糖、喫煙状況、飲酒状況）による解析、3) クレアチニン値による層別分析（男女別（単位： $\mu\text{mol/l}$ ）、男（低値：97 未満、標準：97~105、高値：106 以上）、女（低値：71 未満、標準：71~79、高値：80 以上））の 3 通りの解析を実施した。

追跡期間の人年の総計は 126,825 人年であった。期間中、371 人が心臓血管疾患で死亡し、その内脳卒中が 171 人、冠動脈疾患が 74 人であった。性別では、男の総死亡 657 人（内、心血管系 197、がん 223）、女の総死亡 522 人（内、心血管系 174、がん 156）であった。

心血管系疾患の死亡に対する尿蛋白のリスクは、クレアチニン値が正常範囲の者では性・年齢およびその他の心疾患のリスクとされる因子を調整した後でも 1 より高かった。また、尿蛋白の程度によって心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた。さらに、クレアチニン値が正常でも尿蛋白が出現した者では心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた（表）。試験紙法による簡易な測定法による判定はスクリーニングとして有用と考えられた。

表：クレアチニン値別の尿蛋白と心疾患死亡の関連

	クレアチニン値	尿蛋白±以上	心血管系死亡	ハザード比
男	低値：97 未満	96	60	1.07
	標準：97~105	44	42	4.07*
	高値：106 以上	46	9	0.84
女	低値：71 未満	44	104	2.36*
	標準：71~79	65	42	2.41
	高値：80 以上	110	28	1.03

（*： $p<0.05$ 、クレアチニンの単位は $\mu\text{mol/l}$ 、尿蛋白±以上と心血管系死亡は人数）

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).

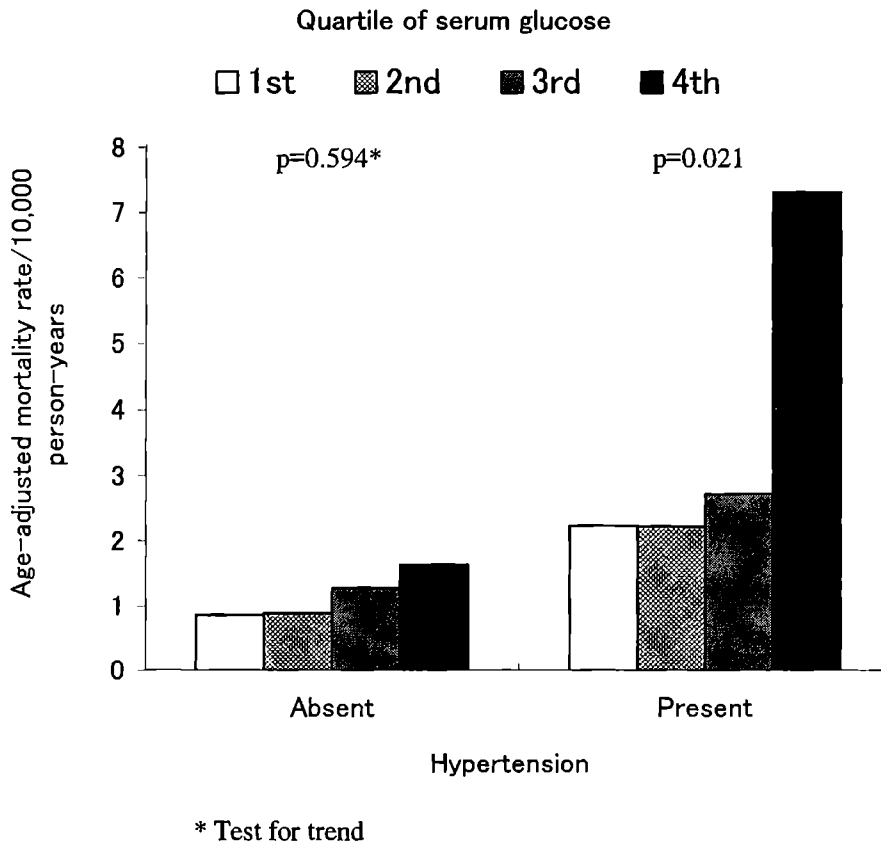
†Adjusted for age, sex, bmi, sbp, total cholesterol, albumin, medication, smoking and drinking.

