

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「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

2. 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

研究分担者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座	教授
研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門	教授
研究分担者	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
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
研究分担者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室	教授
研究分担者	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野	教授
研究分担者	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学	教授
研究分担者	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
研究分担者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学	准教授
研究分担者	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部	主任研究員
研究分担者	八谷 寛	名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野	教授
研究分担者	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室	教授
研究分担者	小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部	特任部長
研究分担者	辻一郎	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野	教授
研究分担者	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター	部長
研究協力者	入江ふじこ	茨城県日立保健所	所長
研究協力者	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座	准教授
研究協力者	鈴木智子	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	
研究協力者	竹内由則	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	講師
研究代表者	村上義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	教授

研究要旨

EPOCH-JAPAN参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響について、共同研究計画書を立案、検討した。統一された研究計画のもとで経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いを血圧、脂質指標、HbA1cについて検討した。その結果、収縮期血圧やHbA1cでは薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が5年平均や5年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるため顕著な傾向が見られなかったものも、一部で同様の傾向が観察された。

- A. 研究目的
経時的リスク因子が、循環器疾患の発生
- に如何なる影響を与えるかについては定説がなく、現在欧米を中心に精力的な報告が

なされている状況である。今回、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響について、共同研究計画書を立案したもとの検討した。

B. 研究方法

「A. 研究目的」で示したテーマを進めるにあたり、昨年度の経験をふまえ、各グループでの研究テーマの論点整理をさらに進め、本年度の解析の計画立案を実施した。この解析計画に基づいて、各コホートにおいて解析を実施し、結果を集積・統合することで、統合解析の実施可能性について検討した。以下にその詳細を記す。

(1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

本年度の研究テーマの詳細について班会議で議論を行い、血圧、脂質、糖尿病について研究テーマの計画を立てた。また各コホートで実際にデータ解析を行う実務担当者に Zoom 上で集合してもらい、解析内容の詳細に関する討議を行い、付録に示す

「エビデンス班経時データ解析の解析計画書」を作成した。

(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

上記(1)で構成した3グループ（血圧、脂質、糖尿病）の解析内容を統合した研究計画に基づきデータ解析を実施した。データ解析を実施する際、使用する統計手法の解説およびデータ整備・解析プログラムについて、昨年度に引き続きミーティングおよび e-mail によるサポートを事務局により実施した。各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法を用い、中央事務局が統合した。

（倫理面への配慮）

本研究ではデータを用いないため、個人情報保護に関連する問題は生じない。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。また全体の研究計画については慶應義塾大学・東邦大学、データ管理についてはデータ管理機関である滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

班会議および実務担当者ミーティングの結果、本年度は1)血圧・脂質・糖尿病で解析に用いるデータを同一、2)調整変数、解析方法など可能なかぎり統一、3)全体の解析量は増やすが、解析負担を減らす方針をとることとし、全体の作業効率を上げることとした。なお個別コホートでの解析結果は11月30日まで東邦大学の中央事務局に送付され、フォレストプロットにより統合した。（付録）。

(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

表1に各コホートの基本属性を男女別に、表2に各コホートの疾患別イベント数を男女・高血圧治療の有無別に示した。コホートID 5 と ID 17 は職域コホートであり、ベースライン調査時の平均年齢は50歳前後と若かったが、他コホートでは平均年齢は60歳を超えていた。本解析の対象者数は83,673人（男性31,359人、女性52,314人）であった。イベント数は男性でCVD：620、CHD：269、脳卒中全体：356、脳梗塞：223、脳出血：85、女性でCVD：527、CHD：134、全脳卒中：343、脳梗塞：163、脳出血：72であった。

図 1-1 から図 1-4 に 5 年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロットを示した。各図では左に 5 年平均、右に単年の収縮期血圧を用いた結果を疾患別に示されており、図 1-1 は男性・高血圧治療なし、図 1-2 は男性・高血圧治療あり、図 1-3 は女性・高血圧治療なし、図 1-4 は女性・高血圧治療ありと分けて表示されている。図 1-5 から図 1-6 に 5 年最大値の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロットを示した。各図では左に高血圧治療あり、右に高血圧治療なしの結果が疾患別に示されており、図 1-5 は男性・図 1-6 は女性となっている。

図のような統合ハザード比について、疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別に表にしてまとめた。表中の灰色部分は検定の有意水準が 5%未満のハザード比を表す。表 3 に収縮期血圧に関する経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。男性の高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、他の集団（治療なし、女性治療あり）と比較して有意でなく、精度の高い結果ではなかった。全体的な傾向として、単年の収縮期血圧を用いたハザード比の値は、5 年平均・5 年最大値を用いたハザード比に比べ高い値を示していた。

