

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 研究報告書

主任研究者 上島 弘嗣

平成 18 (2006) 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
研究の目的と方法	・ ・ 7
NIPPON DATA90 の調査対象者の継続追跡調査の実施について (早川 岳人、角野 文彦、岡村 智教、喜多 義邦、上島 弘嗣)	・ ・ 10
NIPPON DATA80に基づく健康度評価チャートの作成とそのシステム化 (笠置 文善、児玉 和紀、片山 博昭、上島 弘嗣)	・ ・ 24
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) (岡山 明、門脇 崇、岡村 智教、早川 岳人、上島 弘嗣)	・ ・ 35
血圧の脳卒中などに及ぼす健康影響(NIPPON DATA 80) (NIPPON DATA80 Research Group)	・ ・ 40
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、早川 岳人)	・ ・ 42
Body Mass Index (BMI)と脳卒中死亡について－NIPPON DATA80：19 年間の追跡－ (中村 好一、大木 いずみ)	・ ・ 52
NIPPON DATA90 からみた高齢者糖尿病と高齢者高血圧の予後 (斎藤 重幸)	・ ・ 62
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 DATA 80 の 19 年間の追跡結果より－ (坂田 清美、小野田 敏行、大澤 正樹)	・ ・ 72

蛋白尿と心血管系死亡の関連 (谷原 真一)	• • 79
白血球数と総死亡、心血管事故死亡、がん死亡リスク (玉腰 浩司、松下 邦洋、八谷 寛、豊嶋 英明)	• • 89
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、早川 岳人)	• • 98
NIPPON DATAに関する印刷中および公表済み論文一覧	• • 121
おわりに	• • 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循環器病予防検診部 部長

角野 文彦

滋賀県長浜保健所 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

島根大学医学部環境保健医学講座公衆衛生学 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 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

早川 岳人

島根大学医学部環境保健医学講座公衆衛生学 助手

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

九州大学医学部附属病院第二内科

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

中村 保幸	京都女子大学家政学部生活福祉学科
西 信夫	財団法人放射線影響研究所疫学部
松田 智大	国立保健医療科学院疫学部
松谷 泰子	椙山女学園大学生活科学部食品栄養学科
簗輪 眞澄	聖徳大学人文学部生活科学科
宮松 直美	滋賀医科大学看護学科臨床看護学講座

顧問

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

事務局

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

(敬称略五十音順)

はじめに

NIPPON DATA80/90 の追跡調査も、それぞれ 24 年、15 年を経過した。この間の生死の確認と死因の確定のみならず、65 歳以上の生存者には、「日常生活動作」と「生活の質」に関する質問も実施している。循環器疾患の予防といわゆる「寝たきり予防」、元気で長生きできる要因を求めて研究を継続している。

NIPPON DATA は地域における先駆的なコホート研究と異なり、循環器疾患の発症は追えなくても、死亡要因を日本国民の平均像として明らかにできる優れた特質を備えたコホートといえる。追跡対象人数がそれぞれ 1 万人、8,000 人と比較的大規模であるのも特徴である。

今年度から力を入れているのは、わが国の循環器疾患対策を中心とした保健医療、公衆衛生に貢献できる根拠（エビデンス）を作ることであり、問診所見から検診所見にわたり、すべてについて詳細に検討することである。その成果は、意外なことにも現れている。世界的な疫学・臨床的知見として、血清総コレステロール値が高いことは、心筋梗塞の危険因子であることは確立しており、そのような関連の論文を書いて国際誌に投稿しても、一般的には、掲載されることはきわめてまれである。そのため、わが国の先駆的なコホート研究は、日本の知見として報告してこなかったと思われる。これは、わが国の循環器疾患ガイドライン作成に大きな議論を引き起こした。日本のエビデンスはどこにある、という問題が生じたのである。その分野の人は、「報告されていない」と「そのような事象がない（あるいはエビデンスがない）」こととは別問題であることはよく理解しているが、分野外の人には、往々にして誤解されることが多い。このような問題に逐一エビデンスを出して行くには、NIPPON DATA はまさしく適している。そこで、時流に流されずに、丁寧にすべての項目について分析し、公表する姿勢を班研究の中で周知し確認した。

そのような考え方の成果が、本報告書に公表論文としても現れているのは、うれしい限りである。さらに、NIPPON DATA を活用した「健康危険度評価チャート」の進化がみられる。この発展は、地域、職域での予防活動に大いに役立つものを生むことができると期待している。

主任研究者 上島 弘嗣

研究の目的

多くの国民は、ただ長生きするだけでなく高齢になっても健康で自立した生活を送りたいと考えている。健康寿命の延伸を実現するためには、そ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となる。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労働省の第 3 次 (1980 年)、第 4 次 (1990 年) の循環器疾患基礎調査対象者 1 万人 (1980) および 8,000 人 (1990) の追跡調査であり、95% 以上の高い追跡率でそれぞれの死因と調査時の健診所見、生活習慣との関連を明らかにしてきた。さらにそれぞれの調査時点で 65 歳以上になった者を対象として日常生活動作能力 (ADL) と生活の質 (QOL) の調査を同時に実施し、本邦の ADL 低下の要因や一般集団における発症率を明らかにしてきた。

本研究は、この日本人を代表する集団の追跡調査の信頼性を高めるために追跡期間の延長を行う。NIPPON DATA は 1980 年受検者の追跡 (NIPPON DATA80) と 1990 年受検者の追跡 (NIPPON DATA90) の 2 つのコホートから構成されているが、前者は既に 20 年以上の追跡期間を有しているのに対し後者の追跡期間は 10 年に過ぎず、死因別の解析を行うのは困難であった。また 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、新たな知見を得ることが可能である。まず本研究では NIPPON DATA90 の対象者の追跡期間を 5 年延長しその死因を同定した。また危険因子別のリスクを算出して普遍的に利用可能な健康リスク評価テーブルを作成することも本研究の目的である。その際、ADL や QOL の情報も加えて、単に死亡リスクだけでなく健康寿命の評価テーブルを作成する予定であり、65 歳以上の生存者を対象とした ADL、QOL 調査も継続実施する。現在、本邦では ADL や QOL を含めた“健康寿命”に関する危険度評価テーブルの作成を試みた研究はほとんどない。

本研究の目的は、日本人の代表集団を用いて「健康寿命の延伸」にはどのような対策が必要かを明らかにすると同時に、保健指導や健診の場で普遍的に利用可能な健康寿命危険度評価テーブルを作成することである。

研究方法

循環器疾患基礎調査は、その時点の循環器疾患対策の基礎資料を横断調査として提供するものであるが、高血圧などの危険因子と循環器疾患死亡の因果関係の確定のために

は追跡調査が不可欠である。われわれは、我が国で初めて、厚生省循環器疾患基礎調査の追跡調査を実施し、1980年（昭和55年）の調査対象者約1万人の死因に関する調査を1994年に実施した。また、1994年の時点で65歳以上の高齢者に対して、全国の保健所を通じて基本的日常生活動作（ADL）の調査も実施し、高齢者の活動能力という観点からの検討も行った。この調査の追跡率は91.4%、ADL調査の実施率は85%であった（NIPPON DATA80）。この成果を受けて、引き続き1990年（平成2年）度厚生省循環器疾患基礎調査の対象者約8000人の5年後の追跡調査を実施した（NIPPON DATA90）。この研究では65歳以上の生存者に対して基本的ADLに加えて、手段的ADLと主観的QOL調査を実施した。引き続き1999年から2001年にかけて、これら二つのコホートの追跡期間を5年間延長し、それぞれ19年後と10年後の生死と、65歳以上の対象者のADL、QOLの調査を行った。この調査でも対象者の95%以上の追跡が可能であった。さらに2004年にはNIPPON DATA80対象者の在籍状況（生死等）について24年目の調査が行われ、19年目の在籍者のうち99%の調査が可能であった。現状ではNIPPON DATA80に関しては既に十分な追跡人年を有しているが20～24年目の死因がまだ同定できていない。またNIPPON DATA90については追跡期間が十分ではなく（10年間）、死因、ADL等のいずれも十分な統計学的検出力を持って解析できる状況にはないと考えられた。

本研究では、NIPPON DATA80の20～24年の死因の同定、NIPPON DATA90の15年目の生死の追跡と死因の同定および65歳以上の生存者のADL、QOL調査を実施する。さらにこれらの研究成果を応用して、広く健康診査や日常診療における健康教育で利用可能な、NIPPON DATA健康寿命予測テーブルの作成を目指す。具体的には、年代別、性別に各危険因子のレベルと追跡期間中の各死因による死亡確率やADL等の低下率を算出し、健康寿命を阻害する可能性のある要因（血圧、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、尿酸、腎機能、耐糖能異常、HbA1c、運動習慣、食習慣、就業環境等）との関連を、Coxの比例ハザードモデルまたは多重ロジスティックモデルを用いて明らかにする。次にその成果を複雑な計算式でなく、誰でも利用可能なテーブル（チャート）の形に変換して、実際の保健事業の場で活用し、実践活動を踏まえて改良するという流れで研究を進めつつある。

NIPPON DATAの研究計画は、滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。また、個人情報保護のために、追跡調査データは、無名化して電子データファイル化されている。また住所、氏名などの個人情報は外部と接続のない（stand alone）データベース

に保管され、相互の接続、個人の同定は、データ管理者以外は不可能となっている。ADL、QOL の調査は、循環器疾患基礎調査対象者を最初に調査した当該保健所の職員が訪問面接調査を基本として実施しており、対象者から同意を得て面接調査・聞き取り調査を実施した。本研究における調査や解析、結果の公表は、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」、住民基本台帳法、個人情報保護法を遵守して実施しており、人口動態統計の目的外私用についても総務省の承認を得ている。

本年度は、1. NIPPON DATA90 受検者の在籍状況（生死や転出先）の 15 年目の追跡調査、2. NIPPON DATA90 を用いた危険因子と死亡の関連の検討、3. NIPPON DATA80 の 20～24 年目、NIPPON DATA90 の 11～15 年目の死因について人口動態統計の目的外利用申請の実施、4. NIPPON DATA90 受検者の ADL、QOL 調査の準備、5. 健康寿命危険度テーブルの試作、を主たる研究内容とし、分担研究者、研究協力者とともに実施した。

NIPPON DATA90 の調査対象者の継続追跡調査の実施について

早川岳人（島根大学医学部公衆衛生）

角野文彦（滋賀県長浜保健所）

岡村智教、喜多義邦、上島弘嗣（滋賀医科大学福祉保健医学講座）

「健康日本21」の基本理念として「健康寿命の延伸」があり、これは単に生死だけでなく、日常生活動作能力（ADL）や生活の質（QOL）を維持したまま長生きするということを目指している。循環器疾患基礎調査受検者の追跡調査である NIPPON DATA(the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged) は、単に死亡のみでなく、65 歳以上の対象者の日常生活動作（ADL）と生活の質（QOL）を調査している。

1990 年に循環器疾患基礎調査を受検した人達の追跡調査は NIPPON DATA90 と呼称されているが、具体的には 5 年ごとに住民基本台法に基づく住民票請求のより対象者の現在の状況（在籍、転出、死亡）を確認し、死亡者については人口動態統計の目的外利用を通じて死因の道程を行っている。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、本年度（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 月時点の数）に居住する 7,401 人であった。2005 年の 8 月末から調査を開始した。なお現在、住民基本台帳法は、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る市町村が多いが、本研究の場合、ほとんどの市町村から住民票の発行をしてもらうことができた。今年度当初、調査対象としていた市町村は 517 ヶ所であり、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 となった。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。転出者については、生存していることと現在の住所が判明しているため、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情報に関する追跡調査については、疫学研究の倫理指針に基づき、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、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、また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鑑みて、インフォームドコンセントを免除または簡略化できる事例として研究計画に対する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社会情勢にかなり配慮した記載方法をとっている（資料1）。これらの調査を通じて死亡対象者の死亡年月日と死亡時の住所が判明するため、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が必要となる。すでに厚生労働省統計情報部を通じて総務省に指定統計の利用申請を実施しており（資料2）、現在、担当官と申請書式の修正等について最終的な連絡を取り合っている状況である。

NIPPON DATA90 では、2000 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）の調査を実施し、対象者の 90%の調査を実施した。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）に対して基本的 ADL に加えて手段的 ADL と主観的 QOL の調査を実施し、対象者の 95%以上の追跡が可能であった。本研究では 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前回と同じ内容の ADL、QOL 等の調査を行う。すでに全国保健所長会で調査への協力を依頼しており（資料3参照）、次年度に全国的な調査を実施する予定である。

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 リスクチャートの作成を目指している。既に死亡についてのリスクチャートは、過去の NIPPON DATA 研究を通じてある程度現場で利用可能なものが完成しているが、ADL や QOL については、NIPPON DATA80 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、それは本研究の最終的な目標でもある。

資料 1：住民票請求書式（初回用）

平成 17 年 ○月 ○日

市区町村長殿

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“厚生の指標”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。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：

資料 2：人口動態統計目的外利用申請（「別紙分」）

指定統計調査調査票使用申請書

1. 指定統計調査の名称

人口動態調査（指定統計第 5 号を作成するための調査）

2. 調査票の使用目的

平成 17 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 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：滋賀医科大学教授 上島弘嗣）の一環として、「昭和 55 年循環器疾患基礎調査及び同年国民栄養調査食生活状況調査」ならびに「平成 2 年循環器疾患基礎調査及び同年国民栄養調査食生活状況調査」と人口動態調査をリンクさせ、生死の追跡及び死亡者の死因の同定を行い、循環器疾患、悪性新生物、糖尿病、肝疾患、腎疾患等の死亡の原因や日常生活動作、食生活の状況を前向きに把握することにより、国民の保健衛生に幅広く活用可能な情報が得られ、医学的根拠に基づいた政策決定にも貴重な統計資料を作成する。

3. 調査票の使用者の範囲

CD-R 使用者は、滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門 助教授 岡村智教とする。

4. 使用する調査票の名称及び範囲

- (1) 名 称 人口動態調査死亡票（CD-R 転写分）
- (2) 年 次 平成 12 年 1 月～平成 17 年 12 月分
- (3) 地 域 全国
- (4) 属性的範囲 日本における日本人
- (5) 死因の範囲 ICD10 の死因簡単分類に基づく全死因とする（別添資料 1）。

5. 使用する調査事項

- (1) 死亡した人の住所（*市区町村符号）
- (2) 男女別
- (3) 生年月日
- (4) 死亡したとき（年月日まで）
- (5) 死亡の原因（*原死因符号）

*は、厚生労働省でコード化したもの

6. 使用方法

(1) 人口動態統計原データの使用方法

厚生労働省大臣官房統計情報部において、原データから本申請データ転写分 CD-R（コピーCD-R）を作成する。

(2) コピーCD-R の使用方法

前記 3 の調査票の使用者が、滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門内で「昭和 55 年循環器疾患基礎調査及び同年国民栄養調査食生活状況調査」ならびに「平成 2 年循環器疾患基礎調査及び同年国民栄養調査食生活状況調査」協力者の生年月日、性別、市区町村と、別途追跡調査を実施して判明した平成 12 年～平成 17 年の死亡者の死亡年月日、死亡地を用いて原データから作成したコピーCD-R と照合し、当該死亡者の死因を同定する。集計は別表 2 のとおり行う。

(3) 死亡情報を付加したデータの保存方法

コピーCD-R から得られた死亡情報は、滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学分野内に設置され 10（3）の保管責任者が管理するコンピュータ内のデータベースに連結可能匿名化したうえで保存される。

なお、死亡情報を含むデータベースは氏名、住所、生年月日等の個人情報を分離し、任意の連結可能な ID を用いて管理する。

7. 使用期間

- (1) 原データの使用期間は、告示の日からコピーCD-R を作成するのに必要な期間とする。
- (2) コピーCD-R の使用期間は、原データの使用期間終了後 5 ヶ月間とする。

8. 使用場所

(1) 原データの使用場所

厚生労働省大臣官房統計情報部管理企画課電子計算機室内

(2) コピーCD-Rの使用場所

滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門内

9. 結果の公表方法及び公表時期

解析終了後、「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命 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」班、日本公衆衛生学会などにおいて平成 18 年 10 月以降に発表し、同研究班報告書および学会機関誌に掲載する。ただし、個人の特定が可能となるような属性については秘匿の処置を講ずる。

10. コピーCD-R、死因が付加されたデータの使用後の処置

1) コピーCD-R

(1) 保管場所 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門内の施錠可能なキャビネット内

(2) 保管期間 使用期間終了後直ちに保管期間終了後の処置を行う。

(3) 保管責任者 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

(4) 保管期間終了後の処置

コピーCD-R および中間磁気記憶媒体はただちに消去・破砕する。
また、中間書類は直ちに破砕・焼却する。

2) 死因が付加されたデータ

(1) 保管場所 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門内のコンピュータ。
データの取り扱いにあたっては、氏名、生年月日、住所等の個人情報と個人情報を取り除いたデータとに分離し、連結可能な任意の ID で管理する。

死因情報は、匿名化情報が保存されたデータベースに保存し、当該データを使用する者は予め登録された使用者のみが利用可能となるようコンピュータを ID およびパスワードで管理する。

(2) 保管期間 研究が終了するまでの期間とする。

(3) 保管責任者 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

(4) 保管期間終了後の処置

研究終了後すみやかにデータの消去、もしくは媒体の破棄を行う。

なお、記憶媒体の破棄の方法は以下の通りである。

PC の破棄はハードディスクのデータの消去および Null データによる 2 度書きを行う。また、CD-R、MO、DVD、フロッピーディスク、磁気テープ等の磁気媒体についてはデータの消去後破砕する。

11. その他必要な事項

(1) 連絡先

担当者	大原 操，岡村智教
所属	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学
住所	滋賀県大津市瀬田月輪町
電話	077－548－2191

(2) コピーCD-R の仕様

コード種別	SJIS コード
記憶容量	700MB
記録形式	CSV 形式

12. 添付

別表 1：長寿科学総合研究事業研究者名簿

別表 2：集計内容

図 1 本研究の概要及び研究の流れ

(添付書類および図表は本報告書では省略)

資料 3 : 保健所長会での説明文書

全国保健所長会 資料

厚生労働科学研究費補助金「健康寿命および ADL, QOL 低下に影響
を与える要因の分析と健康寿命危険度評価テーブル作成に関する研究
: NIPPON DATA80・90 の 19 年、10 年の追跡調査より」

主任研究者 上島 弘嗣

(背景)

この度、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「NIPPON DATA90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命および ADL, QOL 低下に影響を与える要因の分析と NIPPON DATA80 の 19 年追跡調査成績の分析」の研究助成を厚生労働省に申請しております。

この研究は、1990 年(平成 2 年)循環器疾患基礎調査受診者のうち、1995 年(5 年後)及び 2000 年(10 年後)の追跡において在籍が確認された受診者を対象に、15 年後の在籍状況の確認調査を実施する計画です。また同時に日常生活動作(ADL)・生活の質(QOL)に関する調査の実施を予定しております。