‡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.



日本人の代表集団における HDL コレステロールと総死亡の関連； NIPPON DATA90 における 10 年間の追跡による検討

岡村 智教、喜多義邦、上島弘嗣（滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野）

早川岳人（島根大学医学部環境保健医学講座公衆衛生学）

[目的] HDL (high density lipoprotein) コレステロール (HDL-C) は虚血性心疾患の発症や死亡と負の関連を示し、米国やニュージーランド、ポーランドでは総死亡とも直線的な負の関連を示すことが指摘されている。一方、北欧やロシアなどでは HDL-C と総死亡の関連はU字型を示すことが報告されており、大量飲酒による交絡が指摘されている。しかしながら HDL-C と総死亡の関連について本邦での知見は少ない。

[方法] 全国から無作為に選ばれた 300 地区の住民 8,384 人のうち、循環器疾患の既往歴がなく、高脂血症で治療中の者を除く 7,175 人を 2000 年まで約 10 年間追跡した (NIPPON DATA90)。ベースラインの HDL-C (mg/dl) 値により、35 未満、35-39、40-59、60-69、70 以上の 5 群に分けて、40-59 mg/dl を基準として総死亡のハザード比 (HR) を Cox の比例ハザードモデルで求めた。その際、年齢、性別、Non-HDL コレステロール、トリグリセリド、高血圧、糖尿病、BMI、喫煙、飲酒は統計学的に調整した。

[結果] 追跡期間中に 636 人が死亡し、174 人が循環器疾患（虚血性心疾患 25 人、脳血管疾患 70 人）、243 人が悪性新生物であった。総死亡の HR は、35 未満、35-39、60-69、70 以上の各群で、1.13 (0.85-1.50)、1.11 (0.85-1.44)、0.81 (0.64-1.03)、0.70 (0.53-0.93)で、70 以上群で有意に低かった（線形モデルによる trend 検定： $p=0.02$ ）。この傾向は男女別に分けても同様であった。疾病別に見ると、循環器疾患、がん、非がん非循環器疾患いずれの死亡も、HDL-C が 60-69mg/dl または 70mg/dl 以上群で最も低いことが観察された。HDL-C が 80mg/dl または 100mg/dl の区分からの死亡者について死因および死亡時年齢を確認したが、動脈硬化性疾患による死亡は認めず、死亡時年齢も高齢であった。

[結論] 日本人の代表集団における HDL-C と総死亡の関連は、北欧のようなU字型の関連を示さず、米国と同様、ほぼ直線的な負の関連を示した。総死亡の観点からも HDL-C は高いことが望ましい。また「高過ぎる」HDL-C が逆に動脈硬化性疾患死亡や短命化の要因である証拠は示されなかった。したがって集団としてみた場合、HDL-C は高いほうが望ましいと考えられる。

表1. HDLコレステロールと総死亡の関連(NIPPON DATA90)

HDLコレステロール (mg/dl)	人年	総死亡			
		死亡者数	ハザード比 (95% 信頼区間.)	有意性	有意性(線形)
<35	4943	65	1.13 (0.85, 1.50)	0.39	
35-39	5982	73	1.11 (0.85, 1.44)	0.45	
40-59	34783	344	1.00		0.02
60-69	12136	92	0.81 (0.64, 1.03)	0.09	
70≦	10833	62	0.70 (0.53, 0.93)	0.01	

注) 性別、年齢、BMI、中性脂肪、non-HDLコレステロール、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒を調整

(研究成果の公表)

Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. 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.