表 4 に収縮期血圧に関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、5 年平均値のハザード比は有意でなかったものの、全体的な傾向として、収縮期血圧の標準偏差（バラツキ）のハザード比は有意であり 5 年平均の値とほぼ同等のリスクを示していた。

表 5 に拡張期血圧に関する経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値・単年値）

と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。男性の高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、他の集団（治療なし、女性治療あり）と比較して有意なものは少なく、精度の高い結果ではなかった。全体的な傾向として収縮期血圧と同様、単年の拡張期血圧を用いたハザード比の値は、5 年平均・5 年最大値を用いたハザード比に比べ高い値を示していた。

表 6 に拡張期血圧に関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。男性の高血圧治療ありの集団ではイベント数が十分でなく、5 年平均値のハザード比は有意でなかったものの、傾向として女性では拡張期血圧の標準偏差（バラツキ）のハザード比は有意なものが多く、5 年平均の値より大きいリスクを示すものがあった。

表 7 に non-HDL コレステロールに関する経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別にまとめた。non-HDL コレステロールの結果は、表 1 で示した収縮期血圧に比べ精度が低く、5 年平均と一日値のハザード比の変化も小さかった。

表 8 に総コレステロールに関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別にまとめた。総コレステロールの結果は、収縮期・拡張期血圧ほど顕著ではなく、いくつかの 5 年平均値で有意差を示したのみであった。

表 9 に総コレステロールに関する経時データの 5 年平均・標準偏差と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比をまとめた。脂質異常症治療ありの集団ではイベント数が十分でなく 5 年平均値のハザード比は有意でなかったものの、全体的な傾向として、総コレステロールの標準偏差（バラツキ）の

ハザード比は有意であり 5 年平均の値と同等かそれ以上のリスクを示していた。

表 10 に HbA1c に関する経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値・単年値）と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を、性・疾患別にまとめた。糖尿病治療なしの集団での傾向として、単年の HbA1c を用いたハザード比の値は、5 年平均を用いたハザード比に比べ高い傾向を示していた。一方、糖尿病治療ありの集団では、そのような傾向が見られなかった。

D. 考察

今回、経時的リスク因子が循環器疾患死亡・発症に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN のコホート研究データを用い、統一された研究計画のもとで検討した。その結果、経時データの要約指標（5 年平均・5 年最大値）と単年測定値のハザード比の違いが、血圧、脂質指標、HbA1c で検討できた。昨年度の検討では血圧、脂質、糖尿病で個別に解析を実施したが、本年度は個別に計画を立てるのではなく、交絡調整や検討期間など統一可能な部分については可能なかぎり合わせて検討を実施した。それをもとに解析手法の統一化の議論を進め、作業を効率的に実施することができた。本年度は昨年度に引き続き新型コロナウイルス感染症のパンデミック下にあり、研究計画の議論等も対面ではなくオンラインで進めることを余儀なくされた。ただ 2 年目ということで、各分担研究者との協力体制もほぼ確立し、Zoom による遠隔会議、メールによる意見交換等が円滑に図られ、解析計画の立案と実施が可能となった。今後もこの資源を活用することでデータ解析の更なる展開が期待される。

今回の検討の結果、収縮期血圧や HbA1c では薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が、5 年平均や 5 年最大値を

用いたハザード比よりも高い傾向を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるため顕著な傾向が見られなかったものも、一部で同様の傾向が観察された。今回は統合結果を比較したものであるため、コホートごとで見られた傾向と異なる可能性もある。これら詳細な検討は引き続き進めていく予定である。

今回ばらつきを示す指標である標準偏差 (SD) の影響について、収縮期・拡張期血圧と総コレステロールについて 5 年平均値とともに統計モデルに入れた検討を実施した。その結果、SD のハザード比は未治療の収縮期血圧の全てのカテゴリで有意なリスクであった。収縮期血圧の変動測定には経時的曝露の測定は必要であることから、循環器疾患リスクの予測として経時データが有用性を示した一つの例といえる。脂質指標など他の危険因子での検討では明快でないものの、今後とも経時曝露データの活用を含めた検討が重要であると思われる。

本年度は昨年度の検討を全コホートで押し進めたものであり、対象者数・イベント数の点からも日本最大級のデータ統合研究となった。その結果として安定した統合ハザード比が算出された。次年度の完成に向けて、本成果の更なる精緻化と解釈を進めていく予定である。

E. 結論

経時的なリスク因子が循環器疾患死亡に与える影響を検討するために、昨年度に引き続き事前に作成した詳細な研究計画のもと、各コホートでの解析およびメタアナリシスによる統合を実施し、経時データ解析の有用性を示した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

大庭真梨, 鈴木智子, 村上義孝. EPOCH-JAPAN 研究グループ. 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法. 日循協誌 2022;57:35-41.