ADL、QOL の調査は、この在籍調査の結果を踏まえて、現在も「平成 2 年の調査時と同一の地区に居住している」ことが明らかになった対象者のうち、現在 65 歳以上の方に対して実施することを予定しております。この度、対象者の居住市町村を管轄しておられる保健所の先生方に、是非、この ADL・QOL 調査をお願いしたいと考えております。

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

(ADL・QOL 調査の目的と意義)

- ・循環器疾患基礎調査対象者は、全国から無作為に抽出した集団であり国民全体の代表集団とみなせる。
- ・今後ますます高齢化を迎える本邦において、地域に生活している 65 歳以上の方の ADL、QOL の現状を明らかにする。
- ・1995 年および 2000 年の ADL 調査で要介護だった方の、その後の変化をみる。また自立

していた方のその後の変化をみる。これにより地域における要介護者の発生率や自立状態への回復率が明らかになる。

(調査内容)

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

- 中略 -

(お願いしたいこと)

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

(保健所に調査をお願いする理由)

ご存知の通り厚生労働省の循環器疾患基礎調査は、国が無作為に抽出した数百の地区を対象として 10 年に 1 度実施されており、調査は当該地区を管轄する保健所が担当しておられます。そのため実際の面接調査は、原調査を担当された保健所で行っていただくのが住民の方々の理解を得られやすいと考えております。また地域に密着しかつ公衆衛生の専門性も高いという保健所の独自性が、本研究の実施に不可欠であると考えております。実際に前回（1995 年）の ADL、QOL の調査時にも、延べ 227 の保健所に調査のお願いをし、206 の保健所（政令市で保健センター等に移行した保健所を含む）から調査協力を頂きました。

(予測される業務量)

保健師等の専門職の方に、調査対象者に対する連絡と調査の実施をお願いしたいと思います。保健所によって対象者の人数が異なっている場合や、保健所の再編等で管轄範囲が広がっている場合など、ご負担をおかけすることもあるかと思いますが、基本的には数人～十数人の人に A4 で 1 枚程度の問診調査の実施をお願いいたします。そうかよろしくご配慮のほど申しあげます。なお、本調査にかかる費用は、謝金、賃金、消耗品等でお支

払いすることが可能です。

(その他)

この調査は強制ではありませんので、対象者が拒否された場合は調査を実施する必要はありません。今回の調査対象者は 5 年前に調査に協力していただいた人です。本人が拒否されない限り、本調査に関して倫理的な問題はありません。この調査は、滋賀医科大学の倫理委員会でも承諾を受けていることを申し添えておきます。

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

NIPPON DATA80に基づく健康度評価チャートの作成とそのシステム化

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
滋賀医科大学福祉保健医学	上島弘嗣

【要旨】

日本を代表する集団の 19 年に及ぶ死亡追跡調査成績（NIPPON DATA80）に基づいて、冠動脈疾患死亡および脳卒中死亡の健康度評価チャートを作成すると共に、その評価チャートを PC 上へ展開するためのシステム化を試みた。評価チャートは、性別に年齢、喫煙習慣、血圧、耐糖能異常の有無、血清総コレステロール値、心電図所見等の個人が持っている要因の各レベルに応じて、10 年以内の死亡確率が色づけ表示されるものであるが、自らの健康度を見た目で容易に把握することができるという特色がある。この特徴を生かし、マンツーマンの保健指導の場へ適用するために、評価チャートの PC 上へのシステム化を図った。PC 上でのビジュアル化は、個人の生活習慣の改善に向けての動機付けにインパクトのある道具立てとなり、広く国民の健康増進に役立つものと期待できる。

【はじめに】

ある特定の疾患に関わる因子、いわゆる危険因子、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そのものを定量的に示すことができるならば、日常生活習慣の変容に向けて個人への動機付けツールとしてその有用性が高い。個人に行動変容を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その個人がもつ個別リスクを明示することの方がインパクトは大きいと思われるからである。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 年間に及ぶ死亡追跡調査が実施された。この追跡調査は NIPPON DATA80 と呼ばれている^{2, 3}。日本の代表集団約 10,000 人を対象とするこの NIPPON DATA80 は、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いる調査であり、日本独自の健康度評価チャートを作成するに適した成績である。

本分担研究の目的は二つある。一つは、実際の現場に提供することを意識して、危険因子である血圧及び総コレステロールの広い範囲のレベルに対応できるようにすると共に、本チャートの基盤となっている 1980 年循環器疾患基礎調査時の測定法から現代測定法に変換したレベルに応じたチャートを作成することである。二つ目は、個人に行動変容を求めようとする保健指導の場面を意識して、本チャートを PC 上に載せビジュアル化を目指すことである。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個別リスクの変化

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指導効果の実は高まると思われる。

本年度では、一つ目の目的に応じて冠動脈疾患死亡および脳卒中死亡の健康度評価チャートを作成した。更に、二つ目の目的であるPC上へのシステム化を目指し、その試作版を作成した。

【資料と方法】

本報告は、NIPPON DATA80に基づいている。NIPPON DATA80に関して詳しい記述が既になされている^{2, 3}。簡単に記せば、NIPPON DATA80は、1980年の循環器基礎調査対象者を1999年まで追跡した死亡追跡調査成績である。本分担研究では、そのうち生死が判明できた9,638人のうち、1980年のベースライン調査時点で既に冠動脈心疾患あるいは脳卒中の既往歴を有した257を除き、更に本分担研究が必要とするベースライン調査時点の測定項目に不明があった28名を除外した、男性4,098人（平均年齢 50.3 ± 13.1 歳）、女性5,255人（平均年齢 50.8 ± 13.3 歳）が本解析対象者である。

評価チャートの作成方法の詳述は既に報告している⁴。簡単に記せば、死亡とベースライン時点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年以内の死亡率を計算し、その計算された死亡率の高低レベルに応じて適当に分割して色づけしリスク評価チャートを作成するという方法である。

本研究が依存する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。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となる。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⁵。

健康度評価チャートをPC上に載せシステム化を目指す二つ目の目的に対しては、ボーランド社のDelphi 2005によるラインタイムバージョンを作成し、保健健康指導の現場で、Windows上にそのまま載せ使用できるようなソフトウェアとして試作した。現在までに試作した対象疾患は、全死亡、冠動脈疾患、脳卒中疾患の三つの評価チャートである⁶。

【結果】

解析対象者のベースライン時の背景要因を表1に示している。20年間の追跡期間で観測された脳卒中死亡率は、男性千人年対2.34、女性1.63、冠動脈疾患死亡率は、千人年対で男性0.97、女性0.71であった。この死亡率を性・年齢別にプロットすると、脳卒中では30歳代の千人年対0.1近辺から70歳代台の15前後、冠動脈疾患では30歳代台のほとんどゼロから

70 歳台の 5 前後と男女とも年齢の 2 次関数的な上昇が認められる（図 1）。

考慮された要因は、ベースライン時の年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖区分、喫煙区分であり、Cox 比例ハザードモデルに基づいたそれらの回帰係数および対象集団での各要因の平均値に対応する 10 年目における生存率をそれぞれ性・疾患別に表 2 に示している。これらの回帰係数と 10 年目における生存率を使って、年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、随時血糖区分、喫煙区分、のあらゆる組み合わせで 10 年以内の死亡率を計算し、その計算された死亡率を適当に分割して色づけし評価チャートを作成した。図 2 に男性の冠動脈疾患死亡危険度評価チャート、図 3 に女性の冠動脈疾患死亡危険度評価チャート、図 4 に男性の脳卒中死亡危険度評価チャート、図 5 に女性の脳卒中死亡危険度評価チャートを示している。例えば、図 2 は、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て 10 年以内の冠動脈疾患死亡 % が見ただけで把握でき個人のリスクを知る上で容易なチャートとなっている。

試作したソフトウェアで表示される評価チャートを、全死亡は図 6、脳卒中は図 7、冠動脈疾患死亡は図 8 に示している。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。従って、各自のリスクの位置が見ただけ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、6 区分のカットポイントは年齢階級毎の $1/6$ タイル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 % の絶対値のみならず、その年齢階級の 50 % タイル値を基準とした相対危険度も表示できる。

更に、本システムは、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エグゼファイルが組み込まれているので、Windows OS 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。

【考察】

健康度評価チャートを実際の保健指導の場で適用するには、PC 上での視覚的な表示が必要であり、そのために、本年度の分担研究では、マンツーマンの保健指導に供するシステム化を試作した。生活習慣の改善や予防対策を講ずるという個人への動機付けに、視覚に訴えるという意味においてもこの健康度評価チャートシステムはインパクトのある道具立てとなるものと思われる。

しかしながら、このシステムは今のところある一時点の要因に対する死亡確率の表示のみにとどまっており、更に強力なシステム化のためには、時系列的な要因の改善に対応する死亡確率の変化を如何に表示するかという課題が残されている。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、当然ながら、死

亡確率は変化するが、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、その加齢に伴う死亡確率は増加する。この年齢の増加を加味した上での死亡確率の変化をどのように算出しどのように表示するかという点である。これは、生活習慣の改善効果の視覚化となり更にシステムの強力化への繋がっていく。加齢を調整した改善効果の表示、これが次なる課題である。

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) 笠置文善、児玉和紀、早川岳人、岡山 明、上島弘嗣、NIPPON DATA 研究班. 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心疾患. 日本循環器病予防学会誌, 2005; 40: 22-27.
- 5) 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.
- 6) 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

Table 1. Characteristics of study subjects

	Men	Women
Number of subjects	4098	5255
Number of deaths from stroke	162	150
Number of deaths from coronary heart disease	67	65
Age (yr)	50.3±13.1	50.8±13.3
Systolic blood pressure (mmHg)	138.4±20.8	133.9±21.4
Total cholesterol (mg/dl)	186.1±32.7	190.8±34.1
Casual serum glucose (mg/dl)*	101.0±32.4	99.6±28.7
% of those having glucose ≥200 mg/dl	1.61	1.16
Smoker (%)	63.3	8.8

*：ヘキソキナーゼ法に換算された血糖値

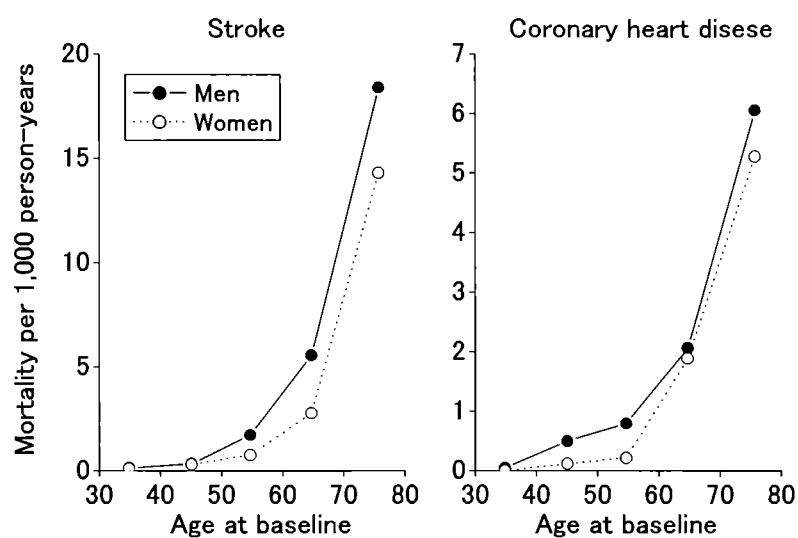


Fig 1. Mortality per 1,000 person-years by sex and age

Table 2. Cox regression coefficients for stroke and coronary heart disease death

Risk factors	Unit	Stroke		Coronary heart disease	
		Men	Women	Men	Women
Age	1 yrs	0.1302	0.1300	0.1037	0.1480
Systolic blood pressure	1 mmHg	0.0154	0.0159	0.0133	0.0045
Total cholesterol	1 mg/dl	-0.0030	-0.0017	0.0121	0.0034
Casual serum glucose ≥ 200 mg/dl*	Yes/No	0.5971	1.1522	1.2249	1.5109
Cigarette habits	Yes/No	0.3773	0.3390	0.3647	0.7472
Survival rate at 10 years for those having mean values of risk factors		0.9967	0.9972	0.9975	0.9992

* : ヘキソキナーゼ法に換算された血糖値

冠動脈疾患死亡危険度評価チャート
男性における10年以内の死亡率

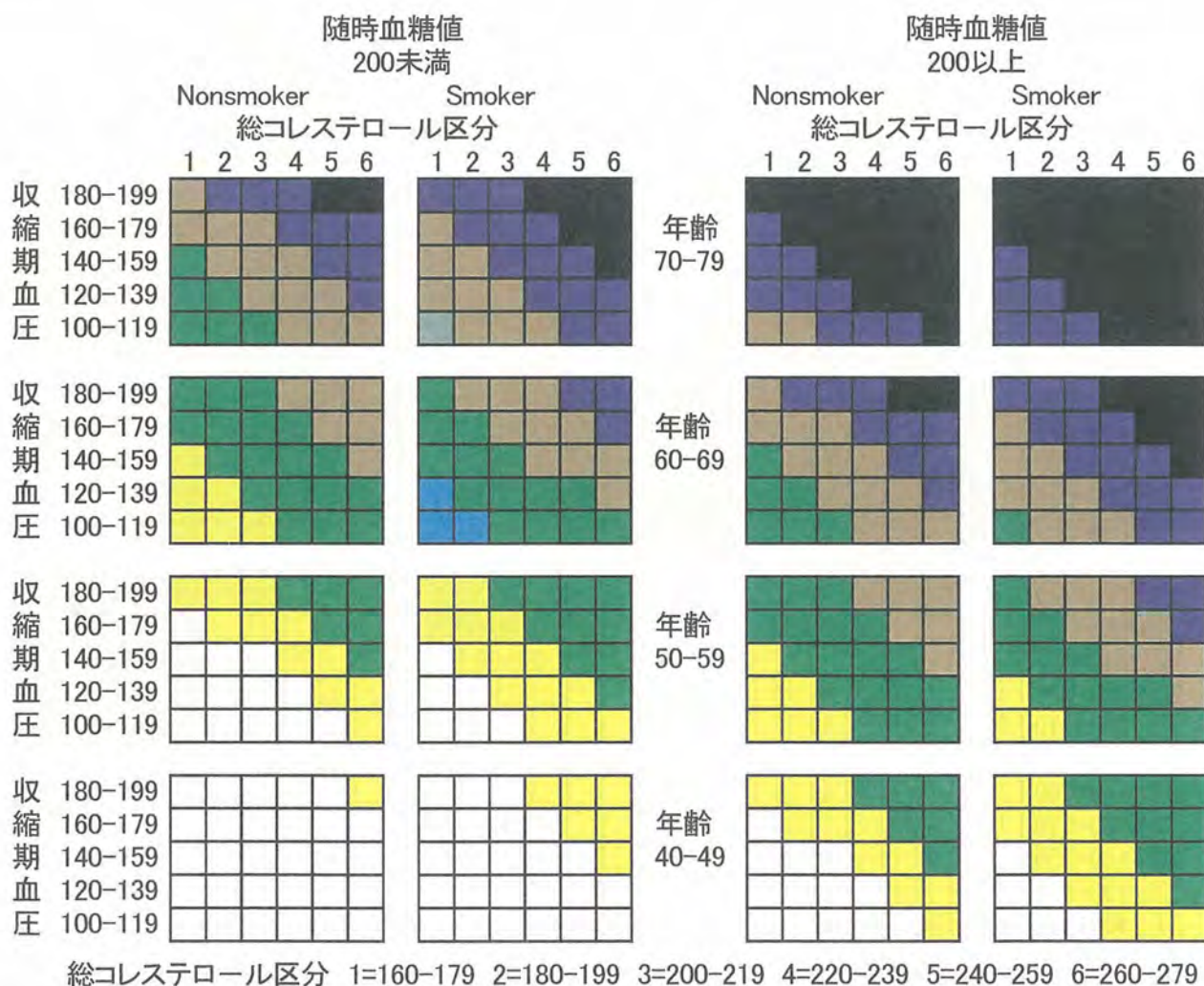
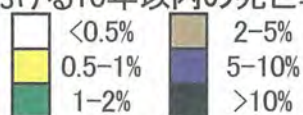


図2. 男性における冠動脈疾患死亡危険度評価チャート

冠動脈疾患死亡危険度評価チャート
女性における10年以内の死亡率

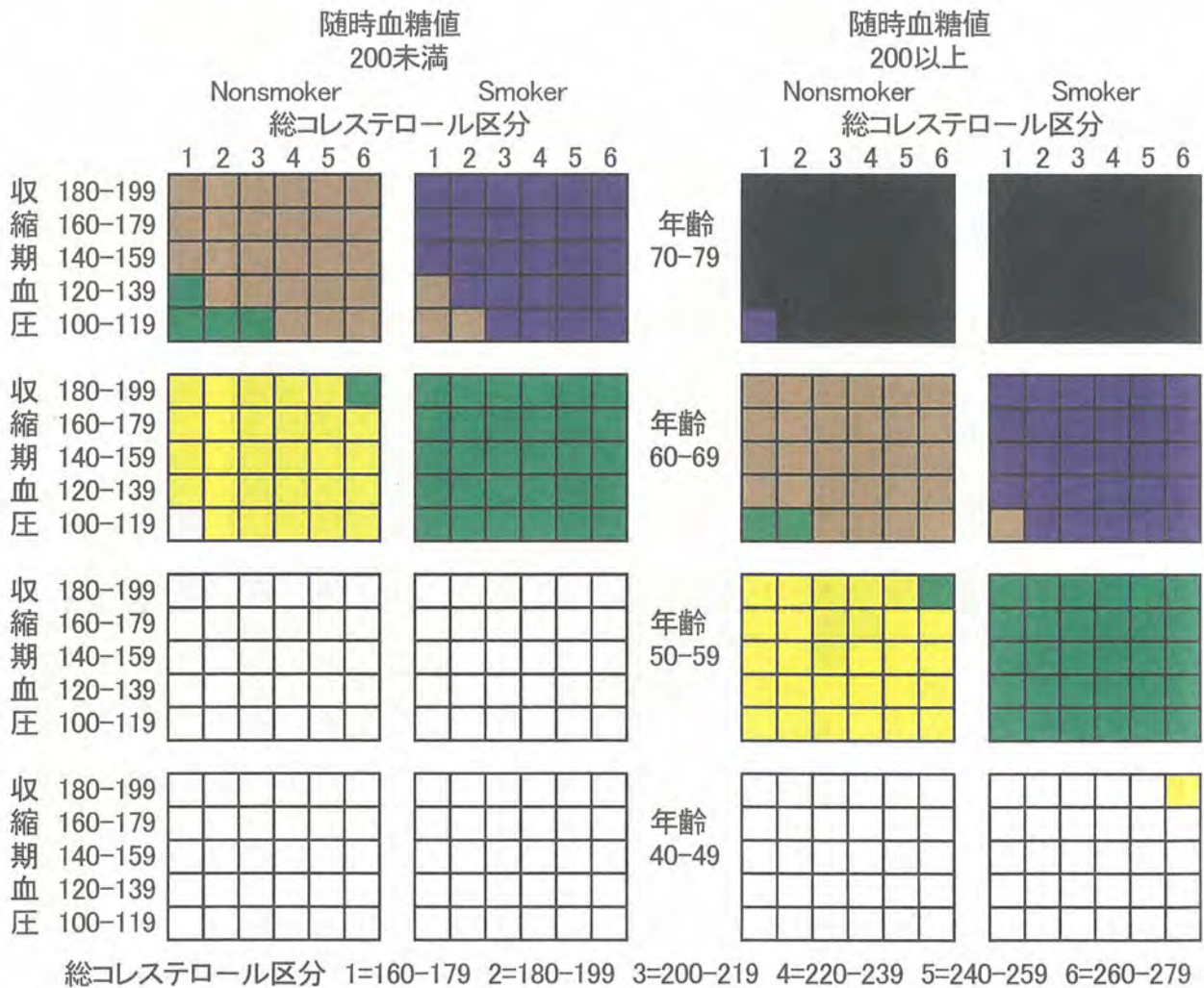
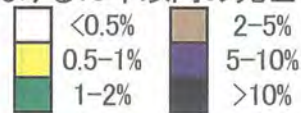