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。

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

日本人の代表集団における循環器疾患死亡に対する心電図左胸部高 R 波によるスクリーニングの有用性 ; 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、上島弘嗣（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 】 慢性的な血圧上昇は左室肥大などの高血圧性臓器障害をきたし、これを有するものはハイリスク者として十分な治療が必要なため、スクリーニングで早期に発見する必要がある。血圧による循環器疾患死亡のリスク評価は可能だが、健診における一時点の測定では正確な評価ができない恐れがあり、臓器障害の有無の評価が必要であろう。日本全国から無作為に選ばれた対象集団において、心電図検査によって診断された左室肥大（左高 R 波）が将来の循環器疾患の予測に対してどの程度有用なのかを評価することを試みた。

【 方法 】 高血圧未治療で循環器疾患の既往のない日本人 6,688 名（平均年齢 50.7 歳、女性の割合 57%）を 10 年間（1990 年-2000 年）追跡した。左高 R 波の循環器疾患死亡のハザード比を評価した。

【 結果 】 心電図左高 R 波（ミネソタ・コード 3-1 または 3-3）は、全対象者 6,688 名中 9.4%、高血圧（収縮期血圧=140mmHg または拡張期血圧=90mmHg）者 2,413 名中 14.6%および正常血圧（収縮期血圧<140mmHg かつ拡張期血圧<90mmHg）者 4,275 名中 4.1%に見られた。追跡期間に、128 名の対象者が循環器疾患によって死亡した。収縮期血圧および他の危険因子を調節しても、左高 R 波は循環器疾患死亡の増加と関係があった。全対象者におけるハザード比は 1.88（95%CI, 1.22-2.89）、高血圧者においては 1.97（95%CI, 1.20-3.24）、正常血圧者においては 1.66（95%CI, 0.69-3.98）であった。左高 R 波の循環器疾患死亡に対する集団寄与危険割合は、全対象者において 7.6%、高血圧者において 12.4%、正常血圧者において 4.1%であった。

【 結論 】 地域在住の日本人集団において、心電図左高 R 波は収縮期血圧値とは独立して循環器疾患死亡を予測するマーカーとなり得る。一時点の血圧測定によって正常血圧と評価された者の中にも、左室肥大を有すると思われるハイリスク者は存在し、心電図によってその者を同定できることは有用である。健診においては血圧測定だけではなく、心電図左胸部高 R 波の有無を評価すべきである。

表. 心電図左高R波と循環器疾患死亡の関連 (NIPPON DATA90)

	全対象者		高血圧者		正常血圧者	
	心電図左高R波		心電図左高R波		心電図左高R波	
	なし (n=6,061)	あり (n=627)	なし (n=2,060)	あり (n=353)	なし (n=4,001)	あり (n=274)
追跡人年	58,476	5,863	19,509	3,235	38,967	2,629
循環器疾患死亡						
ケース数	105	28	68	22	37	6
死亡率 (/1,000人年)	1.8	4.8	3.5	6.8	0.9	2.3
ハザード比 *	1.00	1.88 (1.22-2.89)	1.00	1.97 (1.20-3.24)	1.00	1.66 (0.69-3.98)
脳卒中死亡						
ケース数	43	12	33	9	10	3
死亡率 (/1,000人年)	0.7	2.0	1.7	2.8	0.3	1.1
ハザード比 *	1.00	1.93 (0.99-3.74)	1.00	1.64 (0.77-3.50)	1.00	3.74 (0.98-14.25)
心臓病死亡						
ケース数	57	16	33	13	24	3
死亡率 (/1,000人年)	1.0	2.7	1.7	4.0	0.6	1.1
ハザード比 *	1.00	2.06 (1.16-3.64)	1.00	2.40 (1.23-4.68)	1.00	1.22 (0.36-4.11)

* 年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、高コレステロール血症、収縮期血圧を調整

高血圧：収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg正常血圧：収縮期血圧 < 140 mmHg かつ 拡張期血圧 < 90 mmHg

【 研究成果の公表 】

Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H.