2. 学会発表

Murakami Y, Asayama K, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Okamura T, Miura K,7, and Ueshima H on behalf of the EPOCH-JAPAN study investigators. Validation of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in Japan: EPOCH-JAPAN. The World Congress of Epidemiology 2021. Melbourne 2021.

Murakami Y. Individual participant data meta-analysis of cohort studies on cardiovascular diseases in Japan: EPOCH-JAPAN. The 19th International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

エビデンス班経時データ解析の解析計画書

1. 研究目的

従来の疫学研究では、一時点の曝露の測定値を用いて曝露と疾患発生との関連を検討している。この一時点の曝露を頻回測定に拡張することによって、曝露・疾患発生との関連がどう変化するかを検討する。この検討により、曝露の頻回測定の有用性に関する知見を得ることを目的とする。

2. 方法

以降にその詳細を示すが、対象とする検査項目の頻回測定値からいくつか指標を作成し、指標とアウトカムの関連を示すハザード比を調整要因で調整して算出するのが、解析の骨子である。

3. 対象とする検査項目

血圧、脂質、糖尿病を大まかな検討対象としており、対象とする検査項目は、血圧では収縮期血圧、拡張期血圧、脂質では総コレステロール、non-HDL コレステロール、糖尿病ではHbA1cとする。

4. アウトカム

アウトカムとして使用する疾患はCVD, CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の5つとし、エンドポイントは発症(発症がない場合は死亡)とする。なお疾患定義の詳細は各コホートでふだん使用しているものとする。

5. データセット

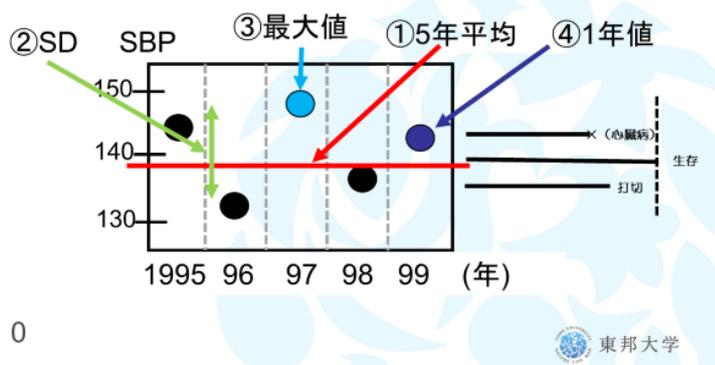
解析に使用するデータセットは血圧・脂質・糖尿病で共通のデータセットを用いることを原則とする(項目の測定期間が異なる等の理由で、共通データセット利用が難しい場合は事務局にご連絡ください)。追跡期間の下限・上限はない。

6. 経時データ解析で使用する指標

解析で使用する指標として、曝露 Window 内の検査値の5年間の平均値(以下①5年平均)と標準偏差(以下②SD)、③最大値、そして Window 内の最終年の検査値(以下④単年)の4つを取り扱う。

なお、①5年平均、②SD、③最大値、④一年値の作成に際しては、5年間の window 期間の中で3回以上の測定があった対象者に限定(隔年測定の場合は6年間で2回以上に限定)して、解析を実施する。

解析で使用する指標



7. 使用する統計モデルと投入する項目

6.の指標を用い、以下の4つの統計モデルを作成し検討する。使用する統計モデルはCox回帰モデルとする。

モデル1：④単年+調整変数

モデル2：①5年平均+調整変数

モデル3：①5年平均+②SD+調整変数

モデル4：③最大値+調整変数

上記の統計モデルに関し、「3. 対象とする検査項目」(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDLコレステロール、HbA1c)ごとに、使用する統計モデルについて○をつけた表を以下に示す。

	血圧		脂質		糖尿病
	SBP	DBP	総コレステロール	non-HDL	HbA1c
モデル1	○	○	○	○	○
モデル2	○	○	○	○	○
モデル3	○	○	○	○	×
モデル4	○	○	-	-	-

本研究の目的である曝露の頻回測定の有用性に関しては、上記のモデル同士の比較により、以下の3つのテーマに対応することができる。

テーマ1； 5年平均と単年の比較：モデル1 vs モデル2

テーマ2； 最大値と単年の比較：モデル1 vs モデル4

テーマ3； SDの有用性の検討：モデル2 vs モデル3

8. 層別因子

経時データ解析は、男女別・治療の有無別の組み合わせ(男性・治療あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4層に分け解析を行う。

