

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

12. コホートデータを用いた予防のパラドックスの検証：JMS II コホート研究

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学医学教育センター教授
研究協力者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学部門教授
研究協力者 古城隆雄 東海大学健康学部健康マネジメント学科

研究要旨

これまで脳卒中の発症と単一の危険因子との間には予防のパラドックスがあるとの報告がある。今回我々は、複数の危険因子でも予防のパラドックスが確認されかどうかを検証した。Cox比例ハザードモデルを用いて最も強い危険因子を特定した。対象者を以下の方法分類した。1つめは、性別や年齢に関わらず単一の危険因子が高リスクとなっているかどうかでの分類、2つめは、高血圧、高血糖、高脂血症のうち1~3つのリスクで高リスクとなっているかどうかでの分類である。それぞれの群で脳卒中発症における予防のパラドックスが存在するかを各群の発症数の割合で比較した。高血圧が脳卒中発症において最も強い危険因子であった。単一の危険因子における脳卒中発症割合は46-63%で、1-3つの危険因子における割合は71-83%であった。この結果は、複数の脳卒中危険因子が関係している場合には、予防のパラドックスは存在しなかった。このことは、脳卒中発症予防において複数の危険因子を抱えている対象者においてはハイリスクストラテジーがより効果的であることを示唆している。

A. 研究目的

脳卒中の発症や死亡は増加している。高血圧、高血糖、脂質異常、喫煙は脳卒中の危険因子であり、公衆衛生的なストラテジーにとって重要である¹⁻³。ローズは、集団で見た場合の脳卒中予防においては、ポピュレーションストラテジーの方が、ハイリスクストラテジーより全体の脳卒中の発症数を減少できると報告した⁴。このことは、少数のハイリスク群に比べて、リスクが低い多くの対象者からの方が脳卒中発症が多くなるとして、予防のパラドックスと呼ばれている。予防のパラドックスについては、妊娠糖尿病、アルコール、ギャンブル関連疾患などの循環器疾患以外でも見られる⁵⁻⁹。よってこの概念は公衆衛生分野における様々な疾病予防の概念として政策立案者に広く受け入れられている。

ローズの研究を始めとして多くの研究で脳卒中と単一の危険因子との関連を検討し

ている^{10,11}。しかしながら、健診や日常診療においては、同時に複数の危険因子を検討し、対応することが一般的である¹。我々の知る範囲で、複数の危険因子を用いた予防のパラドックスについて検討した研究はなかった。今回、我々は、複数の危険因子があった場合には、予防のパラドックスにはならないのではないかと考え、脳卒中発症の相加的な影響を検討することとした^{3, 12, 13}。この仮説を検証するために、住民対象のコホート研究を用いて、複数の危険因子が存在する際にもポピュレーションストラテジーがハイリスクストラテジーより有効かどうかを検証した。

B. 研究方法

対象者

Jichi Medical School (JMS) コホート研究は、1992年より開始された全国12地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関

する大規模コホート研究である^{14, 15}。研究の参加者は12,490人(男性4,911,女性7,579人)であり、ベースラインデータの収集は1992年から1995年にかけて行われ、平均追跡期間は10.7年、全体で132,843人年であった。対象者のうち、40歳未満、90歳以上、脳卒中の既往、脳卒中発症に関する情報がない、検討する危険因子の情報がない、ものを除隊した。

アウトカム

主要なアウトカムについては、放射線科、神経内科、循環器内科の医師からなる独立したJMSコホート研究症例検討委員会にて決定した。脳卒中発症は、National Institute of Neurological Disorders and Strokeの診断基準に則って、非てんかん性の神経学的欠損が24時間以上持続するものとした¹⁶。

脳卒中危険因子

脳卒中危険因子は以下の6つとした。1) 高血圧、2) 高血糖、3) 脂質異常、4) 肥満(BMI \geq 25)、5) 喫煙、6) 飲酒の6つである。これらの危険因子は過去の脳卒中発症に関するエビデンスに基づいて選択した(1-3)。血圧は座位5分安静後に自動血圧計(BP203RV-II, 日本コーリン)を右腕に装着して測定した。血圧の分類は、正常血圧(130 / 85 mmHg未満)、前高血圧(130-139 / 85-89 mmHg)、I度高血圧(140-159 / 90-99 mmHg)、II度高血圧(160-179 / 100-109 mmHg)、III度高血圧(180 / 110 mmHg以上)とした¹⁷。血圧 \geq 140 / 90 mmHgを高血圧、血糖 \geq 126 mg/dLを高血糖、LDLコレステロール(Friedewald法) \geq 140 mg/dLまたはHDLコレステロール $<$ 40 mg/dLまたは中性脂肪 \geq 150 mg/dLを脂質異常とした¹⁸。Body mass index(BMI)は体重を身長(m)の二乗で割ったものと定義し、BMI \geq 25 kg/m²をBMI高値とした。飲酒は男性で1日40g以上、女性で20g以上飲んでいる場合を飲酒ありとした。喫煙は現在喫煙者を喫煙者とした。