Electrocardiogram Screening for Left High R-Wave Predicts Cardiovascular Death in a Japanese

Community-Based Population: NIPPON DATA90. Hypertens Res (in press).

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.

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。

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 (BMI 25kg/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		
	2	181	1638	12	3.67	1.49-9.03		
(B) BMI < 25 kg/m ²	3 and more	149	1367	12	3.25	1.31-8.06		
	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.

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？

—NIPPON DATA80 19 年追跡における実測血圧値との比較—

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。

NIPPON DATA80 の 14 年追跡による循環器疾患の性差とその要因

玉置淳子（近畿大学医学部 公衆衛生学）

【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。

NIPPON DATA90 からみた高齢者糖尿病と高齢者高血圧の予後

札幌医科大学医学部第二内科 斎藤重幸

1. 高齢者糖尿病の予後

【研究の目的】

わが国では高齢者人口の増加は著しく、高齢糖尿病患者も増加の一途をたどっている。平成 14 年の厚生労働省の糖尿病実態調査では糖尿病患者は推定 740 万人とされたが、60 歳以上が占める割合はその 2/3 に及ぶと報告された。糖尿病は生命予後や機能予後を低下させるのみならず、動脈硬化性疾患の危険因子としてとも働き、動脈硬化性疾患発症を介して予後に強く影響する。今後、糖尿病が高齢者の生命予後、ADL、QOL や健康寿命に与える影響の増加が危惧される。

今回は、1990 年循環器疾患基礎調査成績とその後の追跡研究 (NIPPON DATA90) から高齢者における糖尿病の生命予後への影響をした。

NIPPON DATA は、①解析対象が日本人の代表的なサンプルであること、②標準化された問診と検体測定が行われていること、③住民票と死亡診断書をベースとした高い追跡率であること、などの特徴を有し日本人の代表集団の危険因子と生命予後を状況を把握するには妥当な追跡研究であると考えられる。

【研究の方法】

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。このうち、65 歳以上の男性 801 名 (72 ± 6 歳)、女性 1,120 名 (73 ± 6 歳)を解析対象とした。糖尿病は、①現在、過去の糖尿病治療歴を有するもの、または、②随時血糖値 200mg/dl 以上、または、③HbA1c6.5%以上を定義した。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。

【結果】

全対象での糖尿病の頻度を Fig 1 に示す。全ての年齢層で男性が女性より糖尿病患者頻度が高く、また高齢ほど糖尿病患者の割合が高くなる傾向を示した。60 歳以上高齢男性では 10%を超え、女性では 8%程度の糖尿病有病率であった。これらの傾向は平成 9 年厚生労働省糖尿病実態調査成績と同様である。しかしながら、今回の解析では随時血糖 200mg/dl 以上による判定を用いているため、ブドウ糖負荷試験では診断される軽症糖尿病が除かれている可能性があり、糖尿病有病率を低く見積もっていると思われる。また平成 9 年度から平成 14 年度の糖尿病実態調査では 50 万に及ぶ糖尿病患者の増加があり、1990 年 (平成 2 年) の調査では現在に比べてその有病率は低かったと考えられる。

65 歳以上対象の 1,921 名の男女で糖尿病は 181 人で全体の 9.4%であった。Table 1 に糖尿病患者と非糖尿病患者を比較した。両群で年齢に差はなかったが、糖尿病では BMI、

収縮期血圧値、コレステロール値が高く、糖尿病以外の危険因子も集積していることが示された。喫煙率に差はないが、糖尿病群は降圧薬服薬者が多く、すでに脳卒中、心筋梗塞などの心血管疾患既往者は糖尿病が非糖尿病の約 2 倍存在した。