図3. 女性における冠動脈疾患死亡危険度評価チャート

脳卒中死亡危険度評価チャート
男性における10年以内の死亡率

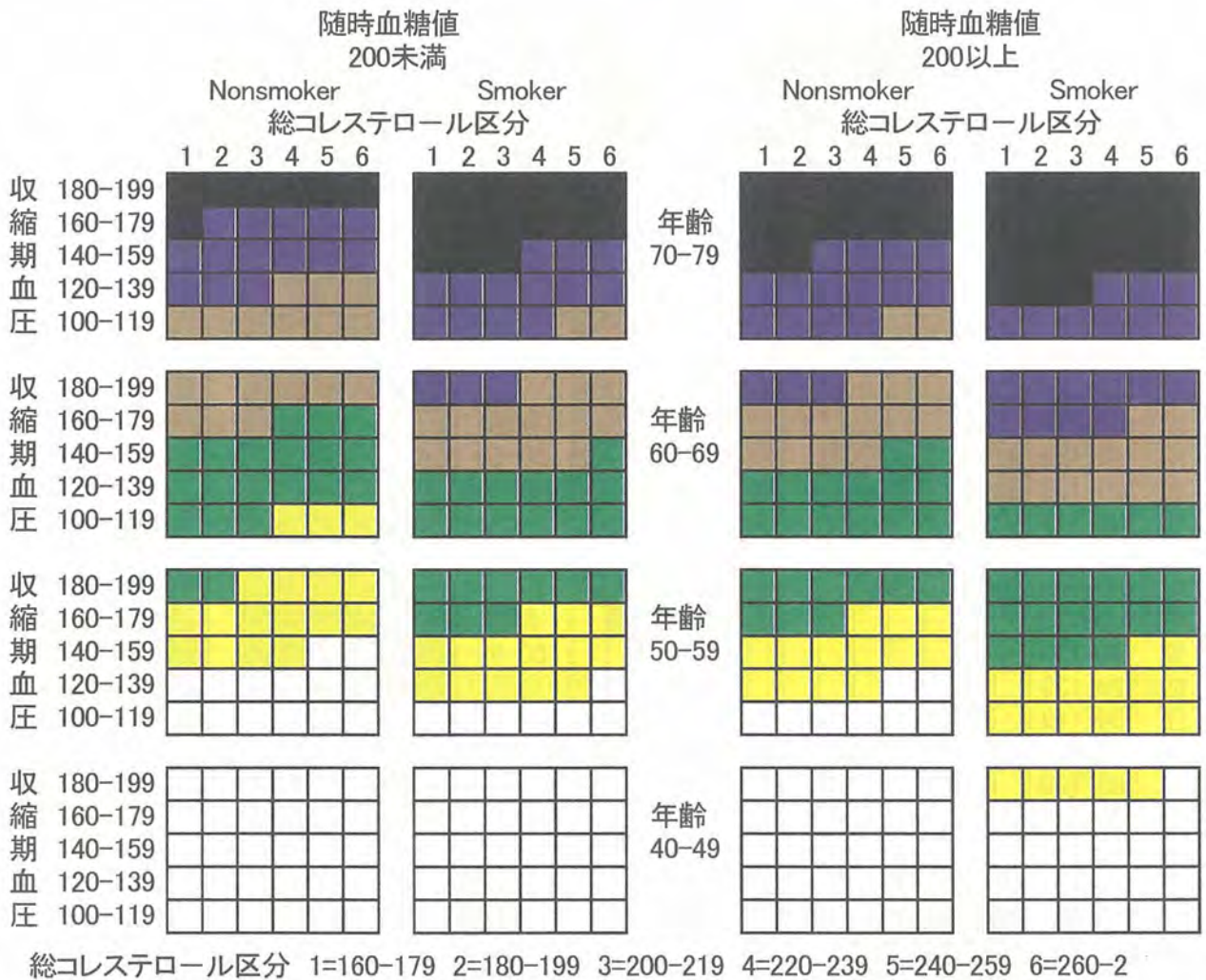
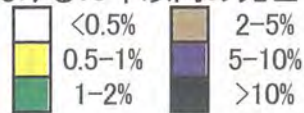


図4. 男性における脳卒中死亡危険度評価チャート

脳卒中死亡危険度評価チャート
女性における10年以内の死亡率

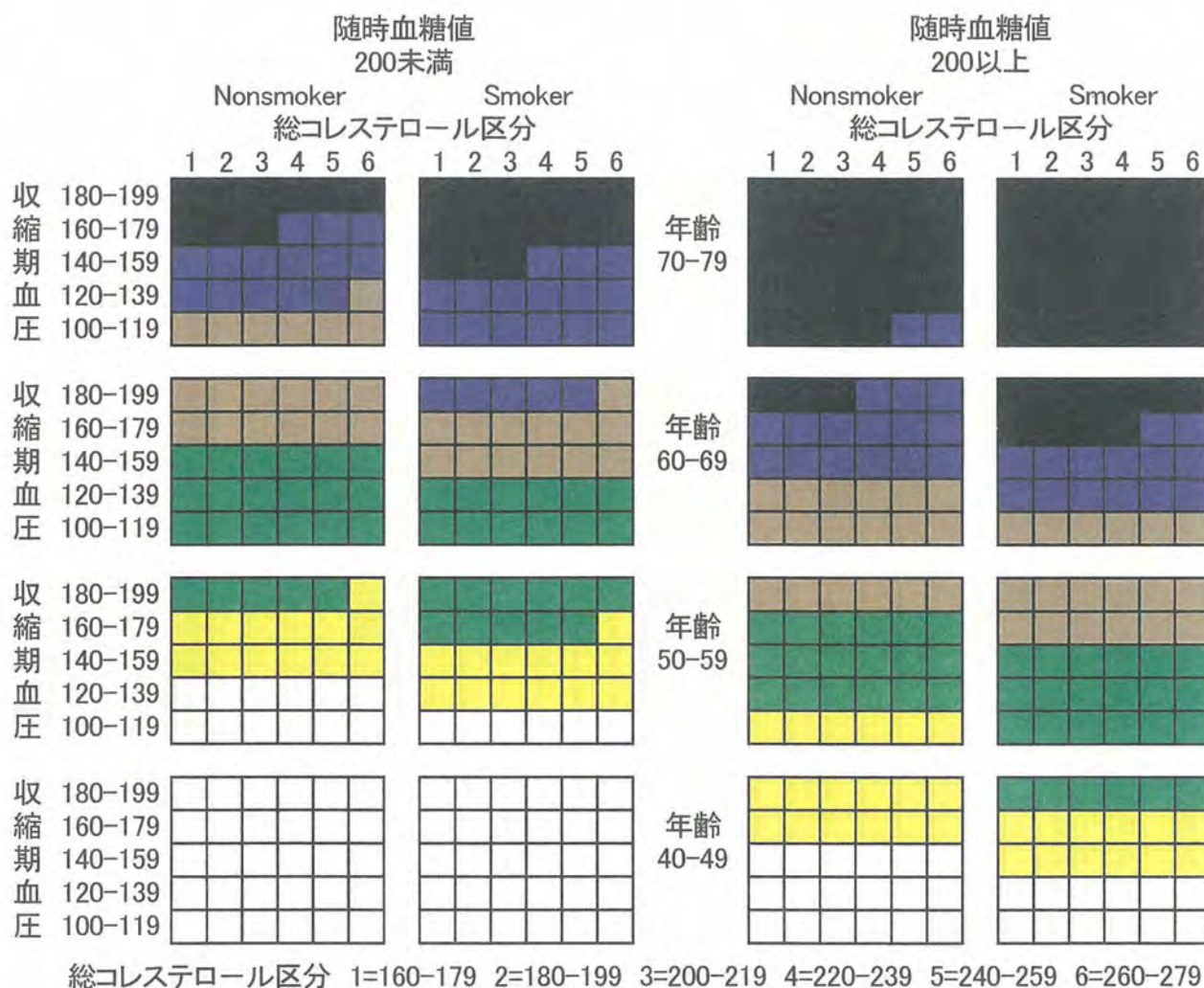
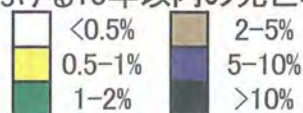


図5. 女性における脳卒中死亡危険度評価チャート

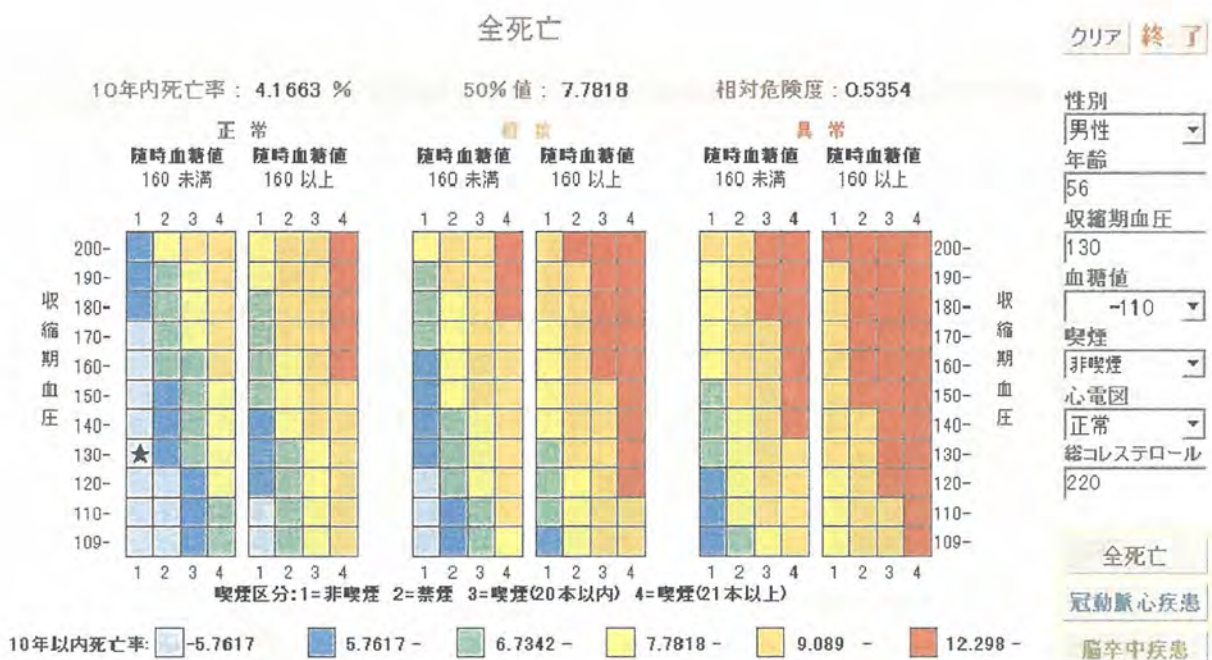


図 6. PC 上で表示される全死亡の評価チャート

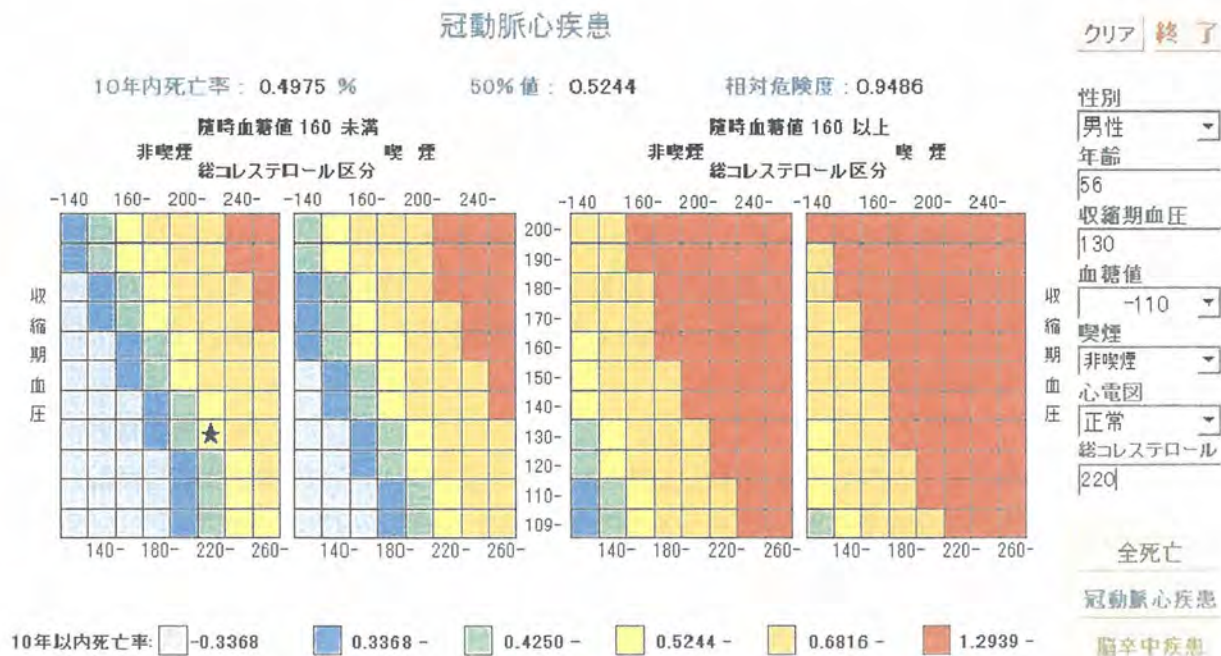


図 7. PC 上で表示される冠動脈心疾患の評価チャート

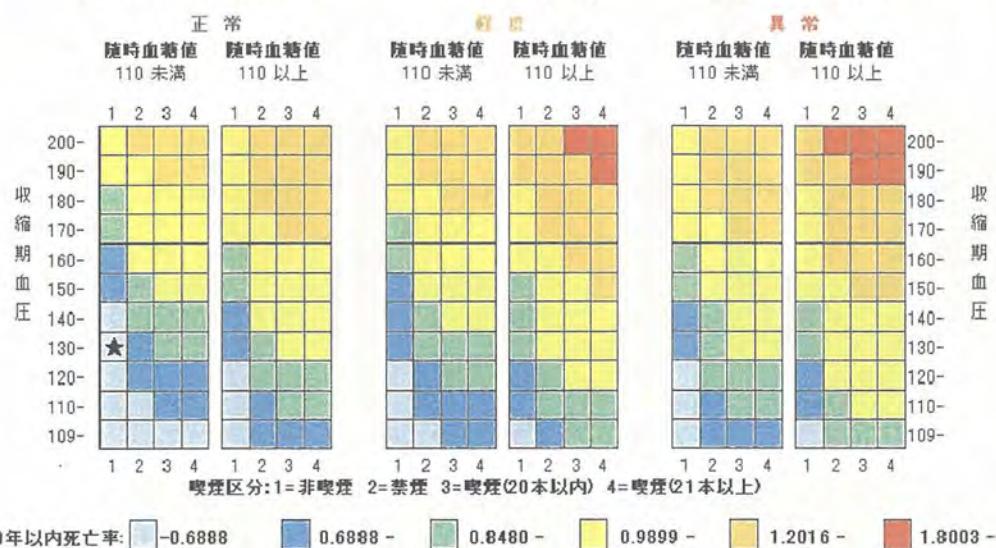
脳卒中疾患

クリア 終了

10年内死亡率: 0.4382 %

50%値: 0.9900

相対危険度: 0.4426



性別

男性

年齢

56

収縮期血圧

130

血糖値

-110

喫煙

非喫煙

心電図

正常

総コレステロール

220

全死亡

冠動脈心疾患

脳卒中疾患

図 8. PC 上で表示される脳卒中の評価チャート

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。

血圧の脳卒中などに及ぼす健康影響(NIPPON DATA80)

NIPPON DATA80 Research Group : J. Human Hypertens. 17:851-857, 2003

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。

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.