統計解析

カテゴリ変数は人数と割合で、数量変数

は平均値とSDで表した。両側検定で $p < 0.05$ で有意とした。年齢は40-59歳、60歳以上の2群に分類し、男女別に解析した。全ての統計解析はIBM SPSS version 26 for windowsを使用した。いずれの検定も両側検定で統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。

予防のパラドックスを検討するために、Figure 2のように理論上のモデルを作成した。リスクあり群から50%未満しか脳卒中発症が起こっていない場合を予防のパラドックス陽性、リスクあり群から50%以上脳卒中が発症している場合を予防のパラドックス陰性、95%信頼区間が50%をまたぐ場合をどちらの傾向もなし、とした(Figure 2)。予防のパラドックスを検討するのに、1) 単一の危険因子の場合と、2) 高血圧、高血糖、脂質異常の複数の危険因子の場合、とで検討した。

過去の研究^{2, 3, 18-20}から高血圧を主要な単一の危険因子として、脳卒中発症との関連をCox比例ハザードモデルを用いて検討した。その際、調整因子は高血圧、高血糖、脂質異常、BMI高値、喫煙、飲酒で調整し、ハザード比と95%信頼区間を計算した²¹。血圧の5つの分類で脳卒中の発症率を計算し、予防のパラドックスが存在するかどうかを検討した。

次に、高血圧、高血糖、脂質異常の3つの危険因子のうち、0, 1, 2, 3個の危険因子がある4つの群で脳卒中の発症率を計算し、さらに1つでも危険因子がある場合の予防のパラドックスについて検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は倫理審査委員会の承認のもと行っている(自治医科大学06-11, 2006)。対象者からはインフォームドコンセントにより同意書を取得している。

C. 研究結果

JMSコホート研究の全対象者12,490人のうち、9,051人を対象とした。追跡期間中の脳卒中発症は370例(4.1%)で、男性191例(52%)、女性179例(48%)であった。9,051にのうち男性は3,525人(38.9%)で、

平均年齢は57.5±9.4歳であった。

脳卒中危険因子はTable 1に示しているが、男性では、脂質異常（50%）、喫煙（49%）、飲酒（41%）、高血圧（35%）で、女性では、脂質異常（47%）、高血圧（30%）、BMI \geq 25（25%）、高血糖（10%）であった。

Table 2に脳卒中発症の調整ハザード比を性、年齢で分けて示している。男女とも高年齢（ \geq 60歳）では、脳卒中発症のリスクは高かった（男性HR：6.08；CI：2.73-13.55、女性：2.77；1.26-6.10）。女性の若年齢群（40-59歳）では、脳卒中に対して高血圧が最も有意なリスクの上昇を認めた（HR：7.41；CI：1.80-30.51）。高血圧は高年齢群で男女とも脳卒中に対して有意なリスクの上昇を認めた（男性HR：2.99；CI：1.56-5.71、女性：3.25；1.49-7.08）。

男女で高血圧分類別に脳卒中の発症率を計算した（Figure 3A）ところ、男女とも高血圧分類が重症となるに従い脳卒中発症率は高くなっていった。中でも男性で高年齢群では脳卒中発症率が他の群に比べて高かった。若年齢群では、脳卒中発症例のうち男性で46%（95%CI:29-62%）、女性で49%（33-64%）が高血圧であった（Figure 3B）。一方、高年齢群では、63%が高血圧であった。脳卒中発症では、高年齢群の男性を除いては、高血圧ありが50%以上とはなっていないかった。