Table 2 には 10 年間の総死亡、心血管疾患死亡、悪性新生物死亡の実数と数を示した。今回の解析対象は観察開始時平均年齢 72.5 歳の集団だが、総死亡率は非糖尿病の 28.4% に比較して糖尿病患者では 45.8% と高率で、心血管死亡、悪性新生物死亡も同様であった。また、心血管疾患死亡、悪性新生物死亡はともに総死亡の 1/3 程度で、最近の日本人全体の死亡率の構造と一致するものであった。

Fig 2 に総死亡、心血管死亡、悪性新生物死亡をエンドポイントした累積生存曲線を Kaplan-Meier 法で示した。左から総死亡、悪性新生物死亡、心血管死亡だが、総死亡、心血管疾患死亡は観察開始早期から、悪性新生物は観察開始 1000 日を経たあたりから生存曲線に乖離が出現する。10 年間で最終的には各死亡率は糖尿病では非糖尿病に比して約 1.5 倍となり、高齢者糖尿病では非糖尿病高齢者に比較して 50% の過剰死亡が認められる。

Table 3 に総死亡の有無を従属変数とした Cox 比例ハザードモデルの解析結果を示した。60 歳以上高齢者の総死亡の有意な関連因子として年齢、男性、高血圧、喫煙あり、糖尿病あり、BMI が小さいことが選択された。糖尿病の非糖尿病に対する総死亡の相対危険は 1.95 であった。図には示さないが、心血管死亡、悪性新生物死亡でも糖尿病は非糖尿病に比較して同程度の相対危険の上昇があった。

これまで死亡における糖尿病の相対危険は 2~5 とするものが多い。今回の検討でも同様の相対危険上昇が示され、これまでの報告と一致する。ただし、今回の解析は高齢者の集団であり全体の死亡率が高い中で糖尿病が 2 倍の相対危険を持つことが示された意味は大きく、高齢者の予後改善には糖尿病対策が極めて重要であることを示している。今回の検討では悪性死亡にも糖尿病は影響した。糖尿病・耐糖能異常での癌の発生原因として免疫能低下、肝、脾への負荷などの理由が考えられるが詳細は不明である。最近、担癌状態にはインスリン抵抗性と共通の背景（アジポネクチンの低下）があるとする報告もある。久山町研究など、耐糖能異常が悪性腫瘍に先行するという報告が増えており、今後高齢糖尿病患者では悪性腫瘍への注意も必要である。

【メッセージ】

糖尿病では非糖尿病に比して全死亡、全がん死亡、循環器疾患死亡が増加し、糖尿病における総死亡の相対危険は約 2 倍となった。高齢者糖尿病では生命予後改善のために循環器疾患予防に加えて癌予防対策が必要であると考えられる。

2. 高齢者高血圧の予後—降圧薬療法の現況の解析

【研究の目的】

高血圧は日本人の心血管疾患死亡の最大の危険因子である。高血圧発症のメカニズ

ムが解明されるに伴い、政策レベルで減塩対策、過重労働対策、肥満対策などがはかれ、最近まで日本人の血圧値は経年的に低下していることが報告されている。しかしながら、患者調査では現在でも高血圧患者数は第1位を占め、これらの対象に莫大な降圧薬が使用されている。そして現在も種々の薬理作用により新薬が上市され続けている。こうした降圧薬療法は日本人の血圧レベルを下げることに貢献しているが、未だに日本人の心血管疾患死亡の割合は悪性新生物死亡と同程度であり、高血圧者における降圧療法が日本人集団でどの程度の効果を表しているのかは定かではない。

一方、循環器疾患基礎調査は一般住民を対象とし日本人の代表集団の循環器病と血圧を含む危険因子の状況を把握するものあり、降圧療法についての情報を含む調査である。そこで、今回は、1990年循環器疾患基礎調査成績とその後の追跡研究（NIPPON DATA90）から降圧療法と心血管疾患死亡との関連を検討した。