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：Body Mass Index(BMI) と脳卒中死亡の関係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。コックスの比例ハザードモデルを用いて、BMI の全脳卒中、脳梗塞、脳出血死亡のハザード比と 95%信頼区間を求めた。

結果：脳梗塞死亡でU字型の関連が見られた。最も高い BMI カテゴリ($\geq 30\text{kg/m}^2$)で、統計学的に有意に高いハザード比(ハザード比 2.46, 95%信頼区間 1.01-5.99)が観察された。低い BMI のハザード比の上昇は男に限ってみられた。これらの関係は追跡最初の 2 年を除いた解析でも大きな違いはなかった。

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。

【はじめに】

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。Stroke Council of the American Heart Association のガイドラインの中では、肥満は“less well documented or potentially modifiable risk factors”に分類されている¹⁾。いくつかの先行研究では特に脳梗塞において²⁻⁸⁾、肥満と脳卒中の関連は正であると認めているが、U字型を示すとの報告もある^{9,10)}。

わが国において脳卒中の年齢調整死亡率は年々減少しているものの、今日でも主な死亡原因疾患の一つであり、寝たきりの原因の第1位である。さらに今後高齢化が加速すれば、脳卒中の問題は量、質ともに大きくなると考えられる。

大規模な疫学研究は、欧米で行われていることが多いが、欧米の肥満の基準とアジア地域の肥満の基準は異なっている^{11,12)}。さらに、長期の追跡研究においてアジアの集団を対象に実施されているものはたいへん少ない。アジア地域の成人男女において、

BMI の平均値は欧米の BMI と比較して低い¹¹⁾が、アジアの民族は欧米の同じ値の BMI の人より、脂肪の割合が高いことが知られている¹³⁾。

わが国において BMI の平均値は年々上昇しており、特に男性と 50 歳以上の女性にその傾向が著しい^{14,15)}。このように、肥満の及ぼす影響は欧米諸国のみの問題ではなく、わが国を含むアジアの諸国においても同様に深刻である。

本研究では、BMI と脳卒中（全脳卒中、脳梗塞、脳出血）死亡の関係を明らかにするために、日本を代表する集団である NIPPON DATA80 の 19 年間の追跡結果に基づいて解析をおこなった。

【方法】

対象集団

本コホート調査の対象者は、1980 年の循環器疾患基礎調査¹⁶⁾を受けたもので、日本全国から層化無作為抽出された 300 地区に居住する 30 歳以上の男女 10546 人（男 4640 人、女 5906 人）を 19 年間追跡した（NIPPON DATA80）。該当地域に居住する 30 歳以上の男女は 13771 人であり、参加率は 76.6%であった。10546 人のうち、追跡できなかった者、脳卒中の既往があった者、欠損データがあった者を除いた合計 9526 人（男 4171 人、女 5355 人）を解析対象とした。

ベースライン調査

1980 年の循環器疾患基礎調査は詳しくは文献¹⁶⁻¹⁹⁾に記載されているが、対象地区を管轄する保健所長が班長となり医師、臨床検査技師又は衛生検査技師、保健師及び事務担当者等の調査員によって編成された。身長・体重、および血圧は国民栄養調査の手技により²⁰⁾、身長は裸足にて単位を cm として小数点以下 1 位まで測定し、体重は裸体に近い状態で小数点以下 1 位まで測定した。衣服を着たまま測定した場合はあらかじめ家庭で測定した衣服の重さを差し引いた。血圧測定は訓練された保健婦が標準水銀血圧計を用いて行い 5 分安静の後、椅座位にて右腕の上腕部で測定した。採血時間は規定しなかった。血液化学検査は、総コレステロール値はリーバーマン・バーチャッド直接法で血糖値はネオカプロン銅法を用い、測定はテクニコン SMA12/60 で実施した。

ベースラインにおける高血圧、循環器疾患の既往歴、喫煙や飲酒習慣の情報は、調査票を用いて集収した。調査票で、高血圧既往ありは、高血圧薬の服用の有無を問い、喫煙習慣は、「以前からほとんどすわない」「今すっている」「今はやめているが以前すった」のいずれかを選び、飲酒習慣は「以前からほとんど飲まない」「毎日飲む」「ときどき飲む」「今はやめているが以前飲んだ」のいずれかを選択させた。

追跡調査

1980 年の循環器疾患基礎調査受検者について調査を担当した 300 地区の保健所の協力により、生死と現住所を明らかにした。死亡例は総務省の許可を得て人口動態データベースと照合し、1994 年までは ICD9、1995 年以降は ICD10 の分類による死因分類を得た。1994 年までは ICD9 の簡単分類に従い、脳血管疾患（全脳卒中）(58-60)、脳出血(58)、脳梗塞(59)、その他の脳血管疾患(60)に分類した。1995 年以降は ICD10 の分類に従い、脳血管疾患（全脳卒中）(I60-I69)、脳出血(I61, I69.1)、脳梗塞(I63, I69.3)、その他の脳血管疾患（I60-I69 の残り）に分類した。

本研究は、主任研究者の所属する滋賀医科大学の倫理審査委員会にて承認されている。

統計解析

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、Cox Proportional hazard regression model 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¹¹⁾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。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。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。すべての解析は SAS version 8.02 for Windows 統計ソフトを用いた。

【結果】

対象者の開始時調査(1980 年)時点の BMI 平均(±標準偏差)は、22.7(±3.2) kg/m^2 で、男は 22.5(±3.2) kg/m^2 、女は 22.9(±3.4) kg/m^2 であった。表 1 に性別・BMI カテゴリ別にみた開始時調査における年齢、収縮期および拡張期血圧、総コレステロール値、血糖値(平均値±標準偏差)、高血圧治療率、喫煙・飲酒習慣(割合)を示した。収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール値、そして高血圧治療率は男女ともに高い BMI カテゴリで高い傾向を示した。その反対に、喫煙ありの割合は低い BMI で高い傾向を示した。

集団の総観察人年は、164457 人年で平均の追跡期間は 17.3 年であった。追跡期間中 319 人の全脳卒中死亡が観察された。そのうち 182 人は脳梗塞、70 人は脳出血で 67 人はその他の脳卒中(くも膜下出血およびその他の脳卒中)であった。表 2 に、BMI カテゴリ別の粗死亡率(/1000 人年)を示した。

BMI カテゴリ別にみた全脳卒中、脳梗塞、脳出血死亡のハザード比と 95%信頼区間を表 3 に示した。U 字型の関連が BMI と脳梗塞死亡で観察された。男女別の解析では、それぞれ最も高い BMI カテゴリ ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) で、統計学的に有意差は認められなかったが最も高いハザード比を示した。男女合わせた解析ではハザード比の上昇に統計学的有意差が認められた。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。

【考察】

本研究では、BMI と脳梗塞死亡ではハザード比が U 字の関連で、低い部分の BMI については男にだけ限られて上昇が観察された。また、この傾向は追跡開始最初の 2 年間を除いた解析でも変わらなかった。

本研究の長所は (1) 無作為抽出による、日本国民を代表するサンプルを解析対象としている (2) 高い参加率である (3) 身長・体重、血圧、血液化学検査が質問紙ではなく直接対象者から測定された (4) 長期間の追跡 (19 年間) があげられる。いくつかの疫学研究では、地域や対象者を限定したものであって、無作為抽出による日本を代表する集団での追跡研究はない。また、大規模疫学研究の多くは、身体所見 (身長・体重、血圧) や血液検査データを問診や調査票などの自己申告で収集しているのに対して、本研究では管轄する保健所スタッフが直接、全員に対して測定を行った。

わが国では老人保健法が 1982 年に成立し、その後、保健事業で健康診査をはじめ、大きな介入がなされたが、本研究の開始時である 1980 年はその影響をまだ受けていない状態であった。

いくつかの追跡研究は脳卒中、特に脳梗塞では BMI が高くなるとリスクが高くなると報告している²⁴⁾。また、研究は腹部の肥満が全身の肥満よりリスクの上昇と関連する²¹⁾としているものもある。肥満は高血圧²²⁾、糖尿病²³⁾、高コレステロール血症^{24,25)}と強く関連していることが知られており、メタボリックシンドロームが脳梗塞のリスクになっているということも確立している。しかし、HDL コレステロール値や中性脂肪、HOMA index などメタボリックシンドロームの鍵となる因子を測定していないためこれ以上の評価が困難で今後の課題と考える。

男の低い BMI レベルで高いハザード比が観察された理由のひとつとして致死率が考えられる。本研究ではエンドポイントが死亡のみを扱っているため、死亡以外の転帰をとったものの影響が含まれない。清原ら²⁶⁾は 30 日以内の脳梗塞致死率は久山町の研究で 9.0%としており、低 BMI が脳卒中発症後死亡に対して統計学的有意なリス

クであると報告している。

観察研究で体重と死亡率を観察する際、いくつかの方法論的な問題がある。一つはもともと疾患があるために体重が減少しているということと（因果の逆転）と、喫煙による交絡、それから高血圧、高コレステロール血症、高血糖などといった Biological consequence によって本来の結果が薄められてしまうということである²⁷⁾。

脳梗塞死亡のハザード比に関して男でU字が観察されたが、女では観察されなかった。BMI の平均は女では年齢が高くなるにつれて高くなる傾向があったのに対し、男では、BMI の平均は40代、50代で高くなり、その後年齢が高くなるに従って低くなるので、年齢の影響がモデルで調整しても完全に取り除けないのではないかと推測される。このように因果の逆転と、交絡の影響をコホート研究から完全に調整することは難しい。従って、低BMIと死亡のリスクを評価、考察する際は十分な注意が必要である。

本研究の欠点は、脳卒中死亡とBMIの関係を観察する上で統計学的に有意な関係を示すには、特にBMI \geq 30kg/m²の集団においてサンプル数が少ないことがあげられる。しかし、日本における肥満者（BMI \geq 30kg/m²）の割合はたいへん低く、対象集団中男で0.9%、女で3.0%であった。もう一つは、エンドポイントとして死亡を確定するために人口動態統計テープに基づいてそれを行ったため（死亡個票は医師の診断）、死亡原因について misclassification が含まれる可能性を否定できない。しかし、1980年代からわが国にはCTスキャンが急速に普及²⁸⁾したため、脳卒中の型の診断に関しても正確であると考えられる。

結論として、U字の関連がBMIと脳梗塞死亡の間に観察された。低い部分のBMIのハザード比上昇については、男のみに限られた。

表1. 性別・BMIカテゴリ別にみたベースライン調査の年齢、血圧、総コレステロール、血糖値(平均値±標準偏差)、高血圧治療率と生活習慣(%)

Body mass index (BMI)	<18.5kg/m ²	18.5-22.9kg/m ²	23.0-24.9kg/m ²	25.0-29.9kg/m ²	≥30.0kg/m ²
男					
人数(人)	273	2194	902	765	37
年齢(歳)	57.0±16.0	50.7±13.3	49.3±12.4	48.5±11.5	49.7±12.6
収縮期血圧(mmHg)	137.3±24.7	136.8±21.0	139.6±19.9	141.6±19.4	143.1±23.2
拡張期血圧(mmHg)	79.5±11.2	81.9±12.2	84.8±11.6	87.6±12.2	91.2±13.9
総コレステロール値(mg/dl)	173.3±26.3	180.8±31.1	191.3±33.8	198.8±33.0	203.5±38.4
血糖値(mg/dl)	131.8±36.3	129.7±38.1	132.1±41.3	131.5±34.4	148.6±45.8
高血圧治療あり(%)	9.2	8.0	10.2	13.6	16.2
喫煙あり(%)	68.9	65.5	61.8	56.3	48.7
飲酒あり(%)	63.0	75.0	77.1	75.0	62.2
女					
人数(人)	381	2620	1135	1056	163
年齢(歳)	53.3±15.0	49.6±13.6	51.0±12.9	52.4±12.1	53.4±12.2
収縮期血圧(mmHg)	128.7±20.4	130.3±20.5	135.3±20.7	141.4±21.9	146.7±22.6
拡張期血圧(mmHg)	75.6±12.1	77.5±11.3	80.6±11.4	83.8±11.4	88.5±13.5
総コレステロール値(mg/dl)	182.1±30.1	187.0±32.9	193.8±34.9	198.2±34.5	207.8±35.1
血糖値(mg/dl)	129.0±34.1	126.6±31.3	130.2±32.2	133.8±40.1	137.3±32.1
高血圧治療あり(%)	5.8	7.9	12.6	18.8	31.9
喫煙あり(%)	16.3	8.5	7.7	8.7	5.5
飲酒あり(%)	16.3	21.8	19.9	16.7	17.2

表2. 性別・BMIカテゴリ別にみた観察人年、全脳卒中・脳梗塞・脳出血別死亡数と粗死亡率（対1000人年）

	総数	<18.5kg/m ²	18.5-22.9kg/m ²	23.0-24.9kg/m ²	25.0-29.9kg/m ²	≥30.0kg/m ²
男						
人数:人	4171	273	2194	902	765	37
観察人年:人年	70584	3986	36869	15637	13478	614
全脳卒中死亡:人(粗死亡率 /1000人年)	165 (2.34)	20 (5.02)	97 (2.63)	22 (1.41)	24 (1.78)	2 (3.26)
脳梗塞死亡:人(粗死亡率 /1000人年)	101 (1.43)	17 (4.26)	58 (1.57)	11 (0.70)	14 (1.04)	1 (1.63)
脳出血死亡:人(粗死亡率 /1000人年)	39 (0.55)	3 (0.75)	23 (0.62)	6 (0.38)	6 (0.45)	1 (1.63)
女						
人数:人	5355	381	2620	1135	1056	163
観察人年:人年	93873	6280	46185	20054	18515	2839
全脳卒中死亡:人(粗死亡率 /1000人年)	154 (1.64)	12 (1.91)	70 (1.52)	33 (1.65)	31 (1.67)	8 (2.82)
脳梗塞死亡:人(粗死亡率 /1000人年)	81 (0.86)	7 (1.11)	35 (0.76)	17 (0.85)	17 (0.92)	5 (1.76)
脳出血死亡:人(粗死亡率 /1000人年)	31 (0.33)	3 (0.48)	15 (0.32)	7 (0.35)	4 (0.22)	2 (0.70)

表3. BMIカテゴリ別にみた全脳卒中、脳梗塞、脳出血別のハザード比と95% 信頼区間

Body mass index (kg/m ²)	全脳卒中		脳梗塞		脳出血	
	ハザード比 (95% 信頼区間)		ハザード比 (95% 信頼区間)		ハザード比 (95% 信頼区間)	
	年齢・喫煙・飲酒で調整	多変量調整*	年齢・喫煙・飲酒で調整	多変量調整*	年齢・喫煙・飲酒で調整	多変量調整*
男女合計†						
<18.5	1.14 (0.73 , 1.77)	1.36 (0.87 , 2.12)	1.57 (0.90 , 2.73)	1.85 (1.05 , 3.26)	1.02 (0.38 , 2.72)	1.23 (0.46 , 3.29)
18.5-22.9	1.21 (0.89 , 1.64)	1.28 (0.94 , 1.74)	1.28 (0.84 , 1.96)	1.36 (0.88 , 2.09)	1.19 (0.63 , 2.24)	1.26 (0.67 , 2.37)
23.0-24.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
25.0-29.9	1.22 (0.84 , 1.78)	1.17 (0.80 , 1.71)	1.43 (0.86 , 2.39)	1.41 (0.84 , 2.36)	0.91 (0.40 , 2.08)	0.83 (0.36 , 1.91)
≥30.0	1.94 (0.98 , 3.82)	1.87 (0.95 , 3.69)	2.46 (1.01 , 5.99)	2.49 (1.02 , 6.10)	2.57 (0.72 , 9.13)	2.31 (0.65 , 8.26)
男						
<18.5	1.64 (0.89 , 3.03)	1.90 (1.02 , 3.53)	2.64 (1.22 , 5.7)	3.07 (1.41 , 6.68)	0.92 (0.23 , 3.74)	1.00 (0.24 , 4.12)
18.5-22.9	1.58 (0.99 , 2.51)	1.61 (1.01 , 2.57)	1.85 (0.97 , 3.53)	1.87 (0.98 , 3.58)	1.40 (0.57 , 3.44)	1.37 (0.55 , 3.40)
23.0-24.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
25.0-29.9	1.62 (0.91 , 2.9)	1.57 (0.88 , 2.80)	2.02 (0.91 , 4.45)	1.91 (0.86 , 4.22)	1.39 (0.45 , 4.34)	1.36 (0.44 , 4.23)
≥30.0	3.60 (0.84 , 15.36)	3.71 (0.87 , 15.88)	4.59 (0.59 , 35.75)	4.73 (0.61 , 36.94)	5.75 (0.69 , 48.1)	6.61 (0.79 , 55.65)
女						
<18.5	0.79 (0.40 , 1.55)	0.99 (0.50 , 1.96)	0.92 (0.37 , 2.26)	1.12 (0.45 , 2.81)	1.06 (0.27 , 4.18)	1.55 (0.39 , 6.24)
18.5-22.9	0.95 (0.63 , 1.44)	1.06 (0.70 , 1.62)	0.91 (0.51 , 1.63)	1.03 (0.57 , 1.88)	0.99 (0.40 , 2.42)	1.19 (0.48 , 2.95)
23.0-24.9	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
25.0-29.9	0.97 (0.59 , 1.58)	0.93 (0.56 , 1.52)	1.04 (0.53 , 2.05)	1.05 (0.53 , 2.09)	0.58 (0.17 , 1.99)	0.50 (0.15 , 1.72)
≥30.0	1.47 (0.68 , 3.17)	1.44 (0.66 , 3.13)	1.72 (0.63 , 4.68)	1.85 (0.68 , 5.09)	1.79 (0.37 , 8.63)	1.47 (0.30 , 7.25)

*: 年齢、喫煙、飲酒、収縮期血圧、総コレステロール値、血糖値で調整

†: 性別で調整

【文献】

- 1 Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ: Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-299.
- 2 Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
- 3 Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross GW, Yano K, Curb JD: Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:2370-2376.
- 4 Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
- 5 Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE: A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277:1539-1545.
- 6 Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A: Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004;35:2764-2769.
- 7 Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S: Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* 2004;35:831-836.
- 8 Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M: Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol* 2004;33:751-758.
- 9 Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A: Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005;36:1377-1382.
- 10 de Freitas GR, Bogousslavsky J: Primary stroke prevention. *Eur J Neurol* 2001;8:1-15.
- 11 World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series no.894 WHO: Geneva, 2000.
- 12 Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002; 66:987-992,.
- 13 Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S: Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002;3:141-146.
- 14 Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhashi T, Inoue S: Twenty-year

changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the national nutrition survey 1976-95. *Obes Rev* 2002;3:183-190.

15 Liu L, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H: Changes in body mass index and its relationships to other cardiovascular risk factors among Japanese population: results from the 1980 and 1990 national cardiovascular surveys in Japan. *J Epidemiol* 1999;9: 63-74.

16 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.

17 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.

18 Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Minowa M, Iimura O; NIPPON DATA80 Research Group: Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004;35:1836-1841.

19 Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliot P, Ueshima H; for the NIPPON DATA80 Research Group: Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; 147:1024-1032.

20 厚生省公衆衛生局栄養課. 国民栄養の現状: 昭和 55 年国民栄養調査成績. 東京: 第一出版株式会社, 1982.

21 Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC: Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-1150.

22 Stamler J: Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347-362.

23 Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-481.

24 Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995;3 Suppl 2:187S-194S.

25 Horlick L: Dyslipidemia and metabolic factors in the genesis of heart attack and stroke. *Health Rep* 1994; 6:94-99.

26 Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, Tanizaki Y, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Iida M: Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2343-2347.

27 Willett WC, Dietz WH, Colditz GA: Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427-434.

28 Statistics and Information Department, Ministry of Health and Welfare: Health and Welfare Statistics in Japan. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 1993.