なお治療の有無の定義は、5年間のwindow内、単年の各々について以下に示す。

5年間の window 内の治療の有無は、5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとし、
その他は治療なしとする。
単年における治療の有無については、当該年(window 内の最終年)に治療ありと回答したものを治療ありとし、
その他は治療なしとする。

9. 調整変数

検査値(収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDL コレステロール、HbA1c)ごとに調整項目を決め統計モデルに投入、解析を実施する。検査値ごとに調整変数の詳細を記す。

なお、糖尿病あり・なし、高血圧あり・なしは、以下のように定義する。

高血圧ありは、収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 90 mmHg 以上、または服薬ありとし、
それ以外を高血圧なしとする。
糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖(8時間以上)126 mg/dL 以上、または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とし、それ以外を糖尿病なしとする。

9.1 収縮期血圧

測定単位を 10 mmHg とした収縮期血圧を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m²)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、脳心血管疾患既往とする。

9.2 拡張期血圧

測定単位を 10 mmHg とした拡張期血圧を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m²)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、脳心血管疾患既往とする。

9.3 総コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした総コレステロールを曝露要因とし、調整要因(測定単位)を糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m²)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、高血圧あり・なしとする。

9.4 Non-HDL コレステロール

測定単位を 10 mg/dL とした Non-HDL コレステロールを曝露要因とし、調整要因(測定単位)を糖尿病あり・なし、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m²)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、高血圧あり・なしとする。

9.5 HbA1c

測定単位を 1%とした HbA1c を曝露要因とし、調整要因(測定単位)を総コレステロール(1mg/dL)、年齢(1歳)、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、BMI (kg/m²)、eGFR、高血圧あり・なしとする。

上記のことをまとめた表を以下に示した。

表 各解析グループに対する層別因子および調整項目の一覧

解析グループ 変数			血圧		脂質		糖尿病
			SBP	DBP	総コレステロール	Non-HDL	HbA1c
層別因子	性別	男・女	○	○	○	○	○
	治療(服薬含)*1	あり・なし	○	○	○	○	○
調整項目*2	収縮期血圧(SBP)	10 mmHg /1 mmHg *5	曝露	—	—	—	—
	拡張期血圧(DBP)	10 mmHg /1 mmHg *5	—	曝露	—	—	—
	総コレステロール	10 mg/dL /1 mg/dL *6	○	○	曝露	—	○
	Non-HDL	10 mg/dL /1 mg/dL *6	—	—	—	曝露	—
	HbA1c *7	1%	—	—	—	—	曝露
	糖尿病 *7,*8	あり・なし	○	○	○	○	—
	年齢	1歳	○	○	○	○	○
	喫煙*4	非喫煙・禁煙・喫煙	○	○	○	○	○
	BMI		○	○	○	○	○
	飲酒*4	非飲酒、禁酒、飲酒	○	○	○	○	
	脳心血管疾患既往	あり・なし	○	○			
	eGFR						○
	高血圧*3	あり・なし	—	—	○	○	○

表脚注：

*1：5年間の期間で少なくとも一回治療ありと回答したものを治療ありとする。そのほかは治療なしとする。

*2：調整項目については、曝露 Window 最終年の値を用いる。

*3：高血圧は SBP、DBP、降圧剤の服薬で定義；SBP140 mmHg 以上かつ/または DBP90 mmHg 以上、または服薬あり、とする。

*4：提示した以外のコホート独自のカテゴリでも可とする。なお喫煙、飲酒の項目で欠測がある場合、非喫煙、非飲酒で処理する。

*5：収縮期血圧、拡張期血圧の単位は、曝露のときは 10mmHg, 調整変数のときは 1mmHg を用いる。

*6：総コレステロール、non-HDL コレステロールの単位は、曝露では 10 mg/dL, 調整変数では 1 mg/dL を用いる。

*7：曝露の検討では HbA1c を、調整変数では糖尿病の有無を用いる。

*8：糖尿病の有無は随時・空腹(8時間以上)血糖値、HbA1c、服薬治療で定義する。糖尿病ありは、随時血糖 200 mg/dL 以上、または空腹時血糖 126 mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上、または服薬治療とする。

10. 提出資料・情報

メタアナリシスを実施し報告書をまとめるにあたり、各コホートで解析を行い下記の情報をご提供いただきたい。なお付表(およびファイル)で示された表は提供いただきたいデータのイメージを具体的に示したものであり、提出物は昨年度と同様、SAS Output Datasetでもかまわない。提供資料は次ページの表に示す通りでありこれらの表について男女別・治療の有無別(男性・治療