【研究の方法】

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（追跡率は97.8%）。今回は、60歳以上の男性1,190名（ 68.8 ± 6.8 歳）、女性1,625名（ 69.3 ± 7.1 歳）の高齢者を解析対象とした。対象は、①調査時問診にて種類を問わず、「毎日、降圧薬を服用する」ものを「降圧薬服用者」と定義し、②調査時の血圧測定で収縮期血圧値140mmHg以上かつ/または拡張期血圧値90mmHg以上を「高血圧」と定義し、分類した。さらに、糖尿病治療歴を有するもの、または随時血糖値200mg/dl以上、またHbA1cの6.0%以上を糖尿病として解析に加えた。解析対象を降圧薬服薬の有無、高血圧の有無により分類し生命予後、心血管疾患死亡予後を比較した。10年間の生死の判定は住民票の追跡により、死亡原因は死亡診断書の記載よったが、心血管疾患死亡はICD10:09000～09500を採用した。これはすべての脳卒中、心疾患を含まれる死因である。

【結果】

Table 4に解析対象のcharacterを示す。全対象は2,815名で、「毎日降圧薬を服用」している対象は818名で全対象中29.1%であった。全対象の平均年齢は69歳で「降圧薬服用者」では年齢が高く、男性が少なく、BMI、SBP、DBP、クレアチニン、HbA1cが高く、HDLが低い結果であった。また、降圧薬服薬者では心血管疾患既往のあるものが16.1%と非服薬者の5倍あり、糖尿病の頻度も有意に高いことが示されたが、現在の喫煙率は非服薬者で高い傾向にあった（table 5）。

そして、10年間の追跡結果の全対象の、総死亡の粗死亡率は24.5%、脳卒中死亡が3.2%、全心疾患死亡は4.3%であり、これらは降圧薬服用者が非服薬者に比較して有意に高率であったが、悪性新生物死亡は非服薬者8.8%、降圧薬服用者8.1%と両者に差は認められなかった（table 5）。

Fig 3 およびFig 4には、各総死亡(total death)、癌死亡(all cancer)、すべての心血管疾患死亡(CVD)および、CVDを病型別に、脳卒中死亡(all stroke)、心疾患死

亡(all heart disease)、冠動脈疾患死亡(CHD)のそれぞれをエンドポイントとした場合のカプランマヤー法による生存曲線を示した。

総死亡、CVD では「降圧薬服用者」で有意に生存率が低下したが、癌死亡には差違が認められなかった。また、脳卒中は追跡開始直後から生存曲線の差違が出現したが、心疾患、CHD では観察開始 2 年を経たあたりから生存率の差違が顕著となった。以上から、最近の降圧薬による降圧療法は癌の発生あるいはその予後に影響しないことが示された。一方、心疾患、脳卒中死亡は「降圧薬服用者」で有意に増加しており、降圧薬療法の予後改善効果は心血管疾患死亡予防の観点からは、非降圧薬服用者のレベルには達していない事が示された。そこで多変量解析を用いてこの要因を検討した。Fig 5 に Cox 比例ハザードモデルを用いた「降圧薬服用」の「非服用」にたいする、心血管疾患死亡(CVD)のリスク比を示します。年齢、性のみで補正すると 1.87、さらに調査時点で差違のあった脂質値、糖尿病、心血管疾患既往など危険因子で調整すると、リスク比は 1.49 と低下した。これらに加えて収縮期血圧値で調整すると降圧薬服用者の心血管疾患死亡リスクは 1.2 と下がり、収縮期血圧値がその予後に大きく影響していること示される。種々の因子と血圧値で補正しても非服用者に比較して降圧薬服用者の CVD 死亡リスクが高い結果となったが、これは既往者の重症度など補正しきれない因子がまだ存在するためと考えられる。