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カプランマイヤー法で示した。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られ、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「降圧薬服薬者」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「降圧薬服薬者」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。

Table 1 糖尿病と非糖尿病の諸量の比較

	n	頻度%	男性%	年齢	BMI	SBP	DBP	血糖値
非糖尿病患者	1740	90.6	44.5	72.4 ± 5.9	22.5 ± 3.9	146.8 ± 20.6	80.9 ± 11.5	104.4 ± 20.8
糖尿病患者	181	9.4	47.5	73.1 ± 5.9	23.4 ± 3.4	149.7 ± 18.2	82.2 ± 11.6	173.2 ± 78.8
p	—	—	n s	n s	<0.01	<0.05	n s	<0.001

	HbA1c値	コレステロール値	降圧薬 (%)	DM既往・ 通院中%	喫煙率% 現在	心血管疾患既往 (%)
非糖尿病患者	5.0 ± 0.4	206.7 ± 40.5	19.6	0	23.3	7.2
糖尿病患者	6.7 ± 1.5	210.7 ± 44.0	54.2	72.3	19.9	13.8
p	<0.001	<0.001	<0.001	—	n s	<0.005

Mean values ± standard deviation

Table 2 糖尿病と非糖尿病の死亡率の比較

	総死亡		心血管疾患死		悪性新生物死	
	実数	率 (%)	実数	率 (%)	実数	率 (%)
非糖尿病 n=1740	495	28.4	164	9.4	161	9.2
糖尿病患者 n=181	83	45.8	27	14.9	28	15.4
p	<0.001		= 0.025		= 0.012	

Table 3 高齢者総死亡に影響を与える因子
(NIPPON DATA90 : Cox比例ハザードモデル)

	β	標準誤差	Wald値	p	Exp(β)	95%CI
性(男性)	0.535	0.113	22.590	<0.001	1.708	1.370-2.130
年齢(1歳)	0.117	0.007	339.196	<0.001	1.127	1.113-1.142
BMI(1)	-0.041	0.013	9.419	0.02	0.002	0.932-0.981
高血圧あり	0.087	0.113	10.488	0.02	1.853	1.048-2.663
高脂血症あり	0.013	0.066	0.007	0.860	1.013	0.777-1.501
喫煙あり	0.472	0.155	9.563	0.002	1.602	1.183-2.171
糖尿病あり	0.670	0.121	30.874	<0.0001	1.954	1.543-2.474

Table 4 Characteristics of untreated and treated hypertensive subjects(1)

	All subjects	untreated	treated	p
n	2815	1997	818	<0.0001
Age	69.1±7.0	68.6±6.9	70.2±6.9	<0.0001
Gender (male)	42.7%	44.7%	37.7%	<0.0001
BMI	22.9±3.4	22.5±3.3	23.7±3.3	<0.0001
SBP (mmHg)	146.1±20.3	143.0±20.0	153.6±18.	<0.0001
DBP (mmHg)	82.9±11.7	81.8±11.5	85.5±11.8	<0.0001
TC (mg/dl)	208.6±40.6	207.9±40.8	210.2±40.3	ns
HDL (mg/dl)	52.0±15.3	52.8±15.3	50.0±15.1	<0.0001
Creatinine (mg/dl)	0.9±0.3	0.8±0.3	0.9±0.3	<0.0001
HbA1c(%)	5.1±0.8	5.1±0.7	5.2±0.9	<0.0001

p: subjects with untreated HT vs. treated

Mean values (± standard deviation)

Table 5 Characteristics of untreated and treated hypertensive subjects(2)

	all	untreated	treated	p
Past history of CVD	6.8 %	2.9 %	16.1 %	<0.0001
Smoking (current)	25.0 %	27.0 %	20.0 %	0.002
Drinking (current)	22.8 %	23.6 %	21.0 %	ns
Exercise practice	26.6 %	26.6 %	26.8 %	ns
DM	9.9 %	8.1 %	14.4 %	<0.0001
Prognosis				
Total death	24.5 %	23.0 %	28.0 %	0.007
All Cancer death	8.6 %	8.8 %	8.1 %	ns
All stroke death	3.2 %	2.9 %	4.6 %	0.039
All heart disease death	4.3 %	3.3 %	6.5 %	< 0.001

p: subjects with untreated HT vs. treated

Table 6 Characteristics of untreated NT, untreated HT, treated NT and treated HT subjects

	untreated NT	untreated HT	treated NT	treated HT
n	828	1169	150	668
Age	67.9±6.6	69.1±7.1	70.4±7.2	70.2±6.9
Gender (male)	44.0%	45.2%	33.3%	38.6%
BMI	22.0±3.2	22.8±3.4	23.1±3.5	23.8±3.4
SBP (mmHg)	125.1±10.5	155.6±15.0	129.0±7.8	159.1±15.7
DBP (mmHg)	74.1±8.2	87.1±10.4	75.1±8.7	87.8±11.1
TC (mg/dl)	203.4±40.4	210.9±40.6	208.7±43.7	210.5±39.6
prognosis				
History of CVD	1.1 %	4.2 %	24.7 %	14.2 %
DM	5.5 %	9.9 %	12.7%	14.8 %
CVD death	4.6 %	7.4 %	12.0 %	11.1 %

HT: ≥ 140 and / or ≥ 90 mmHg

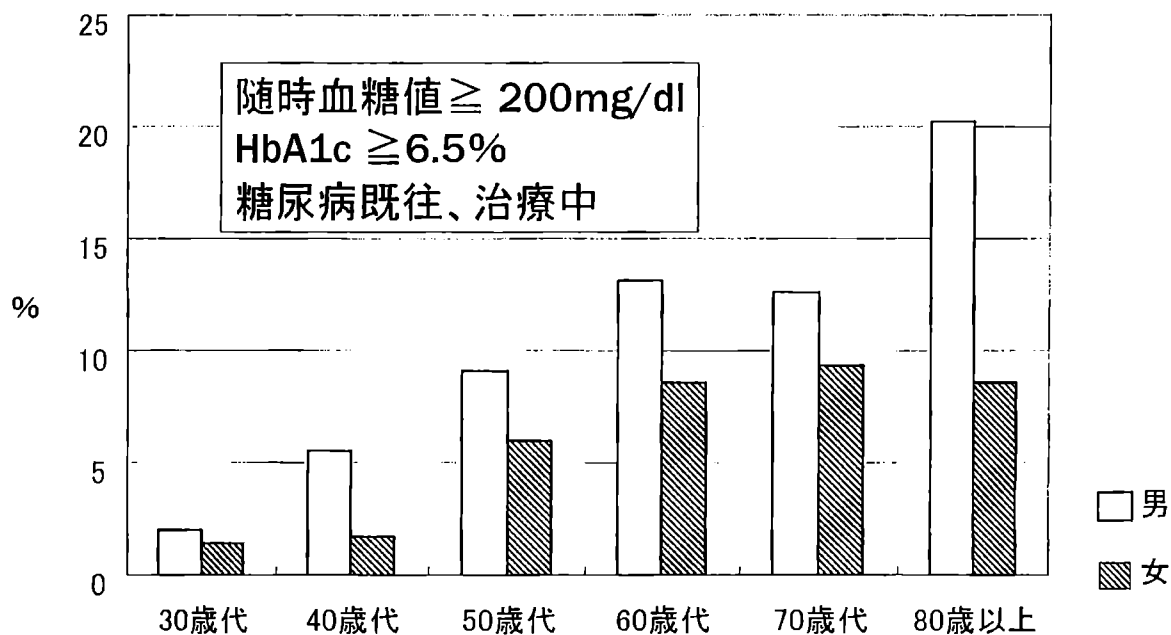


Fig.1 NIPPON DATA 90対象中の糖尿病の頻度・年齢別

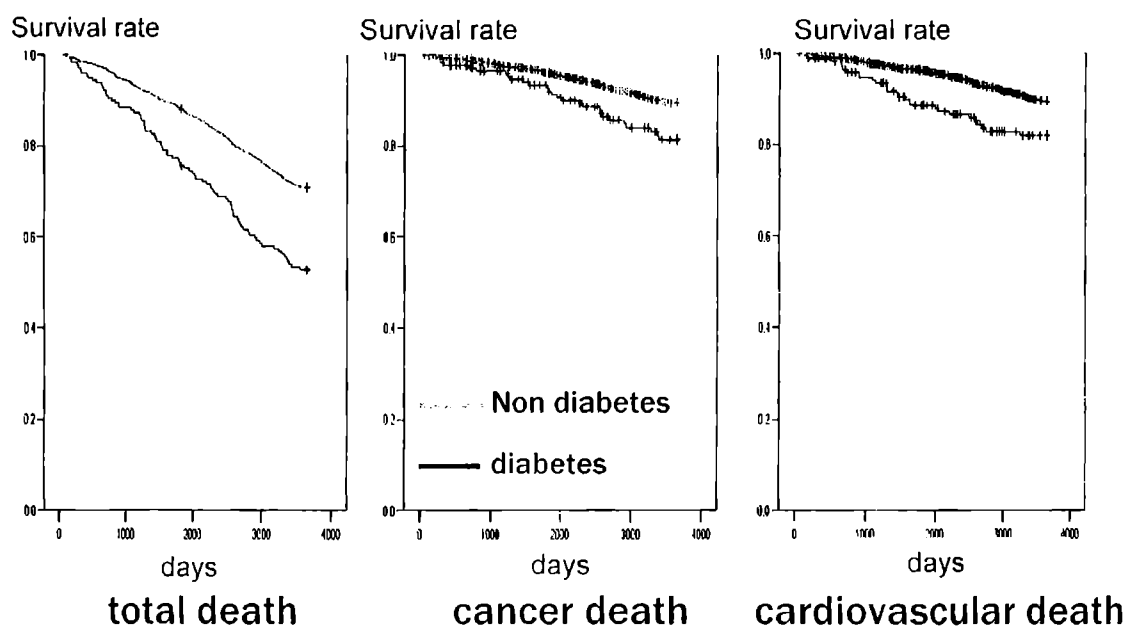
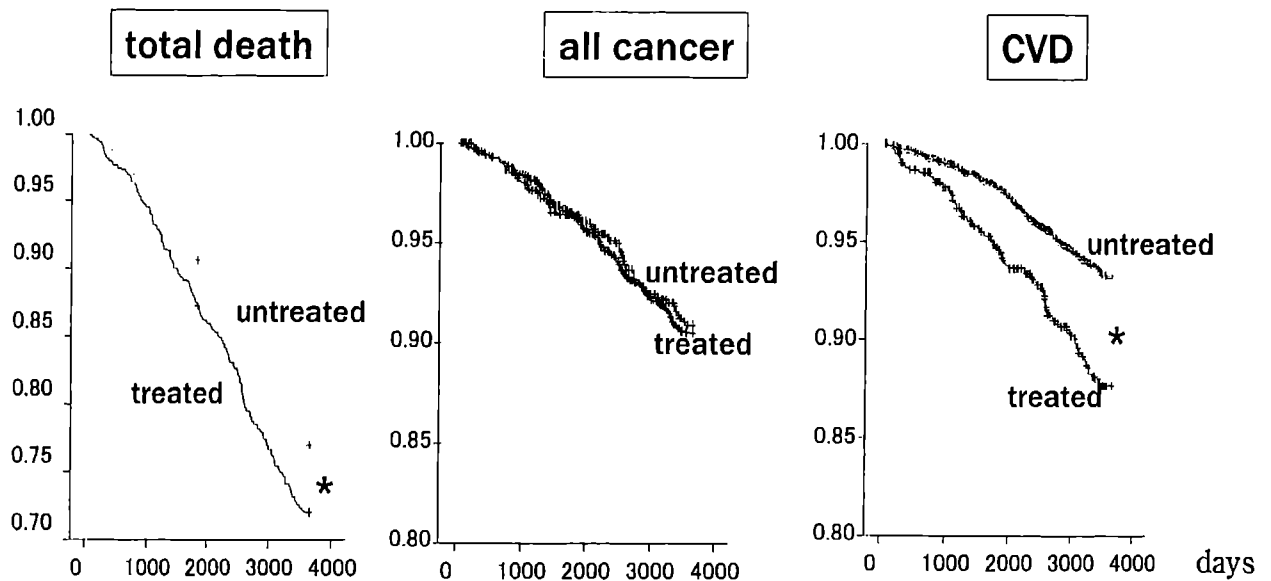
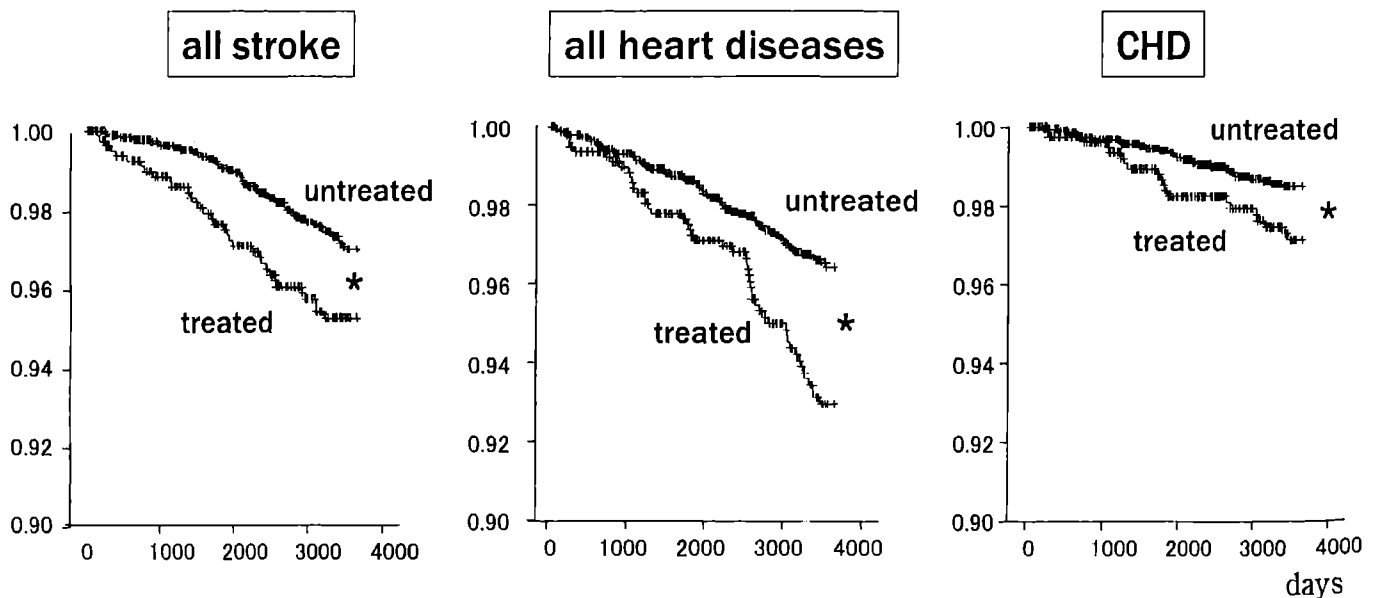


Fig 2. Survival curves for total, cancer and cardiovascular disease mortality in diabetes versus non-diabetes subjects



* The log-rank test showed that for both total death and CVD mortalities, the difference was statistically significant ($P < 0.001$).

Fig 3. Survival curves for total death, all cancer, and cardiovascular disease (CVD) mortality in treated versus untreated subjects.



* The log-rank test showed that for all stroke, all heart disease and CHD mortalities, the difference was statistically significant ($P < 0.001$).

Fig 4. Survival curves for all stroke, all heart diseases and coronary heart disease (CHD) mortality in treated versus untreated subjects

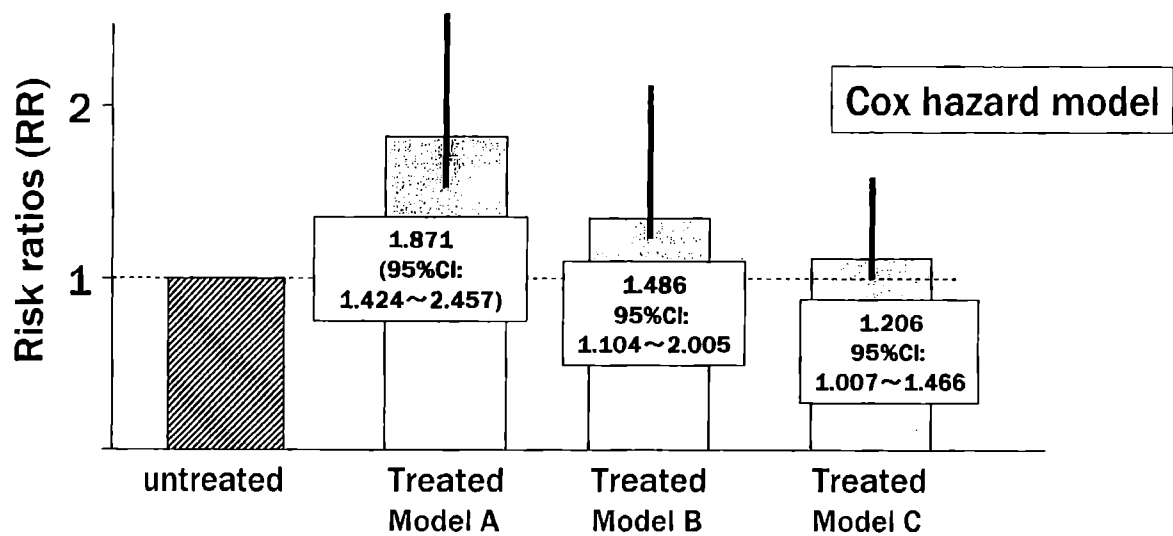


Fig 5. Risk ratios (RR) (95% confidence intervals) for cardiovascular disease (CVD) mortality in treated versus untreated subjects

Model A, adjusted for age and gender.

Model B, includes Model A plus unmodifiable CVD risk factors (personal history of CVD and modifiable CVD risk factors (total cholesterol, smoking, diabetes, physical exercise, serum creatinine).

Model C, includes Model B, plus adjustment for systolic blood pressure.

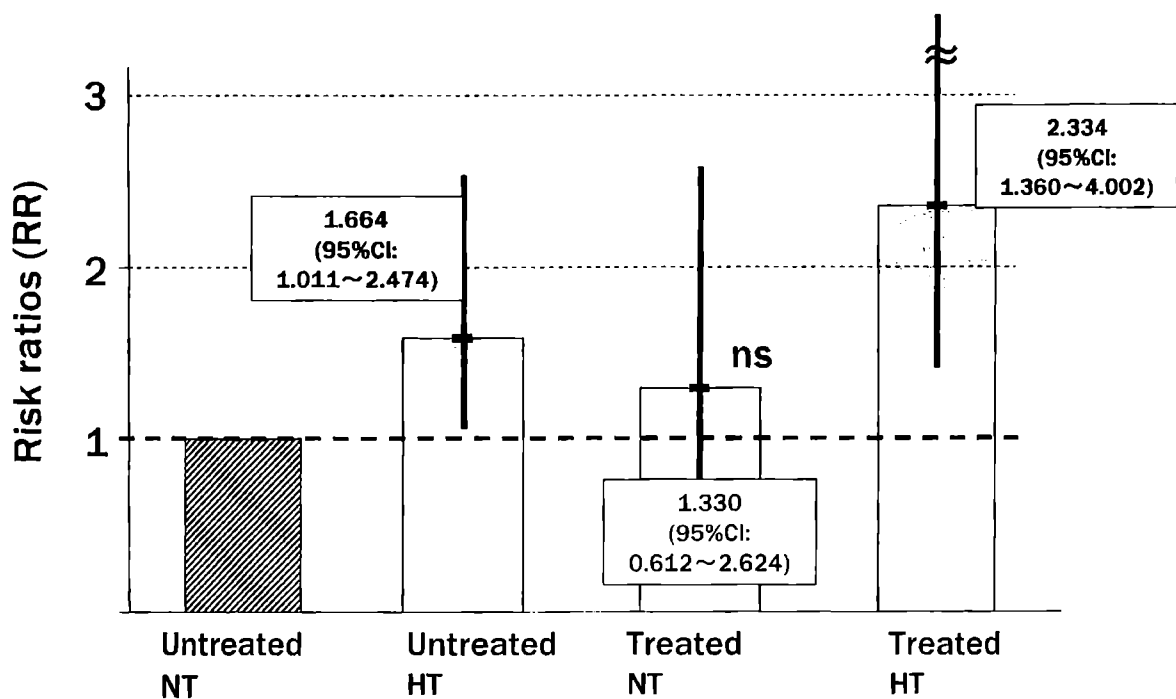


Fig 6. Risk ratios (RR) (95% confidence intervals) for cardiovascular disease (CVD) mortality in other groups versus untreated NT subjects

Adjusted for age and gender, personal history of CVD, total cholesterol, smoking, diabetes, physical exercise, serum creatinine (Cox hazard model) HT: ≥ 140 and / or ≥ 90 mmHg