同様の解析を危険因子数で行った（Figure 4）ところ、男女で異なった傾向となっていた。高年齢群の男性では、危険因子数が増加すると脳卒中発症率が増加していた。高年齢群の女性では、危険因子数の増加に伴い脳卒中発症が増加していたが、若年齢群の女性では危険因子数が増加してもあまり脳卒中発症率は軽度であった。脳卒中発症例のうち、両年齢群で男女とも、危険因子が1-3個ある場合が50%を超えていた（高齢者群男性83%（77-89%）、高齢者群女性74%（67%-82%）、若年齢群男性71%（56%-86%）、若年齢群女性79%（67%-92%））（Figure 4B）。

D. 考察

今回の研究では、これまでの研究で言われていたように高血圧が脳卒中に対する最も主要な危険因子であることがわかった^{2, 3, 18-20}。高年齢男性を除いて、脳卒中発症例の約50%に高血圧があった。単一の危険因子として高血圧は脳卒中発症の46-63%に関連していた。しかしながら、脳卒中の危険因子数1-3個で見た場合では、年齢や性別にかかわらず脳卒中の50%以上に関連していた。このことは、脳卒中の危険因子を持っている場合には、ポピュレーションストラテジーよりハイリスクストラテジーの法が有用であることを意味している。

脳卒中ガイドラインにもあるように高血圧は単独で最も強い危険因子である^{2, 3, 17}。過去の研究と比較して、本研究では喫煙や飲酒、脂質異常、高血糖が脳卒中発症の有意なリスクとはなっていないかった。過去の結果との乖離については脳卒中の病型と危険因子の重症度との関係についてのより詳細な検討が必要である。例えば、過去の研究では男性で1日21本以上の喫煙と脳卒中を検討していた研究がある^{22, 23}が、本研究では、喫煙は現在喫煙者のみを対象とした。同様に1日3合以上の飲酒と脳出血との関連を検討していた研究がある^{24, 25}が、本研究では、飲酒量はそれよりは少なかった。HDL低値が脳卒中リスクを増加するとした研究²⁶や、アジアにおけるコホート研究で総コレステロールが脳梗塞のリスクを増加するとして研究²⁷もある。

脳卒中例のうち46-63%が高血圧があった。一方、複数の脳卒中危険因子のうち1つでも危険因子を持つものをハイリスクグループとすると、脳卒中例のうち71-83%で50%を超えていた。EPOCH-JAPANでは、10のコホートのメタアナリシス（対象者70,000人以上）を解析した結果、脳卒中死亡のうち52%が血圧上昇（ \geq 120/80 mmHg）によるものであった²⁸。血圧上昇が本研究より低い基準であり、死亡を対象としていることを考慮すると、脳卒中発症においては何らかの危険因子を持っていると脳卒中発症が増加すると思われ、50%を超えるものと考えられる。

今回の研究のみで、複数の危険因子のいず

れかを持つ群をハイリスク群とするストラテジーが有効であるとまではいえず、今後さらに同様の研究が必要である。ハイリスクストラテジーを採用する場合でも、どのような人をハイリスクとするかについては、慎重に対象者を見分ける必要がある。日本では4,300万人が高血圧で、そのうち33%は未治療もしくは高血圧を認識していない²⁹。一方、ポピュレーションストラテジーでは、対象者全体のリスクをどのように評価し、どのように費用対効果を計算するかは難しい問題である。ポピュレーションストラテジーについての過去の研究では、収縮期血圧を全体で5 mmHg低下させるなどの方法が提案されているが、これらのストラテジーを実施する具体的な方法については議論の余地がある。ハイリスクストラテジーでは、限られたリスクの高い集団に高額の治療をするよりは、集団全体のリスクを減少させる方が有効であるとされる。しかしながら、今日では、身体所見を含む集団健診は広く普及しておりスタチンや降圧薬などが比較的 low コストで手に入るようになってきている³⁰。

本研究の特徴としては、今回、全国12地域における実際のコホート集団を用いて、単一の危険因子もしくは複数の危険因子がハイリスクストラテジーもしくはポピュレーションストラテジーのいずれが脳卒中予防に効果的かを検討することができた。しかしながら、本研究にもいくつかの弱点がある。一つ目は危険因子の評価がコホート設定時のみであるため、脳卒中発症者の中には、追跡期間中に危険因子が出現した可能性もあるかもしれない。二つ目は今回のデータは追跡が2005年までで終了していたことでやや古いものとなっていること。三つ目は対象者は田舎で高齢者が多い集団であったことで、結果に影響があった可能性がある。四つ目は脳卒中は病型別（脳梗塞や脳出血など）に検討していない。五つ目は今回検討した危険因子以外、例えば心房細動の有無や内服薬について解析対象としていないこと。最後に今回の検討は理論上のモデルに基づいて予防のパラドックスを検証したことが挙げられる。これらを検証す