次に降圧薬療法における血圧値の影響を検討するために、対象をさらに高血圧者と、しからざる正常血圧に分け、降圧薬非服用正常血圧 (NT)、非服用高血圧 (HT) と服用 NT、服用 HT に分類し解析した。この対象では高血圧中の降圧薬服用者は 41.2%であり、降圧薬服用者で正常血圧は 18.3%であった (Table 6)。Fig 6 に Cox 比例ハザードモデルを用い、降圧薬非服用 NT の CVD をレファレンスとした場合の他群の CVD の調整リスク比を示した。降圧薬非服用 HT は 1.66、治療 HT は 2.33 倍となった。そして降圧薬服用 (治療) NT では 有意なリスク上昇とは認められなかった。

以上の結果は降圧薬を服用していても正常血圧に達していなければその後の心血管疾患死亡リスクは有意に上昇するといことが示唆する。降圧薬服用者でも血圧を正常域に管理することにより、正常血圧者と同程度の心血管疾患死亡リスクとなる可能性が示している。

【メッセージ】

60 歳以上全対象の調査時点の降圧薬服用は、その後 10 年間の循環器疾患死亡を減少させなかった。心血管疾患死亡を防止する上で、降圧療法は少なくとも正常血圧レベルを達成することが重要であると考えられる。

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に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、これらの調査対象は 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対象で 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カプランマイヤー法により比較した。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。カプランマイヤー法で総死亡を 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の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 a1-Gl 1%、グリコ a2-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。

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 AST 40IU/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 ALT 40IU/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 BMI 20 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

男				
肝機能	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
女				
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・ALT				
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

Tanihara S, Hayakawa T, Oki I, et al. Proteinuria is a prognostic marker for cardiovascular mortality: NIPPON DATA 80, 1980-1999. J Epidemiol 2005;15:146-153.

【研究の目的】尿蛋白は糖尿病を有する者については生命予後と関連があると報告されている。しかし、一般集団における尿蛋白と死亡率の関係に関する研究はごく限られている。

【研究方法】1980年に日本全国各地から無作為に抽出した300地域の30歳以上の住民10,897人を対象とした循環器疾患基礎調査の受診者を分析対象とした。収集した情報に欠損値がなく1999年まで追跡でき、高血圧、心血管系疾患、糖尿病などの既往歴のない7,203人（男3,180人、女4,023人）を解析の対象とした。尿蛋白の測定は試験紙法により、測定結果の分類は1）－，±，＋，＋＋もしくはそれ以上（4段階）、2）－と±もしくはそれ以上（2段階）の2通りを用いた。

COX 比例ハザードモデルによって、1）年齢のみの解析（10歳カテゴリ）、2）多変量（年齢、BMI、コレステロール、クレアチニン、高血圧、高血糖、喫煙状況、飲酒状況）による解析、3）クレアチニン値による層別分析（男女別（単位：μmol/l）、男（低値：97未満、標準：97～105、高値：106以上）、女（低値：71未満、標準：71～79、高値：80以上））の3通りの解析を実施した。

【結果】心血管系疾患の死亡に対する尿蛋白のリスクは、クレアチニン値が正常範囲の者では性・年齢およびその他の心疾患のリスクとされる因子を調整した後でも1より高かった。また、尿蛋白の程度によって心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた。また、クレアチニン値が正常でも尿蛋白が出現した者では心血管系死亡のリスクが増加する傾向が認められた（表）。

表：クレアチニン値別の尿蛋白と心疾患死亡の関連

	クレアチニン値	尿蛋白±以上	心血管系死亡	ハザード比
男	低値：97未満	96	60	1.07
	標準：97～105	44	42	4.07*
	高値：106以上	46	9	0.84
女	低値：71未満	44	104	2.36*
	標準：71～79	65	42	2.41
	高値：80以上	110	28	1.03

（*：p<0.05、クレアチニンの単位はμmol/l、尿蛋白±以上と心血管系死亡は人数）

【メッセージ】試験紙法による簡易な測定法による尿蛋白の判定はスクリーニング検査として有用と考えられた。

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)	55.32 (5.86)	57.05 (7.41)	56.33 (6.86)
(標準偏差)			

*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

Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H. Combined Cardiovascular Risk Factors and Outcome: NIPPON DATA80, 1980-94. Circ J 2006; 70: 960 - 964.