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い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 1a 男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	-0.9mg/dl	1.0mg/dl	1.1mg/dl	1.2mg/dl-	
人数(n)	988	1280	934	957	p
年齢(y)	49.8 ±12.0	48.4 ±12.4	50.8 ±13.4	54.5 ±14.6	<0.001
BMI (Kg/m ²)	21.9 ± 2.7	22.3 ± 2.8	22.7 ± 2.8	23.1 ± 3.0	<0.001
最高血圧(mmHg)	138.5 ±20.3	136.4 ±20.2	138.8 ±20.6	141.5 ±22.4	<0.001
最低血圧(mmHg)	83.0 ±12.2	82.8 ±12.2	84.3 ±12.0	84.8 ±12.7	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	180.7 ±32.4	184.2 ±31.5	188.4 ±32.9	190.9 ±33.5	<0.001
血清総蛋白(g/dl)	7.42 ±0.43	7.42 ±0.42	7.45 ±0.42	7.45 ±0.42	0.076
血糖値(mg/dl)	130.3 ±40.1	129.7 ±34.4	131.1 ±41.2	132.3 ±32.7	0.161
高血圧治療中(%)	6.6	7.0	10.2	19.4	<0.001
蛋白尿あり(%)	2.7	1.8	2.6	5.5	<0.001
喫煙あり(%)	66.5	66.4	61.7	54.5	<0.001
飲酒あり(%)	54.3	49.7	46.6	38.1	<0.001

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) -, ±, +, ++ 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: $\mu\text{mol/l}$)、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)

要旨

白血球数と総死亡、心血管事故死亡、がん死亡との関連を明らかにするために、心血管事故の既往のない 6944 名の日本人（男性 2806 名、女性 4138 名）を対象に平均 9.6 年間の追跡調査を行った。各死亡に対する白血球数の相対危険度及び 95%信頼区間は、コックスの比例ハザードモデルを用いて算出した。追跡期間中、604 の死亡（男性 316、女性 288）が観察され、そのうち、168（男性 81、女性 87）が心血管事故死亡、232（男性 124、女性 108）ががん死亡であった。男女合わせた解析では、白血球の増加は総死亡リスクの上昇と関連していた（白血球数 4000-5900 個/mm³群を基準とした白血球数 8000-10000 個/mm³群の相対危険度：95%信頼区間、1.33：1.04-1.70）。性別の解析では、女性において白血球数が増加するほど心血管事故死亡リスクが有意に上昇する傾向がみられた（傾向性検定 p 値=0.048、白血球数 4000-5900 個/mm³群を基準とした白血球数 8000-10000 個/mm³群の相対危険度：95%信頼区間、2.37：1.29-4.36）。さらに興味深いことに、白血球数の減少ががん死亡リスクの上昇と有意に関連していた（白血球数 4000-5900 個/mm³群を基準とした白血球数 4000 個/mm³未満群の相対危険度：95%信頼区間、2.15：1.07-4.31）。男性では、ともに関連は認められなかった。これらの結果は、白血球数の死亡予測因子として有用性を示唆している。

はじめに

白血球数は炎症マーカーとして広く周知されているが、白血球数の増加が心血管事故危険因子例えば喫煙、肥満、高血圧・糖尿病・脂質異常を含む代謝異常と関連するとの報告がある。さらには、白血球数の増加している人では、虚血性心疾患、脳卒中、総死亡のリスクが高いとの報告もある。また、がんとの関連においても、白血球数の増加が発生リスクを高めるとの報告がある。しかしながら、これらの報告は、欧米人を対象としたものが殆どであり、生活習慣、体格の違う日本人での報告はない。特に、生活習慣の中でも、喫煙率の差は顕著であり、欧米人と比して日本人男性の喫煙率は高く、逆に女性の喫煙率は低い（男性・女性の喫煙率：日本、52.3%・13.4%；米国、25.7%・21.5%、英国、27.0%・26.0%、フランス、38.6%・30.3%）。上述したように、喫煙、肥満は白血球数と強く関連しており、白血球数と死亡リスクとの関連を確固たるものにするためには、背景が違う日本人において検証する必要がある。そこで、我々は、日本全域から形成されたコホート集団である NIPPON DATA90 を用いて、白血球数と総死亡、心血管疾患死亡、がん死亡リスクとの関連について検討した。

方法

対象集団

NIPPON DATA90 に関する詳しい内容は、他の報告を参照していただきたい。NIPPON DATA90 では、1990 年、日本全国 300 地域から 30 歳以上の男女 10956 名が登録された。そのうち健診成績、血液検査成績、生活習慣のアンケートが得られ、2000 年 11 月まで追跡された人は、8384 名（男性 3504 名、女性 4880 名）であった。今回の検討では、結果を確かなものにするため、以下の基準に当てはまる者を対象から除外した：脳卒中の既往歴（159 名）、冠血管疾患の既往歴（230 名）、生活習慣に関する検討項目あるいは身長・体重の欠損（122 名）、臨床的に明らかに炎症が存在すると考えられる白血球数が 10000 個/mm³ を越える人（306 名）。最終的に、1440 名が除外され、研究対象者は 6944 名（男性 2806 名、女性 4138 名）となった。

検査項目

非凝固剤を含んだ非空腹時の血液を室温で保存した後、自動血球計数装置にて白血球数（100 個/mm³ 単位）を計測した。

統計解析

対象者を白血球数にしたがって、白血球数 4000 個/mm³ 未満、4000 個/mm³ 以上 6000 個/mm³ 未満、6000 個/mm³ 以上 8000 個/mm³ 未満、8000 個/mm³ 以上 10000 個/mm³ 以下の 4 群に分けた。今回特に、我々は白血球数が少ない場合の影響を検討するため、4000 個/mm³ 未満の群を作った。

まず、白血球数 4 群間で、交絡要因と考えられる年齢、BMI、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、脂質異常症の病歴を比較した。次に、コックスの比例ハザードモデルを用いて総死亡、心血管事故死亡、がん死亡に対する相対危険度（RR）と 95%信頼区間（95%CI）を算出した。観察期間は、生存者は最終確認日をもとに算出し、死因別の解析では他の要因で死亡した人はその死亡日を最終確認日とした。相対危険度と 95%信頼区間は、白血球数 4000 個/mm³ 以上 6000 個/mm³ 未満群を基準とし、調整要因として年齢（連続数）、性（男、女）、BMI（連続数）、喫煙状況（現喫煙、過去喫煙、喫煙経験無し）、飲酒状況（現飲酒、過去飲酒、飲酒経験なし）、運動習慣（有、無）、高血圧の病歴（有、無）、糖尿病の病歴（有、無）、脂質代謝異常症の病歴（有、無）を用いた。上記の解析を、全対象者と男女別に行った。さらに、観察期間が 1 年未満の者を除外して同様の解析を行った。

全ての統計解析には、SPSS 11.0 を使用し、p 値が 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。

結果

観察開始時の平均年齢±標準偏差は 52.5±13.6 歳であった（男性 53.1±13.4 歳、女性）。白血球数は女性に比して男性が有意に多かった（男性：6770±1471 個/mm³、女性：6700±1413 個/mm³）。

表 1 に白血球数群別の観察開始時における対象者の特性を示す。白血球数減少群に比して、増加群は年齢が低く、BMI が高く、喫煙者が多かった。現在飲酒している者も白血球数が増加していた。

総観察人年は 66523 人年（男性 26520 人年、女性 40003 人年）、平均観察期間は 9.6 年（男性 9.5 年、女性 9.7 年）であった。観察期間中、604 の死亡が確認され、そのうち 168（28%）が心血管事故死、232（38%）ががん死であった。

表 2 に白血球数と総死亡との関連を示す。対象者全体では、多要因調整後の相対危険度に傾向性は認められなかったものの、白血球数最多群（8000 個/mm³以上 10000 個/mm³以下）は有意に高い死亡リスクを有していた（RR、95%CI=1.33、1.04-1.70）。白血球数と総死亡との関連には男女差が認められ、男性では関連が認められなかったが、女性では白血球数最多群（8000 個/mm³以上 10000 個/mm³以下）が基準群に比して有意に高い死亡リスクを有していた（RR、95%CI=1.51、1.02-2.24）。また、女性では、白血球数最少群（4000 個/mm³未満）も高いリスクを有する傾向がみられた（RR、95%CI=1.30、0.81-2.10）。即ち、女性では白血球数と総死亡リスクに J 字形の関連が認められた。

表 3 に白血球数と心血管事故死亡との関連を示す。全体では、白血球数最多群が高い心血管事故死亡リスクを有する傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった（RR、95%CI=1.49、0.96-2.33）。男女別の検討では、女性において白血球数が多いほど心血管事故死亡リスクが有意に上昇する傾向がみられた（白血球数が少ない群から順に、RR：95%CI は 0.89：0.38-2.49、1.00、1.01：0.62-1.65、2.37：1.29-4.36、傾向性検定 p 値=0.048）。男性では関連は認められなかった。

表 4 に白血球数とがん死亡との関連を示す。全対象者では関連が認められなかったが、性別の分析では白血球数最少群が有意に高いがん死亡リスクを有していた（RR、95%CI=2.15、1.07-4.31）。男性では関連は認められなかった。

観察期間が 1 年未満の対象者を除いても白血球数と総死亡、心血管事故死亡、がん死亡リスクとの関連は上述と同様であった。

考察

日本人を対象とした本研究においても、白血球数増加は総死亡リスクの上昇と関連していた。そして、その関連は女性において顕著であった。加えて、白血球数減少も女性において総死亡リスクの上昇と関連しているようだった。興味深いことに、この白血球数と総死亡リスクとの J 字形の関連は、白血球数減少とがん死亡リスク上昇との関連と白血球数増加と心血管死亡リスク上昇との関連から成り立っていた。これら

の関連は何れも喫煙状況や肥満と独立していた。

先ず、本研究においては何故女性のみで関連が認められたのかを考える必要がある。その理由として、喫煙は白血球数と強い正の関連を示すことから、日本人における喫煙率の男女差が関わっているのではないかと推測される。本研究の対象者では、現在喫煙している人の割合は、男性 54.2%、女性 8.7%と大きな違いがあり、この男性の喫煙率は、白血球数と死亡リスクとの関連を報告した過去の欧米での研究対象者に比して高率である。韓国も日本同様男性の喫煙率は高いが、Jee ら¹⁾は喫煙状況で層別化した結果、白血球数と死亡リスクとの正の関連は喫煙者より非喫煙者で強く認められたと報告している。残念ながら、本研究では死亡例が少なかったため、層別化の解析は行えなかったが、喫煙率の高さが本来の関連を修飾している可能性がある。

本研究では、白血球数増加と総死亡リスクとの正の関連が女性において強く観察されたが、過去に性別に検討あるいは女性のみを対象とした研究は少ない。Jee ら¹⁾、Mergolis ら²⁾、Leng ら³⁾の3つの報告のみが白血球数増加と総死亡リスクとの正の関連を報告している。白血球数は急性あるいは慢性の炎症性刺激に対する宿主の反応として知られているが、本研究では高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの慢性疾患を考慮しても、白血球数増加と総死亡リスクとの正の関連が観察された。また、白血球数が 10000 個/mm³を越える明らかに炎症を有すると考えられる者は対象者から除いたことから、正常域での白血球数増加は他の要因と独立して死亡リスクと関連している可能性が示唆された。また、下記に示すように、この関連の一部は白血球数増加と心血管事故死亡リスクとの正の関連に因るものかもしれない。

本研究では、日本人女性において、白血球数増加は心血管事故死亡の独立した予測因子であった。女性を対象とした研究は男性に比して少ないが、幾つか過去に報告がある。The first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) では、8100 個/mm³以上の白血球を有する白人女性は、6600 個/mm³以下の女性と比べて有意に冠血管疾患罹患リスクが高かった (RR、95%CI=1.31、1.05-1.63)。⁴⁾しかしながら、脳卒中との関連は示されなかった。⁵⁾ NHANES II においても、3分位で最高位の白血球数 (7700-18400 個/mm³) を有する女性は、最下位の群 (2200-6000 個/mm³) に比して有意に高い冠血管事故死亡リスクを示した (RR、95%CI=1.7、1.1-2.6)。⁶⁾ 脳卒中死亡に関しても、最高位の白血球数 (8200 個/mm³以上) を有する女性は最下位の群 (5700 個/mm³未満) に比して有意に高いリスクを示した (RR、95%CI=2.7、1.4-5.0)。⁷⁾ The Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) では、最高位の白血球数 (6710-15000 個/mm³) を有する女性は最下位の群 (2500-4700 個/mm³) に比して有意に高い冠血管疾患 (RR、95%CI=2.367、1.51-3.68)、脳卒中 (RR、95%CI=1.46、1.17-1.81)、心血管事故 (RR、95%CI=1.47、1.26-1.72) 罹患リスクが示された。²⁾ この研究では、心血管事故罹患リスクに関して、白血球数が4分位の最高位である 6710 個/mm³以上で閾値効果が認められた (白血球数4分位値の低い順に RR は、1.00 (基準)、1.01、1.12、

1.47)。同様な関連が本研究でも観察された（白血球数の少ない順に RR は、0.89、1.00(基準)、1.01、2.37)。

白血球が心血管事故の病態に直接関与しているのか、あるいは原因となる要因の単なるマーカーなのかは分からない。本研究において、心血管事故の危険因子を調整しても尚両者の間に関連が見られたことは、因果関係を示唆する結果かもしれない。白血球と心血管事故を繋ぐ病態としては、白血球の血液動態に対する影響、血管内皮細胞へ接着することによる内皮への障害、NO 産生や蛋白分解酵素による内皮への障害などが考えられる。このことから、健常人における白血球数は動脈硬化形成の兆候であり、それ故に心血管事故の予測が可能であるのかもしれない。

我々が知る限り、本研究は、白血球減少とがん死亡リスクとの関連を報告した初めての研究である。我々は、過去の他のどの研究よりも少ない白血球数の群（4000 個/mm³未満）を作り、同群の女性が白血球数 4000 個/mm³以上 6000 個/mm³未満の群の女性に比して高いがん死亡リスクを有することを見出した。この結果を支持する報告として、白血球分画と死亡リスクとの関連を検討した報告がある。Huang ら⁸⁾は 19—61 歳の台湾女性を対象にリンパ球数が少ない女性はがんの死亡リスクが高いと報告している。また、Leng ら³⁾と Izaks⁹⁾らは、リンパ球数が少ない高齢女性は総死亡リスクが高いと報告している。免疫能の低下が原因として推測されるが、白血球減少とがん死亡リスクとの関連についてはさらに研究が必要であろう。

本研究の最たる限界点としては、一度きりの測定である白血球数を用いて死亡リスクとの関連を検討していることである。しかし、白血球数を経年測定し、その変化が将来の死亡予測に対してより正確で詳しい情報を供するのであれば、今回の我々の結果は本来の関連を過小評価していることになる。その他には、分画がないこと、症例数が少なく部位別の心血管事故やがん死亡との関連が検討できなかったことなどが限界点として挙げられる。

結論

本研究では、日本人においても白血球数の増加は総死亡と心血管事故死亡の独立した予測因子であり、その関連は女性において顕著であった。さらに、白血球の少ない女性（4000 個/mm³未満）ではがん死亡リスクが高かった。白血球数は測定も標準化されている上、広く健診や臨床でも測定されており、コストも安い検査である。それ故に、我々は白血球の持つ生理学的意義に着目し、予防や臨床の分野で白血球数を死亡予測因子として活用すべきである。

文献

1. Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans.

Am J Epidemiol 2005;162:1062-1069.

2. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med 2005;165:500-508.
3. Leng SX, Xue QL, Huang Y, Ferrucci L, Fried LP, Walston JD. Baseline total and specific differential white blood cell counts and 5-year all-cause mortality in community-dwelling older women. Exp Gerontol 2005;40:982-987.
4. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am Heart J 1993;125:855-863.
5. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count and stroke incidence and death. The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol 1994;139:894-902.
6. Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. J Clin Epidemiol 2001;54:316-322.
7. Brown DW, Ford ES, Giles WH, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Associations between white blood cell count and risk for cerebrovascular disease mortality: NHANES II Mortality Study, 1976-1992. Ann Epidemiol 2004;14:425-430.
8. Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Wang CH, Chang TC, Chen CJ. Peripheral differential leukocyte counts and subsequent mortality from all diseases, cancers, and cardiovascular diseases in Taiwanese. J Formos Med Assoc 2003;102:775-781.
9. Izaks GJ, Remarque EJ, Becker SV, Westendorp RG. Lymphocyte count and mortality risk in older persons. The Leiden 85-Plus Study. J Am Geriatr Soc 2003;51:1461-1465.