るためには今後さらなる研究が必要となると考える。

E. 結論

脳卒中発症における単一の危険因子の影響は46-63%であったが、危険因子1-3個がある場合は71-83%となっていた。この結果は、脳卒中予防には、複数の脳卒中危険因子がある場合には、予防のパラドックスは当てはまらず、複数ある危険因子に焦点をあてるようなハイリスクストラテジーが有効であることを示唆している。

参考文献

1. Ishihara, H., Suzuki, M., 2016. Japanese guidelines for the management of stroke 2015: overview of the chapter on subarachnoid hemorrhage. *Nihon Rinsho* 74, 677-680.
2. Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B.M., et al., 2018. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49, e46-e110.
3. Virani, S.S., Alonso, A., Aparicio, H.J., Benjamin, E.J., Bittencourt, M.S., Callaway, C.W., Carson, A.P., Chamberlain, A.M., Cheng, S., et al., 2021. Heart disease and stroke STATISTICS-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 143, e254-e743.
4. Rose, G., 1981. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 282, 1847-1851 (Clinical Research Edition).
5. Caetano, R., Mills, B.A., 2011. The Hispanic Americans Baseline Alcohol Survey (HABLAS): is the "prevention par

- adox” applicable to alcohol problems a cross Hispanic national groups? *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35, 1256-1264.
6. Caetano, R., Mills, B., Pinsky, I., Zaleski, M., Laranjeira, R., 2012. The distribution of alcohol consumption and the prevention paradox in Brazil. *Addiction* 107, 60-68.
7. Canale, N., Vieno, A., Griffiths, M. D., 2016. The extent and distribution of gambling-related harms and the prevention paradox in a British population survey. *J. Behav. Addict.* 5, 204-212.
8. Danielsson, A.-K., Wennberg, P., Hillb, B., Romelsjö, A., 2012. Alcohol use, heavy episodic drinking and subsequent problems among adolescents in 23 European countries: does the prevention paradox apply? *Addiction* 107, 71-80.
9. Delfabbro, P., King, D., 2017. Prevention paradox logic and problem gambling: does low-risk gambling impose a greater burden of harm than high-risk gambling? *J. Behav. Addict.* 6, 163-167.
10. Rose, G., 1985. Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* 14, 32-38.
11. Sniderman, A.D., Thanassoulis, G., Williams, K., Pencina, M., 2016. Risk of premature cardiovascular disease vs the number of premature cardiovascular events. *JAMA Cardiol.* 1, 492-494.
12. Du, X., McNamee, R., Cruickshank, K., 2000. Stroke risk from multiple risk factors combined with hypertension: a primary care based case-control study in a defined population of northwest England. *Ann. Epidemiol.* 10, 380-388.
13. Grundy, S.M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith Jr., S., Fuster, V., 1999. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for health care professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100, 1481-1492.
14. Ishikawa, S., Gotoh, T., Nago, N., Kayaba, K., 2002. The Jichi medical school (JMS) cohort study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *J. Epidemiol.* 12, 408-417.
15. Ishikawa, S., Kayaba, K., Gotoh, T., Nago, N., Nakamura, Y., Tsutsumi, A., Kajii, E., 2008. Incidence of total stroke, stroke subtypes, and myocardial infarction in the Japanese population: the JMS cohort study. *J. Epidemiol.* 18, 144-150.
16. Adams Jr., H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh 3rd, E.E., 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35-41.
17. Doi, K., Nishida, O., Shigematsu, T., Sadahiro, T., Itami, N., Iseki, K., Yuzawa, Y., Okada, H., Koya, D., et al., 2018. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin. Exp. Nephrol.* 22, 985-1045.
18. Kinoshita, M., Yokote, K., Arai, H., Iida, M., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., Umemoto, S., Egusa, G., Ohmura, H., et al., 2018. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J. Atheroscler. Thromb.* 25, 846-984.
19. Kannel, W.B., Wolf, P.A., McGee, D.L., Dawber, T.R., McNamara, P., Castelli, W.P., 1981. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 245, 1225-1229.
20. Tanaka, H., Ueda, Y., Hayashi, M., Date, C., Baba, T., Yamashita, H., Shoji, H., Tanaka, Y., Owada, K., et al., 1982. Risk factors for cerebral hemorrhage

hage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13, 62-73.