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/m²)			
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

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 字の関係が見られた。低い BMI のハザード比の上昇は男に限って観察された。

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

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 pupolation 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, Choudhury SR, Kodama K, Kita Y, Okayama A. for the NIPPON DATA80 Research Group Effect of Conventional Risk Factors for Excess CardiovascularDsath in Men -NIPPON DATA80- 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
14	著者名 論文題目 雑誌名	Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H. on behalf of 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) Journal of Hypertension 2006;24(3):459-462
15	著者名 論文題目 雑誌	Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, Ueshima H Rapid Increase in Estimated Number of Persons with Atrial Fibrillation in Japan: An analysis from National Surveys on Cardiovascular Diseases in 1980, 1990 and 2000 Journal of Epidemiology 2005;15(5):194-197
16	著者名 論文題目 雑誌名	Tanihara S, Hayakawa T, Oki I, Nakamura Y, Sakata K, Okayama A, Fujita Y, and Ueshima H. for the NIPPON DATA Research Group Proteinuria is a Prognostic Marker for Cardiovascular Mortality: NIPPON DATA80, 1980-1999 Journal of Epidemiology 2005;15(4):146-153
17	著者名 論文題目 雑誌名	Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H. 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

考察とまとめ

NIPPON DATA80/90 の特徴は、日本国民の代表性を有している大規模な集団の長期追跡調査である点にある。したがって、この研究班の成果は、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2004 年や、日本動脈硬化学会や今回開発した、循環器疾患死亡危険度評価チャートは、わが国の動脈硬化学会の動脈硬化性疾患診療ガイドラインの改定版（2007 年に出版予定）にも多く引用されている。

この 2 年間では、特に、必要なエビデンスを逐次検討して公表することを目標にした。循環器疾患死亡危険度評価チャートは、まさに、保健医療の現場で生活習慣の改善や治療の動機付けに使用されるに便利なチャートを公表することができた。さらに、ADL の低下を考慮に入れた健康寿命を評価する作業を続行している。今年度は、いわゆるメタボリックシンドロームの構成要素が増えるほど、ADL が低下することを明らかにすることができた。

総コレステロール値の低い群からの癌死亡の危険度の高い要因として、肝臓疾患がありそのために血清総コレステロール値が低くなり、そのような人を長期追跡すると、低コレステロール値群の死亡危険度が高くなることを示した。コホート研究では、原因と結果の時間的な関係が明瞭であるので、一般的には、因果関係を究明しやすいのであるが、コホート研究といえども、因果の逆転が生じることの事例をわかりやすい形で示すことができた。高齢者の多い集団では、何らかの疾病があり血圧が低い、血清総コレステロール値が低い、運動ができない、やせている、などが起こり、それらの状態から様々な疾病が発症し死亡危険度が高くなる。このような状態では、因果の逆転がコホート研究でも容易に生じる。しかし、血清総コレステロール値の低い群や BMI の低い群では、将来の死亡危険度が高いことは事実であり、基礎疾患の有無や食生活に問題が無いかどうか等の点検は必要である。

NIPPON DATA80 は 24 年間の追跡が終了し、NIPPON DATA90 は 15 年の生死の追跡が終了して、65 歳以上の生存者に対する ADL, QOL 調査が終了した。これらの結果の分析はさらに継続して進める予定であるが、今後新たに、国民栄養調査成績と結合する研究班の発足が承認されれば、栄養素摂取、食生活からみた種々の死亡危険度の検討や健康寿命を阻害する要因についての研究が飛躍的に進むものと期待される。

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17年度～18年度 総合研究報告書

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