表1. 白血球数別の対象者の特性

表1. 白血球数別の対象者の特性					
	白血球数 (個/mm ³)				差のp値
	<4000	4000-5900	6000-7900	8000-10000	
男性					
人数	43	835	1264	664	
年齢：平均 (標準偏差)	61.6 (14.6)	55.8 (14.2)	52.8 (13.0)	50.0 (12.5)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	21.7 (2.78)	22.5 (2.91)	23.1 (2.97)	23.3 (3.12)	<0.001
喫煙状況					
喫煙経験なし (%)	48.8	30.3	20.9	11.3	<0.001
過去に喫煙 (%)	18.6	30.2	24.8	15.4	
現在喫煙 (%)	32.6	39.5	54.3	73.3	
飲酒状況					
飲酒経験なし (%)	34.9	35.4	34.5	34.0	<0.05
過去に飲酒 (%)	11.6	7.9	5.1	4.8	
現在飲酒 (%)	53.5	56.6	60.5	61.1	
定期的な運動あり	16.3	26.0	22.7	19.0	<0.05
病歴					
高血圧 (%)	32.6	20.0	21.4	21.1	0.25
糖尿病 (%)	11.6	6.2	6.6	5.0	0.24
脂質代謝異常 (%)	0.0	4.0	7.4	5.7	<0.01
女性					
人数	158	1723	1756	501	
年齢：平均 (標準偏差)	57.0 (14.8)	53.4 (13.8)	50.9 (13.6)	49.0 (13.2)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	22.1 (2.92)	22.6 (3.18)	23.0 (3.27)	23.2 (3.47)	<0.001
喫煙状況					
喫煙経験なし (%)	93.7	91.8	88.0	80.0	<0.001
過去に喫煙 (%)	1.9	2.6	2.6	2.0	
現在喫煙 (%)	4.4	5.6	9.4	18.0	
飲酒状況					
飲酒経験なし (%)	96.8	92.7	92.6	91.6	0.39
過去に飲酒 (%)	0.0	1.1	0.8	1.0	
現在飲酒 (%)	3.2	6.2	6.6	7.4	
定期的な運動あり	19.6	18.8	18.5	19.0	0.98
病歴					
高血圧 (%)	24.1	20.5	20.7	18.6	0.49
糖尿病 (%)	1.3	4.0	3.2	3.0	0.21
脂質代謝異常 (%)	5.1	7.4	7.9	4.4	<0.05

表2. 白血球数と総死亡リスクとの関連

観察開始時の白血	死亡数	人年	年齢調整相対危険度		多要因調整相対危険度*	
全体						
<4000	30	1857	1.10	(0.75-1.61)	1.13	(0.77-1.65)
4000-5900	242	24403	1.00	(基準)	1.00	(基準)
6000-7900	235	29118	1.12	(0.93-1.34)	1.04	(0.86-1.24)
8000-10000	97	11146	1.63	(1.28-2.06) †	1.33	(1.04-1.70) †
傾向性検定 p 値			0.001		0.118	
男性						
<4000	10	374	0.98	(0.51-1.87)	0.92	(0.47-1.76)
4000-5900	121	7736	1.00	(基準)	1.00	(基準)
6000-7900	121	12094	0.91	(0.70-1.17)	0.88	(0.68-1.14)
8000-10000	64	6316	1.34	(0.98-1.82)	1.21	(0.88-1.67)
傾向性検定 p 値			0.21		0.416	
女性						
<4000	20	1482	1.30	(0.81-2.09)	1.30	(0.81-2.10)
4000-5900	121	16667	1.00	(基準)	1.00	(基準)
6000-7900	114	17025	1.26	(0.97-1.63)	1.24	(0.96-1.61)
8000-10000	33	4830	1.60	(1.09-2.36) †	1.51	(1.02-2.24) †
傾向性検定 p 値			0.052		0.094	

*年齢、性、BMI、喫煙状況、飲酒状況、定期的な運動、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、脂質代謝異常の病歴で調整。 [†]p < 0.01. [‡]p < 0.05

表3. 白血球数と心血管事故死亡リスクとの関連

観察開始時の白血	死亡数	人年	年齢調整相対危険度		多要因調整相対危険度*	
全体						
<4000	8	1857	0.95	(0.46-1.97)	0.96	(0.46-2.01)
4000-5900	72	24403	1.00	(基準)	1.00	(基準)
6000-7900	58	29118	0.96	(0.68-1.36)	0.89	(0.62-1.26)
8000-10000	30	11146	1.81	(1.18-2.79) [†]	1.49	(0.96-2.33)
傾向性検定 p 値			0.052		0.274	
男性						
<4000	3	374	1.06	(0.33-3.47)	1.04	(0.31-3.49)
4000-5900	33	7736	1.00	(基準)	1.00	(基準)
6000-7900	30	12094	0.84	(0.51-1.38)	0.78	(0.47-1.30)
8000-10000	15	6316	1.18	(0.63-2.21)	1.01	(0.53-1.92)
傾向性検定 p 値			0.900		0.765	
女性						
<4000	5	1482	0.97	(0.38-2.45)	0.89	(0.38-2.49)
4000-5900	39	16667	1.00	(基準)	1.00	(基準)
6000-7900	28	17025	1.01	(0.62-1.65)	1.01	(0.62-1.65)
8000-10000	15	4830	2.42	(1.33-4.40) [†]	2.37	(1.29-4.36) [†]
傾向性検定 p 値			0.040		0.048	

*年齢、性、BMI、喫煙状況、飲酒状況、定期的な運動、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、脂質代謝異常の病歴で調整。 [†]p < 0.01.

表4. 白血球数とがん死亡リスクとの関連

観察開始時の白血	死亡数	人年	年齢調整相対危険度	多要因調整相対危険度*
全体				
<4000	10	1857	1.05 (0.54-2.01)	1.13 (0.59-2.18)
4000-5900	90	24403	1.00 (基準)	1.00 (基準)
6000-7900	101	29118	1.23 (0.92-1.63)	1.08 (0.81-1.44)
8000-10000	31	11146	1.26 (0.84-1.91)	0.95 (0.62-1.45)
傾向性検定 p 値			0.172	0.885
男性				
<4000	0	374	-	-
4000-5900	49	7736	1.00 (基準)	1.00 (基準)
6000-7900	52	12094	0.94 (0.64-1.40)	0.87 (0.58-1.30)
8000-10000	23	6316	1.15 (0.69-1.91)	0.97 (0.57-1.62)
傾向性検定 p 値			0.26	0.661
女性				
<4000	10	1482	2.11 (1.05-4.22) [†]	2.15 (1.07-4.31) [†]
4000-5900	41	16667	1.00 (基準)	1.00 (基準)
6000-7900	49	17025	1.47 (0.97-2.23)	1.39 (0.91-2.12)
8000-10000	8	4830	1.01 (0.47-2.16)	0.87 (0.40-1.88)
傾向性検定 p 値			0.983	0.630

*年齢、性、BMI、喫煙状況、飲酒状況、定期的な運動、高血圧の病歴、糖尿病の病歴、脂質代謝異常の病歴で調整。 [†]p < 0.05.

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 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg）者 2,413 名中 14.6%および正常血圧（収縮期血圧 < 140 mmHg かつ拡張期血圧 < 90 mmHg）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).

Electrocardiogram Screening for Left High R-Wave Predicts Cardiovascular Death in a Japanese Community-Based Population: NIPPON DATA90

Running Title: Electrocardiogram Screening

Type of Manuscript: Full Paper (Original Articles)

Total Pages of the Manuscript: 21

Total Numbers of Tables and Figures: 4 and 0

Authors:

Koshi NAKAMURA ^a, Tomonori OKAMURA ^a, Takehito HAYAKAWA ^b,
Takashi KADOWAKI ^a, Yoshikuni KITA ^a, Akira OKAYAMA ^c
and Hirotsugu UESHIMA ^a for the NIPPON DATA90 Research Group⁺

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

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

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

⁺ Members of the Research Group are listed in the Appendix.

Corresponding Author:

Koshi NAKAMURA, MD

Department of Health Science, Shiga University of Medical Science

Seta Tsukinowa-cho, Otsu 520-2192, Japan

Tel: +81-77-548-2191 Fax: +81-77-543-9732

E-mail: ksnkmr@belle.shiga-med.ac.jp

【 Abstract and Key Words 】

Little is known about the efficacy of left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiography for predicting cardiovascular disease in a general Japanese population. In a large cohort of participants selected randomly from the overall Japanese population, we attempted to evaluate the usefulness of a high amplitude R-wave (left high R-wave) on the electrocardiogram for predicting cardiovascular death. A total of 6,688 Japanese (mean age, 50.7 years old; 57% women) free of previous cardiovascular disease and use of anti-hypertensive agents at baseline were followed for 10 years, from 1990 to 2000. Left high R-wave on the electrocardiogram (the Minnesota Code, 3-1 or 3-3) was found in 9.4% of the 6,688 participants, in 14.6% of the 2,413 hypertensives and in 4.1% of the 4,275 normotensives. During the follow-up period, 128 participants died due to cardiovascular disease. After adjustment for systolic blood pressure and other risk factors, left high R-wave conferred an increased risk of cardiovascular death; the hazard ratio among all the participants was 1.88 (95% confidence interval, 1.22-2.89; $p<0.01$), that among hypertensives was 1.97 (1.20-3.24; $p=0.01$), and that among normotensives was 1.66 (0.69-3.98; $p=0.26$). The population attributable risk percent of left high R-wave for cardiovascular death was 7.6% among all participants, 12.4% among hypertensives and 4.1% among normotensives. Left high R-wave on electrocardiogram, irrespective of the level of systolic blood pressure, was a predictive marker for cardiovascular death among community-dwelling Japanese.

Key Words: left ventricular hypertrophy; electrocardiogram; high amplitude R-wave (left high R-wave); the Minnesota Code; cardiovascular disease

【 Introduction 】

Chronic exposure to elevated blood pressure causes organ damage such as left ventricular hypertrophy (1). Early detection of left ventricular hypertrophy may be necessary to identify individuals at higher cardiovascular risk who need a more clinical intervention to improve their health (2). Although elevated blood pressure is also a risk factor for higher cardiovascular mortality (3), casual measurement of blood pressure may lack accuracy because of the intrinsic variability of blood pressure and possible errors in its measurement (4-6). Therefore, organ damage such as left ventricular hypertrophy may provide a better estimate of high cardiovascular risk than casually measured blood pressure. Japanese have a higher incidence of hypertensive cardiovascular disease, as well as a higher mortality from such disease, as compared with Western populations (7-9), mainly due to the high prevalence of hypertension in Japan (10, 11). Thus, electrocardiogram screening to estimate the risk of left ventricular hypertrophy may be useful in the Japanese population. Although a few previous studies have indicated that left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiography has value as a predictor of cardiovascular disease in the general population, these studies were conducted only in Western populations (12-14).

Recently, in a large cohort of participants selected randomly from the overall Japanese population, we attempted to determine whether left ventricular hypertrophy diagnosed by an electrocardiogram, irrespective of the casual systolic blood pressure level, would be a predictive marker for cardiovascular death among a community-dwelling population, and then to evaluate the utility of electrocardiogram screening for detecting left ventricular hypertrophy. We focused on the high amplitude R-wave (left high R-wave), which is an essential component of the electrocardiogram

findings for left ventricular hypertrophy (12, 14).

【 Methods 】

Study Design and Participants

NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged) is a series of cohort studies conducted by the National Survey on Circulatory Disorders, Japan. In the present study, we analyzed data from NIPPON DATA90; the details of the present cohort have been reported previously (3, 15-18).

A total of 8,384 community residents (3,504 men and 4,880 women; ≥ 30 years old) from 300 randomly selected districts participated in the baseline survey in 1990 and were followed until November 15, 2000. The overall population aged 30 and greater in all districts was 10,956, and the participation rate in this survey was 76.5%. Accordingly, these participants were thought to be representative of the Japanese population. Of the 8,384 participants, 1,696 were excluded for the following reasons: previous coronary heart disease or stroke ($n = 261$), presence of atrial fibrillation on the electrocardiogram ($n = 147$), use of anti-hypertensive agents ($n = 1,202$), some information missing at the baseline survey ($n = 122$), and failure to obtain access due to incomplete residential information at the first survey ($n = 182$). We excluded participants with atrial fibrillation, because it is also a major risk factor for cerebral embolism, which makes it difficult to assess the risk of left high R-wave (19). The remaining 6,688 participants (2,853 men and 3,835 women) were included in the analysis.

Follow-up Survey

The underlying causes of death for the National Vital Statistics were coded according

to the 9th International Classification of Disease for deaths occurring through the end of 1994 and the 10th International Classification of Disease for deaths occurring from the beginning of 1995. The details of the classification in the present study are described elsewhere (3, 15-18).

We were permitted to use National Vital Statistics by the Management and Coordination Agency, Government of Japan. The present study was approved by the Institutional Review Board of Shiga University of Medical Science for ethical issues (No.12-18, 2000).

Baseline Examination

Baseline blood pressures were measured by trained observers using a standard mercury sphygmomanometer on the right arm of seated participants after an acclimation period. Hypertension was defined as systolic blood pressure (SBP) \geq 140 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) \geq 90 mmHg or both, whereas normotension was defined as SBP < 140 mmHg and DBP < 90 mmHg.

A standard 12-lead electrocardiogram was recorded in the supine position. Each electrocardiogram was coded independently by two researchers according to the Minnesota Code (20). Codes in agreement were accepted, whereas codes in disagreement were adjusted by a panel of epidemiologists and cardiologists. Left high R-wave was defined as R-wave in V5 or V6 > 2.6 mV, or R-wave in I, II, III or aVF > 2.0 mV, or R-wave in aVL > 1.2 mV (the Minnesota Code, 3-1), and/or R-wave in I > 1.5 mV but \leq 2.0 mV, or S-wave in V1 plus R-wave in V5 or V6 > 3.5 mV (the Minnesota Code, 3-3). ST-T abnormalities were defined as ST-T depression (the Minnesota Code, 4-1 to 4-3), and/or an inverse or flat T wave (the Minnesota Code, 5-1 to 5-3).

Non-fasting blood samples were obtained and the serum was separated and centrifuged soon after blood coagulation. Plasma samples were also obtained in a siliconized tube containing sodium fluoride. These samples were shipped to one laboratory (SRL, Tokyo) for blood measurements. Serum total cholesterol was measured enzymatically. Lipid measurements were standardized by the Centers for Disease Control/National Heart, Lung, and Blood Institute Lipids Standardization program (21). Hypercholesterolemia was defined as serum total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L, the use of medications for hypercholesterolemia or both. Plasma glucose was also measured enzymatically. Diabetes mellitus was defined as plasma glucose ≥ 11.1 mmol/L, the use of medications for diabetes mellitus or both. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by the square of height (m). Public health nurses obtained information on smoking, drinking, and medical histories.

Statistical Analysis

An unpaired Student's *t*-test or Chi-square test was used to compare risk characteristics at baseline between participants with and without left high R-wave. A Cox proportional hazards model was used to calculate the hazard ratio of hypertension compared to normotension for death due to all-causes, cardiovascular disease, stroke and heart disease. This model incorporated the following variables as covariates: age, sex, body mass index, smoking habit (non-, ex- or current smoker, using two dummy variables with the non-smoker as a reference), drinking habit (non-, ex- or daily drinker, using two dummy variables with the non-drinker as a reference), diabetes mellitus and hypercholesterolemia. The significance of an interaction between SBP and left high R-wave as a predictor of cardiovascular death was tested using an interaction term for the continuous and categorical variables in a multivariate-adjusted model. Similarly, a

Cox proportional hazards model was used to calculate the hazard ratio of left high R-wave for death, as compared with the absence of left high R-wave, incorporating the same covariates listed above and SBP. We estimated the proportion of cardiovascular death attributable to left high R-wave taking into account its prevalence and hazard ratio—i.e. the population attributable risk percent—among all the participants after both sexes were combined using the following formula: [the prevalence of left high R-wave * (adjusted hazard ratio - 1)] / [1 + the prevalence of left high R-wave * (adjusted hazard ratio - 1)].

The hazard ratio analyses for the left high R-wave and the population attributable risk percent of the left high R-wave were repeated among hypertensive and normotensive participants.

The statistical analysis package SPSS 11.0J for Windows was used for statistical processing. All probability values were two-tailed, and the significance level was set at $p < 0.05$.

【 Results 】

The follow-up time for the 6,688 participants (mean age, 50.7 years old) in the present study was 64,340 person-years. There were 521 deaths among the total group of participants, 55 deaths due to strokes and 73 deaths due to heart diseases. Among the total participants, 9.4% had left high R-wave on their baseline electrocardiogram. Of 2,413 hypertensives, 12.4% had left high R-wave, whereas this condition was present in only 4.1% of 4,275 normotensives.

The mean values or proportions of risk characteristics at baseline for male and female participants with and without left high R-wave are summarized in Table 1. Of 2,853

male participants (mean age, 51.4 years old), 15.3% had left high R-wave on the electrocardiogram, whereas 5.0% of 3,835 female participants (mean age, 50.2 years old) had this electrocardiogram abnormality. For men and women, mean values of blood pressure and body mass index, and the prevalence of hypertension were significantly higher among participants with than without left high R-wave. The prevalence of ST-T abnormalities on the electrocardiogram in participants with left high R-wave was 6.9% for men and 11.5% for women.

Among all participants, the hypertensives had a multivariate-adjusted hazard ratio of 1.65 (95% confidence interval, 1.13-2.41; $p=0.01$) for cardiovascular death, 2.35 (1.24-4.48; $p<0.01$) for stroke and 1.45 (0.88-2.39; $p=0.14$) for heart disease death, as compared with the normotensives. The interaction for cardiovascular death between SBP and left high R-wave was not significant in the multivariate-adjusted model ($p=0.33$).

Among all participants, those with left high R-wave had a multivariate-adjusted hazard ratio of 1.88 (1.22-2.89; $p<0.01$) for cardiovascular death, as compared to those without left high R-wave, as shown in Table 2. The population attributable risk percent of left high R-wave for cardiovascular death was 7.6%, when using a prevalence of 9.4% and a hazard ratio of 1.88.

Among the hypertensive participants, those with left high R-wave had a multivariate-adjusted hazard ratio of 1.97 (1.20-3.24; $p<0.01$) for cardiovascular death, as compared with those without left high R-wave, as shown in Table 3. The population attributable risk percent of left high R-wave for cardiovascular death was 12.4%, when a prevalence of 14.6% and a hazard ratio of 1.97 were used. On the other hand, the normotensive participants with left high R-wave had a multivariate-adjusted hazard

ratio of 1.66 (0.69-3.98; $p=0.26$) for cardiovascular death, as compared with those without left high R-wave, as shown in Table 4. The population attributable risk percent of left high R-wave for cardiovascular death was 4.1%, when using a prevalence of 6.4% and a hazard ratio of 1.66.

【 Discussion 】

In the present prospective, community-based study, left high R-wave on the electrocardiogram predicted an increased risk of cardiovascular mortality, which was independent of casual SBP level and other risk factors.

The electrocardiogram is a simple, inexpensive and widely-available test. Because Japanese have a higher incidence or mortality from hypertensive cardiovascular disease than Western populations (7-9), electrocardiogram screening may be useful to evaluate organ damage or presence of left ventricular hypertrophy resulting from prolonged, severe hypertension (1). Left ventricular hypertrophy increases the risk for cardiovascular events through its effects on ventricular function (22), the coronary circulation (23-25) and arrhythmogenesis (25). Left ventricular hypertrophy is also associated with carotid structural changes (26) and asymptomatic cerebrovascular damage (27). For these reasons, a left high R-wave on the electrocardiogram may increase the risk for death from both heart disease and stroke. Thus, it is not surprising that in the present study, left high R-wave predicted an increase in mortality from heart disease, and tended to predict an increase in mortality from stroke as well. The increased risk of death from strokes may support the idea that the left high R-wave is a marker for the presence of a severe carotid structural change.

Only a few studies in Western countries have evaluated the association between left

ventricular hypertrophy as diagnosed by the electrocardiogram and cardiovascular disease among a general population (12-14). A similar study was conducted among a general population in Denmark, whose members were 25 to 74 years old, free of previous coronary heart disease, and not using any anti-hypertensive agents (14). In this Danish population, 14.6%, 1.6% and 1.5% of subjects had voltage-only left ventricular hypertrophy, left ventricular hypertrophy with a negative T wave, and left ventricular hypertrophy with ST depression and a negative T wave on the electrocardiogram, respectively (14). The multivariate-adjusted hazard ratios for cardiovascular mortality of these three electrocardiogram findings after 7 years of follow-up were 1.28 (0.92-1.77), 2.16 (1.25- 3.74) and 2.96 (1.87-4.68), respectively (14). Accordingly, among the Danish population, the population attributable risk percent of left ventricular hypertrophy for cardiovascular disease was 8.0%, when these three electrocardiogram findings were combined. This population attributable risk percent was similar to the population attributable risk percent in the present study.

The utility of electrocardiogram screening for risk of cardiovascular death is evident. It is quite likely that we may be able to use the electrocardiogram to select high-risk individuals from those who are regarded as normotensives by the casual measurement of blood pressure alone (e.g., masked hypertension) (4). However, an issue as to the cost-effectiveness of electrocardiogram screening exists: for what population should we perform electrocardiographic screening when taking into account the cost-effectiveness? This issue needs further evaluation in future studies.