21. Kuitunen, I., Ponkilainen, V.T., Uimonen, M.M., Eskelinen, A., Reito, A., 2021. Testing the proportional hazards assumption in cox regression and dealing with possible non-proportionality in total joint arthroplasty research: methodological perspectives and review. *BMC Musculoskelet. Disord.* 22, 489.

22. Mannami, T., Iso, H., Baba, S., Sasaki, S., Okada, K., Konishi, M., Tsugane, S., Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group, 2004. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35, 1248-1253.

23. Nakayama, T., Date, C., Yokoyama, T., Yoshiike, N., Yamaguchi, M., Tanaka, H., 1997. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 28, 45-52.

24. Di Castelnuovo, A., Rotondo, S., Iacoviello, L., Donati, M.B., De Gaetano, G., 2002. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 105, 2836-2844.

25. Iso, H., Baba, S., Mannami, T., Sasaki, S., Okada, K., Konishi, M., Tsugane, S., JPHC Study Group, 2004. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35, 1124-1129.

28. Fujiyoshi, A., Ohkubo, T., Miura, K., Murakami, Y., Nagasawa, S.Y., Okamura, T., Ueshima, H., 2012 Sep. Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 35 (9), 947-9

53. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.87>.

29. Satoh, A., Arima, H., Ohkubo, T., Nishi, N., Okuda, N., Ae, R., Inoue, M., Kurita, S., Murakami, K., et al., 2017. Associations of socioeconomic status with prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *J. Hypertens.* 35, 401-408.

26. Soyama, Y., Miura, K., Morikawa, Y., Nishijo, M., Nakanishi, Y., Naruse, Y., Kagamimori, S., Nakagawa, H., Oyabe Study, 2003. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 34, 863-868.

27. Zhang, X., Patel, A., Horibe, H., Wu, Z., Barzi, F., Rodgers, A., MacMahon, S., Woodward, M., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, 2003. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int. J. Epidemiol.* 32, 563-572.

30. Sniderman, A.D., Thanassoulis, G., Wilkins, J.T., Furberg, C.D., Pencina, M., 2018. Sick individuals and sick populations by Geoffrey Rose: cardiovascular prevention updated. *J. Am. Heart Assoc.* 7, e010049.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kojo T, Ae R, Kosami K, Ishikawa S, Inami I. Prevention paradox between stroke and multiple potential risk factors using data from a population-based cohort study. *Preventive Medicine.* 2021 Oct 20;153:106857. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106857.

2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

3. その他

1. 特許取得

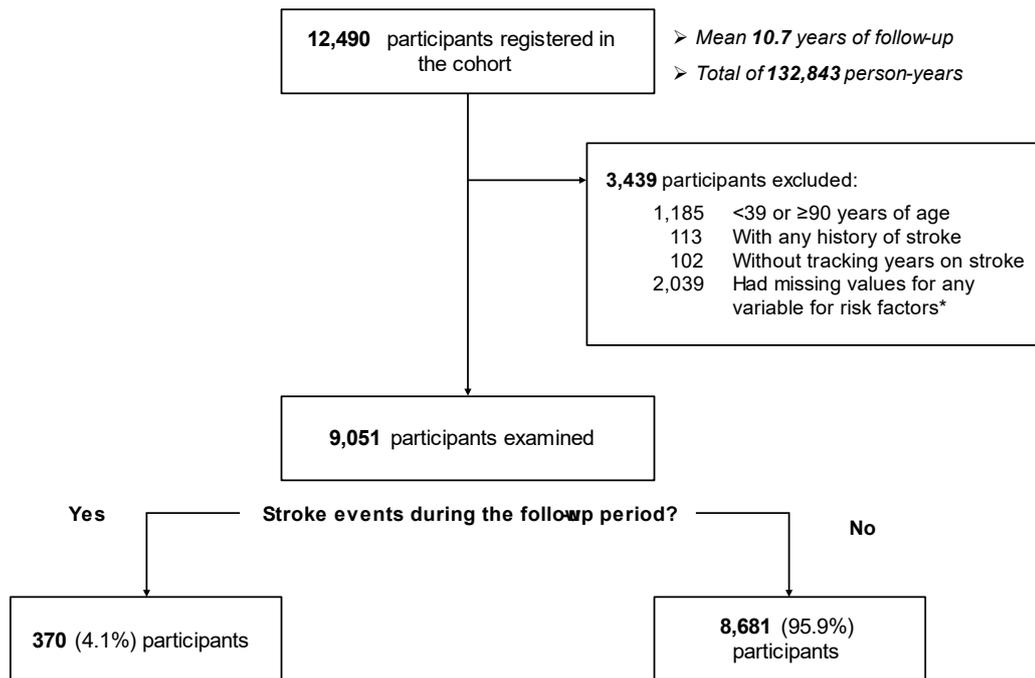


Figure 1. Flowchart of participant selection for analysis

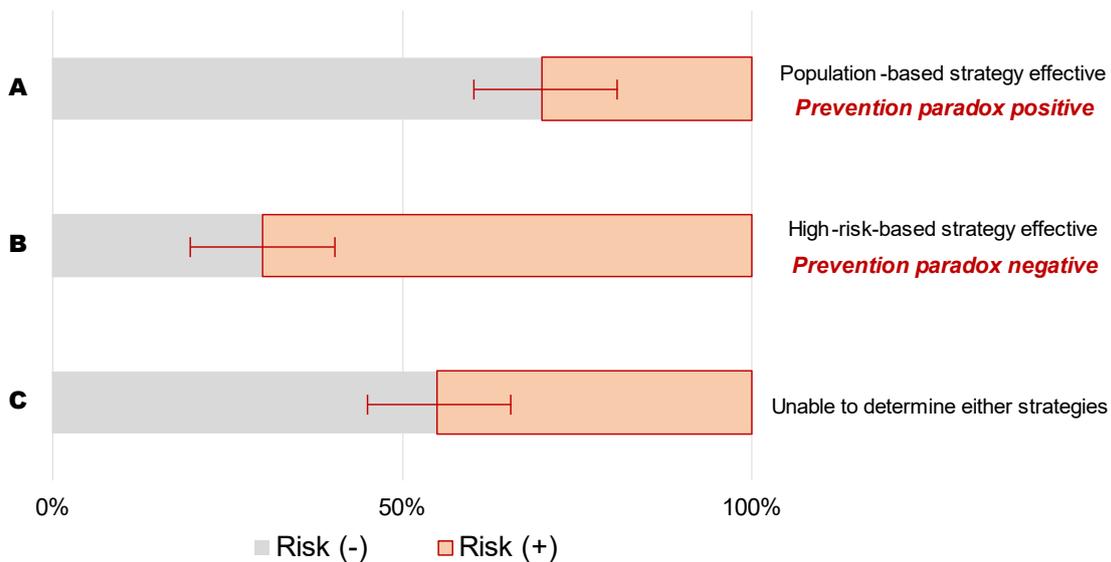


Figure 2. Theoretical model to determine the strategy for stroke prevention

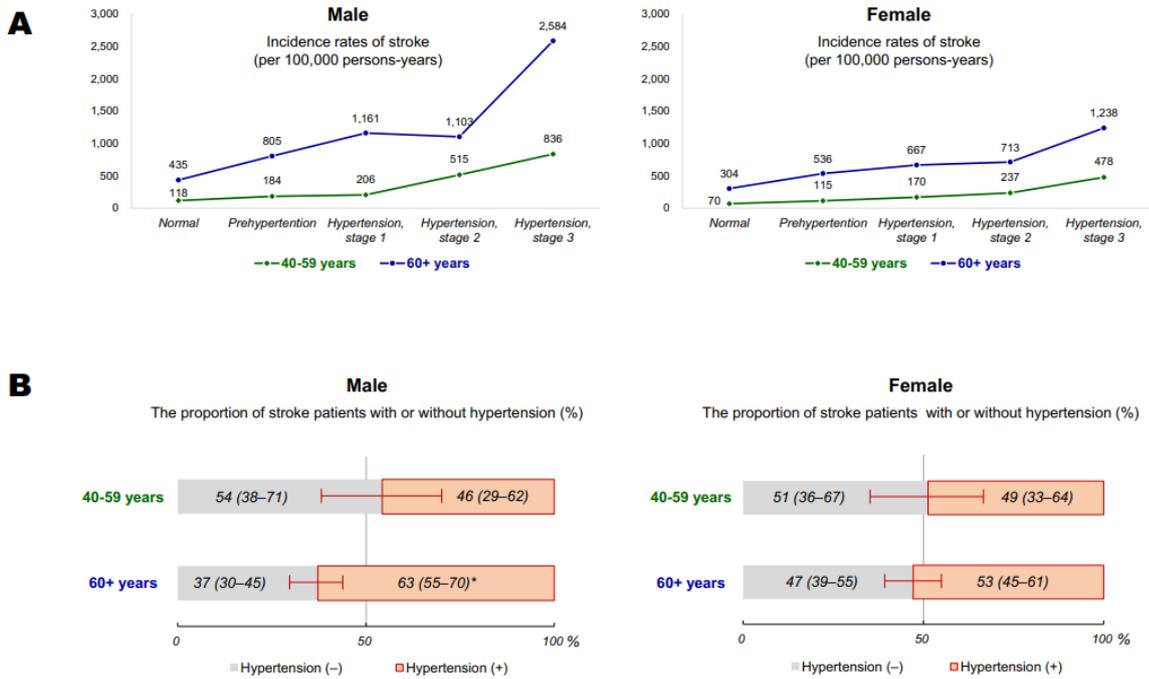


Fig. 3. Incidence rates of stroke and proportion of stroke patients with hypertension. Ranges in the parentheses represent 95% confidence intervals. Fig. B shows percentages