The present study has several limitations. First, it is generally better to stratify left ventricular hypertrophy on the electrocardiogram into two subgroups, a definite left ventricular hypertrophy group (left high R-wave with ST-T abnormalities), and a

possible left ventricular hypertrophy group (left high R-wave without ST-T abnormalities) (12, 14). However, we focused on left high R-wave irrespective of ST-T abnormalities. One reason for this was the limited number of ST-T abnormalities (3.1%) in the present population, which made stratification based on these electrocardiogram abnormalities difficult. Second, the electrocardiogram has some limitations for detecting left ventricular hypertrophy, as compared with the echocardiogram (28), although the electrocardiogram is simpler and less expensive. Finally, the analyses in the present study were performed among community-dwelling Japanese after excluding those with a history of cardiovascular disease and those taking anti-hypertensive agents. Therefore, the results of the present study may not be directly relevant to or adaptable to other populations.

In conclusion, left high R-wave on the electrocardiogram, irrespective of casual SBP, serves as an independent predictor of cardiovascular death among a community-dwelling population. In order to identify individuals at high cardiovascular risk and to improve their health outcomes, electrocardiogram screening for left high R-wave is recommended.

【 Acknowledgements 】

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

【 References 】

- 1 Panidis IP, Kotler MN, Ren JF, Mintz GS, Ross J, Kalman P: Development and regression of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3**: 1309-1320.
- 2 Okin PM, Devereux RB, Jern S, *et al*: LIFE Study Investigators: Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; **292**: 2343-2349.
- 3 Nippon Data 80 Research Group: Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese -- Nippon data 80. *J Hum Hypertens* 2003; **17**: 851-857.
- 4 Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, *et al*: Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 508-515.
- 5 Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, *et al*: Blood pressure control assessed by home, ambulatory and conventional blood pressure measurements in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2002; **25**: 57-63.
- 6 Kawabe H, Saito I, Saruta T: Status of home blood pressure measured in morning and evening: evaluation in normotensives and hypertensives in Japanese urban population. *Hypertens Res* 2005; **28**: 491-498.
- 7 Tanaka H, Iso H, Yokoyama T, Yoshiike N, Kokubo Y: Major Health Problems (Cerebrovascular Disease). In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H, eds: Oxford Textbook of Public Health 4th ed, Vol 3. Oxford: Oxford University Press, 2001, pp1193-1226.

- 8 Omae T, Oita J, Ueda K: The Japanese experience in hemorrhagic stroke. *J Hypertens* 1994; **12(Suppl 10)**: S19-23.
- 9 Kita Y, Okayama A, Ueshima H, *et al*: Stroke incidence and case fatality in Shiga, Japan 1989-1993. *Int J Epidemiol* 1999; **28**: 1059-1065.
- 10 Shimamoto T, Iso H, Iida M, Komachi Y: Epidemiology of cerebrovascular disease: stroke epidemic in Japan. *J Epidemiol* 1996; **6(Suppl)**: S43-47.
- 11 Ueshima H, Okayama A, Kita Y, Choudhury SR: Current epidemiology of hypertension in Japan. *Nippon Rinsho* 1997; **55**: 2028-2033 (in Japanese).
- 12 Kannel WB, Gordon T, Offutt D: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 89-105.
- 13 Kannel WB: Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1991; **9(Suppl 2)**: S3-9.
- 14 Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H, *et al*: Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave; the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002; **23**: 315-324.
- 15 Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003; **253**: 169-180.
- 16 Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, *et al*: Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; **147**: 1024-1032.
- 17 Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, *et al*: Cigarette smoking as a risk

- factor for stroke death in Japan. NIPPON DATA80. *Stroke* 2004; **35**: 1836-1841.
- 18 Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: The NIPPON DATA90 Research Group: The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; **184**:143-150.
- 19 Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; **28**: 973-977.
- 20 Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H: The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification. Littleton: John Wright-PSG Inc, 1982.
- 21 Nakamura M, Sato S, Shimamoto T: Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *J Atheroscler Thromb* 2003; **10**: 145-153.
- 22 Wachtell K, Rokkedal J, Bella JN, *et al*: Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (The LIFE Study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 54-60.
- 23 Stojanovic MM, O'Brien E, Lyons S, Stanton AV: Silent myocardial ischaemia in treated hypertensives with and without left ventricular hypertrophy. *Blood Press Monit* 2003; **8**: 45-51.
- 24 Mansour P, Bostrom PA, Mattiasson I, Lilja B, Berglund G: Low blood pressure

- levels and signs of myocardial ischaemia: importance of left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens* 1993; **7**: 13-18.
- 25 Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG, *et al*: Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 843-851.
- 26 Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, Pessina A, Trimarco B, Zanchetti A: APROS Investigators: Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *J Hum Hypertens* 2004; **18**: 891-896.
- 27 Selvetella G, Notte A, Maffei A, *et al*: Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003; **34**: 1766-1770.
- 28 Reichek N, Devereux RB: Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; **63**: 1391-1398.

【 Appendix 】

⁺ List of the NIPPON DATA90 Research group:

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

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

Consultant: Osamu Iimura (Hokkaido JR Sapporo Hospital, Sapporo, Hokkaido),

Teruo Omae (Health C&C Center, Hisayama, Kasuya, Fukuoka), Kazuo Ueda (Murakami Memorial Hospital, Nakatsu, Oita), Hiroshi Yanagawa (Saitama Prefectural University, Koshigaya, Saitama), Hiroshi Horibe (Aichi Medical University, Nagakute, Aichi).

Participating Researchers: Akira Okayama (Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka), Kazunori Kodama, Fumiyoshi Kasagi (Department of Epidemiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Hiroshima), Tomonori Okamura, Yoshikuni Kita (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga), Takehito Hayakawa, Shinichi Tanihara (Department of Public Health, School of Medicine, Shimane University, Izumo, Shimane), Shigeyuki Saito (Second Department of Internal Medicine School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido), Kiyomi Sakata (Department of Hygiene and Preventive Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Iwate), Yoshikazu Nakamura (Department of Health Science Division of Epidemiology and Community Health, Jichi Medical School, Minami Kawachi, Tochigi), Fumihiko Kakuno (Hikone Public Health Center, Hikone, Shiga).

Participating Research Associates: Toshihiro Takeuchi, Mitsuru Hasebe, Fumitsugu Kusano, Takahisa Kawamoto and members of 300 Public Health Centers in Japan, Masumi Minowa (Faculty of Humanities, Seitoku University, Matsudo, Chiba), Minoru Iida (Kansai University of Welfare Sciences, Kashiwara, Osaka), Tsutomu Hashimoto (Kinugasa General Hospital, Yokosuka, Kanagawa), Shigemichi Tanaka (Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Teine Keijinkai, Sapporo, Hokkaido), Atsushi Terao (Health Promotion Division, Department of Public Health and Welfare, Shiga Prefecture, Otsu, Shiga), Katsuhiko Kawaminami (Department of Public Health Policy, National

Institute of Public Health, Wako, Saitama), Koryo Sawai (The Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, Tokyo), Shigeo Shibata (Clinical Nutrition, Kagawa Nutrition University, Sakado, Saitama).

Table 1. Baseline risk characteristics in 1990 of 6,688 participants based on sex and left high R-wave on the electrocardiogram: NIPPON DATA90.

	Men		Women	
	Left high R-wave		Left high R-wave	
	Absent (n=2,417)	Present (n=436)	Absent (n=3,644)	Present (n=191)
Age (years) †	51.2 ± 13.2	52.5 ± 13.3 *	49.9 ± 13.2	57.6 ± 13.9 *
Body mass index (kg/m ²) †	22.9 ± 3.0	22.8 ± 2.7	22.6 ± 3.2	21.8 ± 2.9 *
Smoking habit ‡				
Never smoker (%)	21.8	21.1	88.0	89.5
Ex-smoker (%)	21.2	22.0	2.5	0.5
Current smoker (%)	57.0	56.9	9.5	9.9
Drinking habit ‡				
Never drinker (%)	37.3	29.4	92.3	93.7
Ex-drinker (%)	5.5	6.4 *	1.0	0.5
Daily drinker (%)	57.2	64.2	6.7	5.8
Systolic blood pressure (mmHg) †	133.6 ± 17.8	142.4 ± 21.1 *	129.0 ± 18.4	143.1 ± 23.5 *
Diastolic blood pressure (mmHg) †	81.9 ± 10.9	86.3 ± 12.2 *	77.7 ± 10.8	83.1 ± 14.3 *
Hypertension (%) ‡	39.3	55.3 *	30.5	58.6 *
ST-T abnormalities				
on the electrocardiogram (%) ‡	1.4	6.9 *	3.4	11.5 *
Diabetes mellitus (%) ‡	6.5	7.3	2.9	5.8 *
Hypercholesterolemia (%) ‡	14.7	17.0	18.8	18.3

Values located after the mark, ±, indicate standard deviation. The mark, *, indicates statistically significant difference between two groups (p<0.05). † Unpaired Student's *t*-test. ‡ Chi-square test.

Table 2. Risk of death over 10 years of follow-up (1990-2000) from all-causes and specific causes predicted by left high R-wave on the electrocardiogram among 6,688 participants: NIPPON DATA90.

	Overall		Men		Women	
	Left high R-wave		Left high R-wave		Left high R-wave	
	Absent (n=6,061)	Present (n=627)	Absent (n=2,417)	Present (n=436)	Absent (n=3,644)	Present (n=191)
Person-years of follow-up period	58,476	5,863	23,030	4,057	35,446	1,806
Death due to all-causes						
Cases	429	92	235	68	194	24
Mortality (per 1,000 person-years)	7.3	15.7	10.2	16.8	5.5	13.3
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.53 (1.22-1.91)*	1.00	1.67 (1.27-2.18)*	1.00	1.25 (0.82-1.92)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.47 (1.17-1.85)*	1.00	1.64 (1.25-2.15)*	1.00	1.25 (0.81-1.92)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.47 (1.16-1.85)*	1.00	1.64 (1.24-2.16)*	1.00	1.21 (0.78-1.87)
Death due to cardiovascular disease						
Cases	105	28	54	16	51	12
Mortality (per 1,000 person-years)	1.8	4.8	2.3	3.9	1.4	6.6
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.96 (1.29-2.97)*	1.00	1.70 (0.97-2.98)	1.00	2.21 (1.17-4.15)*
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.92 (1.26-2.92)*	1.00	1.68 (0.96-2.95)	1.00	2.25 (1.18-4.29)*
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.88 (1.22-2.89)*	1.00	1.68 (0.95-2.98)	1.00	2.12 (1.10-4.09)*
Death due to stroke						
Cases	43	12	16	6	27	6
Mortality (per 1,000 person-years)	0.7	2.0	0.7	1.5	0.8	3.3
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	2.17 (1.14-4.13)*	1.00	2.18 (0.85-5.59)	1.00	2.11 (0.87-5.12)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	2.18 (1.14-4.17)*	1.00	2.17 (0.84-5.61)	1.00	2.25 (0.90-5.63)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.93 (0.99-3.74)	1.00	1.97 (0.74-5.21)	1.00	2.04 (0.80-5.16)
Death due to heart disease						
Cases	57	16	35	10	22	6
Mortality (per 1,000 person-years)	1.0	2.7	1.5	2.5	0.6	3.3
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.98 (1.13-3.45)*	1.00	1.63 (0.81-3.30)	1.00	2.55 (1.03-6.30)*
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.94 (1.11-3.39)*	1.00	1.64 (0.81-3.33)	1.00	2.48 (0.98-6.26)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	2.06 (1.16-3.64)*	1.00	1.69 (0.82-3.46)	1.00	2.57 (1.00-6.58)*

Values in parentheses indicate 95% confidence interval of hazard ratios. The mark, *, indicates statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$).

† Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age. ‡ Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age, body mass index, smoking habit, drinking habit, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. § Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age, body mass index, smoking habit, drinking habit, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and systolic blood pressure. Sex was also adjusted, when men and women were combined.

Table 3. Risk of death in hypertensives from all-causes and specific causes over 10 years of follow-up (1990-2000) associated with left high R-wave on the electrocardiogram: NIPPON DATA90.

	Overall		Men		Women	
	Left high R-wave		Left high R-wave		Left high R-wave	
	Absent (n=2,060)	Present (n=353)	Absent (n=950)	Present (n=241)	Absent (n=1,110)	Present (n=112)
Person-years of follow-up period	19,509	3,235	8,927	2,197	10,582	1,038
Death due to all-causes						
Cases	235	68	119	47	116	21
Mortality (per 1,000 person-years)	12.0	21.0	13.3	21.4	11.0	20.2
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.67 (1.27-2.18)*	1.00	1.94 (1.38-2.72)*	1.00	1.30 (0.81-2.07)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.62 (1.23-2.13)*	1.00	1.89 (1.33-2.67)*	1.00	1.28 (0.79-2.07)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.63 (1.23-2.15)*	1.00	1.87 (1.31-2.65)*	1.00	1.31 (0.81-2.13)
Death due to cardiovascular disease						
Cases	68	22	31	12	37	10
Mortality (per 1,000 person-years)	3.5	6.8	3.5	5.5	3.5	9.6
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.91 (1.18-3.09)*	1.00	1.77 (0.91-3.46)	1.00	1.85 (0.92-3.72)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.85 (1.13-3.01)*	1.00	1.74 (0.88-3.41)	1.00	1.75 (0.85-3.62)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.97 (1.20-3.24)*	1.00	1.89 (0.95-3.75)	1.00	1.79 (0.87-3.72)
Death due to stroke						
Cases	33	9	14	4	19	5
Mortality (per 1,000 person-years)	1.7	2.8	1.6	1.8	1.8	4.8
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.66 (0.79-3.47)	1.00	1.38 (0.45-4.23)	1.00	1.80 (0.67-4.84)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.60 (0.76-3.39)	1.00	1.32 (0.42-4.08)	1.00	1.84 (0.65-5.17)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.64 (0.77-3.50)	1.00	1.46 (0.46-4.61)	1.00	1.82 (0.64-5.13)
Death due to heart disease						
Cases	33	13	17	8	16	5
Mortality (per 1,000 person-years)	1.7	4.0	1.9	3.6	1.5	4.8
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	2.24 (1.18-4.28)*	1.00	2.08 (0.90-4.84)	1.00	2.16 (0.79-5.91)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	2.12 (1.10-4.10)*	1.00	2.09 (0.89-4.90)	1.00	1.85 (0.65-5.25)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	2.40 (1.23-4.68)*	1.00	2.26 (0.95-5.40)	1.00	2.08 (0.73-5.94)

Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or both. Values in parentheses indicate 95% confidence interval of hazard ratios. The mark, *, indicates statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$). † Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age. ‡ Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age, body mass index, smoking habit, drinking habit, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. § Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age, body mass index, smoking habit, drinking habit, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and systolic blood pressure. Sex was also adjusted, when men and women were combined.

Table 4. Risk of death in normotensives from all-causes and specific causes over 10 years of follow-up (1990-2000) associated with left high R-wave on the electrocardiogram: NIPPON DATA90.

	Overall		Men		Women	
	Left high R-wave		Left high R-wave		Left high R-wave	
	Absent (n=4,001)	Present (n=274)	Absent (n=1,467)	Present (n=195)	Absent (n=2,534)	Present (n=79)
Person-years of follow-up period	38,967	2,629	14,104	1,860	24,864	769
Death due to all-causes						
Cases	194	24	116	21	78	3
Mortality (per 1,000 person-years)	5.0	9.1	8.2	11.3	3.1	3.9
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.22 (0.79-1.86)	1.00	1.35 (0.85-2.15)	1.00	0.77 (0.24-2.44)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.22 (0.80-1.87)	1.00	1.39 (0.88-2.22)	1.00	0.76 (0.24-2.44)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.23 (0.80-1.88)	1.00	1.37 (0.85-2.19)	1.00	0.75 (0.24-2.40)
Death due to cardiovascular disease						
Cases	37	6	23	4	14	2
Mortality (per 1,000 person-years)	0.9	2.3	1.6	2.2	0.6	2.6
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.59 (0.67-3.81)	1.00	1.31 (0.45-3.79)	1.00	2.73 (0.62-12.05)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.64 (0.69-3.94)	1.00	1.48 (0.51-4.33)	1.00	2.94 (0.65-13.34)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.66 (0.69-3.98)	1.00	1.43 (0.49-4.23)	1.00	2.77 (0.60-12.71)
Death due to stroke						
Cases	10	3	2	2	8	1
Mortality (per 1,000 person-years)	0.3	1.1	0.1	1.1	0.3	1.3
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	4.11 (1.10-15.37)*	1.00	7.32 (1.03-52.06)*	1.00	2.49 (0.31-19.96)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	3.75 (0.99-14.20)	1.00	7.88 (0.95-65.67)	1.00	2.39 (0.29-19.60)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	3.74 (0.98-14.25)	1.00	7.96 (0.75-85.16)	1.00	2.35 (0.28-19.43)
Death due to heart disease						
Cases	24	3	18	2	6	1
Mortality (per 1,000 person-years)	0.6	1.1	1.3	1.1	0.2	1.3
Age and sex-adjusted hazard ratio †	1.00	1.14 (0.34-3.79)	1.00	0.85 (0.20-3.67)	1.00	3.14 (0.38-26.14)
Multivariate-adjusted hazard ratio ‡	1.00	1.17 (0.35-3.95)	1.00	0.92 (0.21-4.00)	1.00	3.88 (0.43-35.25)
Multivariate-adjusted hazard ratio §	1.00	1.22 (0.36-4.11)	1.00	0.94 (0.21-4.12)	1.00	3.44 (0.37-32.35)

Normotension was defined as systolic blood pressure < 140 mmHg and diastolic blood pressure < 90 mmHg. Values in parentheses indicate 95% confidence interval of hazard ratios. The mark, *, indicates statistically significant difference between two groups ($p < 0.05$). † Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age. ‡ Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age, body mass index, smoking habit, drinking habit, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. § Hazard ratios were calculated by a Cox proportional hazards regression model adjusted for age, body mass index, smoking habit, drinking habit, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and systolic blood pressure. Sex was also adjusted, when men and women were combined.

公表済論文

1	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 Hypertension Research (in press)
2	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 cardiovascular death in men: NIPPON DATA80 Circulation Journal (in press)
3	著者名 論文題目 雑誌名	Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Ueshima H. 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
4	著者名 論文題目 雑誌 備考	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
5	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 DATA 80, 1980-1999 Journal of Epidemiology 2005;15(4):146-153
6	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

新聞等での報道

1	タイトル 新聞名	血圧・血糖・たばこ コレステロール 検査値で分かる死亡率 読売新聞 2005年11月13日
---	-------------	--

おわりに

NIPPPON DATA 研究班の特徴のひとつは、所属の異なる多くの研究者が、共同で取り組んでいる点である。往々にして、このような多施設共同研究はうまく協調が取れずに研究の進行が止まることがあるが、幸いにも、本研究班は年を経るごとにその成果が急速に増大しつつある。さらに、分担研究者の組織に属する若い研究者が、従来にもましてより積極的に班研究に参加することにより、若い研究者の公表論文も増加している。

この意味するところは、研究班そのものが若い研究者や公衆衛生実務者等に優れた教育・研究機会を提供していることである。もとより、組織的な共同研究は相互交流も含め、そのような役割を担っているものであるが、NIPPPON DATA 班はその特徴をより色濃く生み出している。

今後とも、本多施設共同研究が、若手の研究者・教育者、実務者の育成にも大いに貢献できるような役割が果たせたらと考えている。

主任研究者

上島 弘嗣

平成17年度厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

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

平成18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