of patients who have had hypertension among all patients developing stroke events.
*Significantly more than 50%.

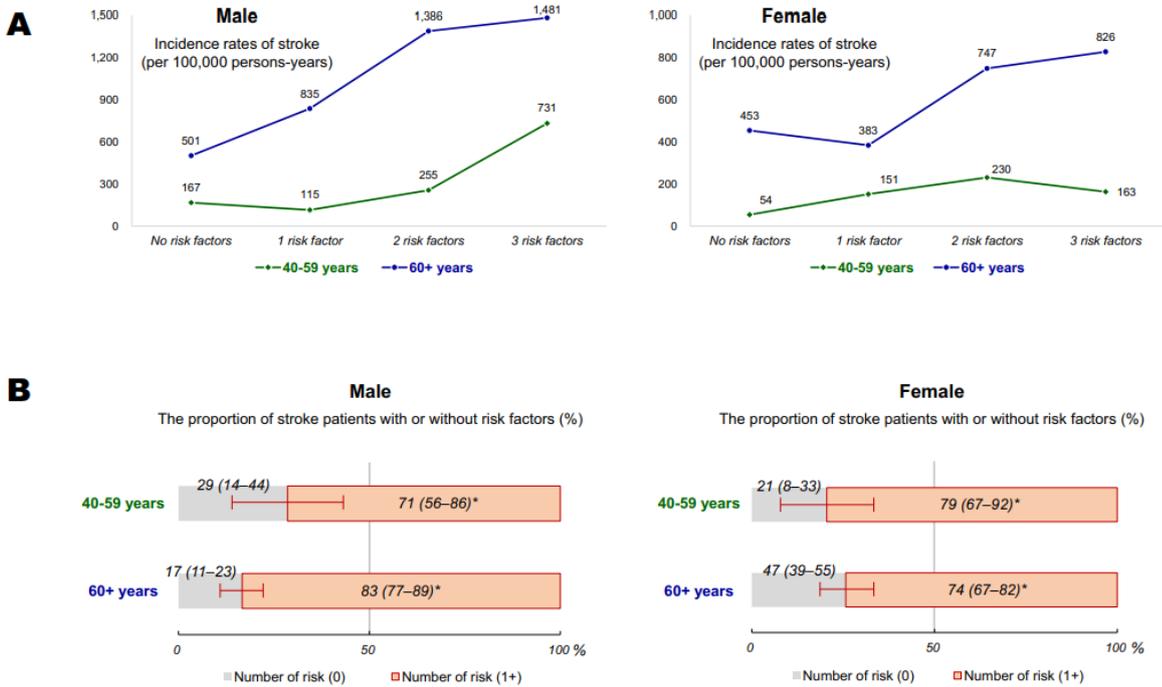


Fig. 4. Incidence rates of stroke and proportion of stroke patients with more risk factors. Ranges in the parentheses represent 95% confidence intervals. Fig. B shows percentages of patients who have had one or more risk factors (hypertension, hyperglycemia, and/or dyslipidemia) among all patients developing stroke events.
*Significantly more than 50%.

Table 1
Potential risk factors for stroke according to sex.

| | Male | | Female | | Total | |
|-----------------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | (n = 3525) | | (n = 5526) | | (N = 9051) | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Age, years | | | | | | |
| 40–59 | 1767 | (50) | 2944 | (53) | 4711 | (52) |
| 60–89 | 1758 | (50) | 2582 | (47) | 4340 | (48) |
| Potential risk factors for stroke | | | | | | |
| (1) Hypertension | | | | | | |
| – | 2288 | (65) | 3878 | (70) | 6166 | (68) |
| + | 1237 | (35) | 1648 | (30) | 2885 | (32) |
| (2) Hyperglycemia | | | | | | |
| – | 3010 | (85) | 4953 | (90) | 7963 | (88) |
| + | 515 | (15) | 573 | (10) | 1088 | (12) |
| (3) Dyslipidemia | | | | | | |
| – | 1771 | (50) | 2931 | (53) | 4702 | (52) |
| + | 1754 | (50) | 2595 | (47) | 4349 | (48) |
| (4) Body mass index ≥ 25 | | | | | | |
| – | 2772 | (79) | 4152 | (75) | 6924 | (76) |
| + | 753 | (21) | 1374 | (25) | 2127 | (24) |
| (5) Current smoking | | | | | | |
| – | 1811 | (51) | 5254 | (95) | 7065 | (78) |
| + | 1714 | (49) | 272 | (5) | 1986 | (22) |
| (6) Alcohol drinking | | | | | | |
| – | 2079 | (59) | 5076 | (92) | 7155 | (79) |
| + | 1446 | (41) | 450 | (8) | 1896 | (21) |

Note: Sample size of the items varies with missing data.

Table 2
Adjusted hazard ratio for stroke according to sex and age groups.

| Potential risk factors | Total | | Age groups | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|----------|
| | | | 40–59 years | | ≥ 60 years | |
| | Adjusted HR (95% CI) ^a | p-values | Adjusted HR (95% CI) ^a | p-values | Adjusted HR (95% CI) ^a | p-values |
| Male | | | | | | |
| Age ≥ 60 years | 6.08 (2.73–13.55) | <0.01 | NA | | NA | |
| Hypertension | 3.16 (1.72–5.80) | <0.01 | 4.16 (0.71–24.57) | 0.115 | 2.99 (1.56–5.71) | <0.01 |
| Hyperglycemia | 2.64 (1.38–5.05) | <0.01 | 6.55 (0.99–43.23) | 0.051 | 2.32 (1.16–4.66) | 0.017 |
| Dyslipidemia | 0.92 (0.51–1.66) | 0.784 | 1.90 (0.30–11.91) | 0.495 | 0.83 (0.44–1.55) | 0.555 |
| Body mass index ≥ 25 | 0.85 (0.40–1.82) | 0.683 | 1.97 (0.28–13.75) | 0.493 | 0.70 (0.30–1.62) | 0.403 |
| Current smoking | 1.00 (0.56–1.79) | 0.999 | 2.49 (0.41–15.22) | 0.322 | 0.86 (0.46–1.60) | 0.633 |
| Alcohol drinking | 1.11 (0.61–2.02) | 0.725 | 1.29 (0.24–6.93) | 0.764 | 1.10 (0.58–2.09) | 0.766 |
| Female | | | | | | |
| Age ≥ 60 years | 2.77 (1.26–6.10) | 0.011 | NA | | NA | |
| Hypertension | 4.00 (2.01–7.95) | <0.01 | 7.41 (1.80–30.51) | <0.01 | 3.25 (1.49–7.08) | <0.01 |
| Hyperglycemia | 0.92 (0.35–2.40) | 0.861 | 0.46 (0.03–7.05) | 0.574 | 1.04 (0.37–2.92) | 0.942 |
| Dyslipidemia | 1.57 (0.80–3.09) | 0.194 | 4.89 (1.09–21.84) | 0.038 | 1.15 (0.53–2.47) | 0.724 |
| Body mass index ≥ 25 | 0.64 (0.29–1.37) | 0.249 | 0.15 (0.03–0.87) | 0.035 | 0.94 (0.39–2.26) | 0.895 |
| Current smoking | 2.76 (0.80–9.53) | 0.107 | 5.01 (0.03–69.45) | 0.230 | 2.77 (0.67–11.50) | 0.161 |
| Alcohol drinking | 0.69 (0.17–2.84) | 0.612 | 3.01 (0.55–16.29) | 0.202 | 0.08 (0.00–1.84) | 0.114 |

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval, NA, not applicable.

^a Adjusted for all potential risk factors listed in the table; the time-dependent variables were not shown.