あり、男性・治療なし、女性・治療あり、女性・治療なし)の4パターンを作成・提出する。

表1：基本属性

表2；イベント数

表3：対数ハザード比 (β)：モデル1の場合

表4：対数ハザード比 (β)：モデル2の場合

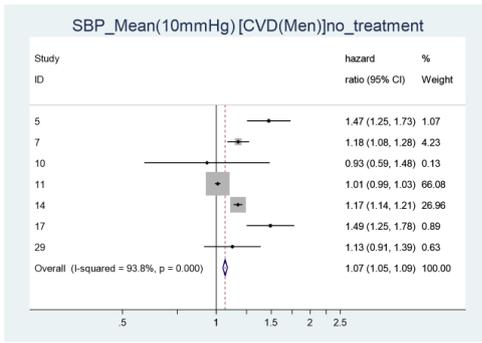
表5：対数ハザード比 (β)：モデル3の場合

表6：対数ハザード比 (β)：モデル4の場合

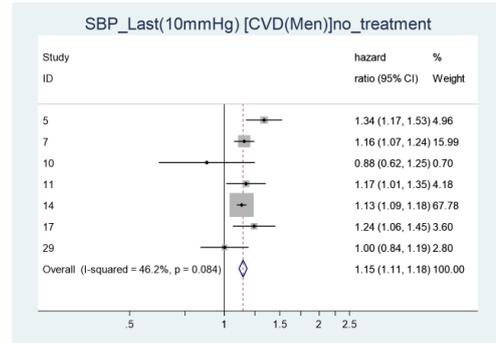
11. 提出期限

2021年11月19日（金）を提出期限とする。

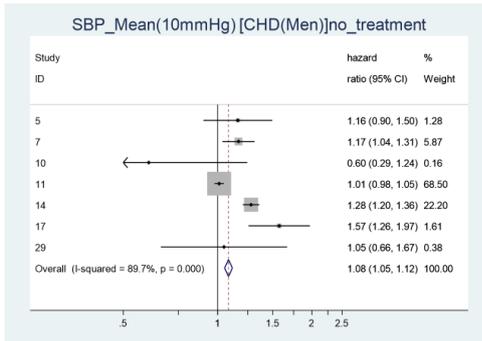
CVD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



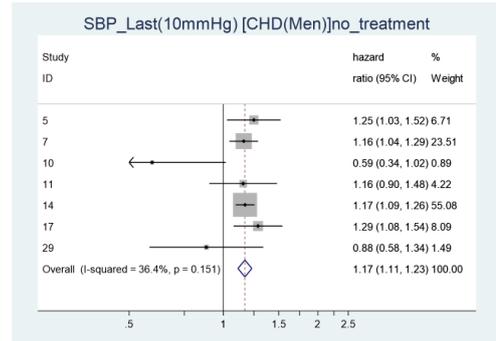
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・単年）



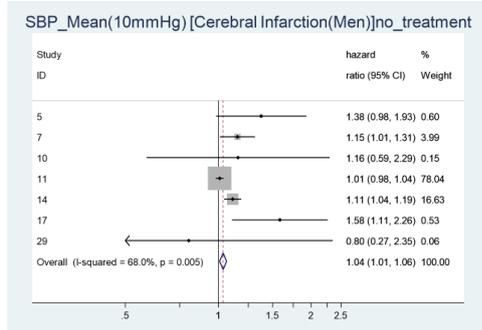
CHD 発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



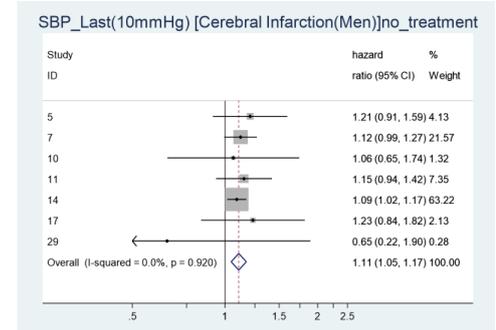
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・単年）



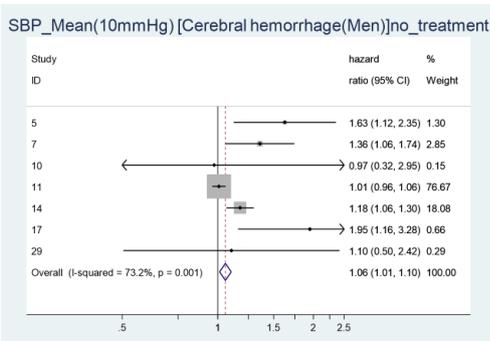
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・単年）

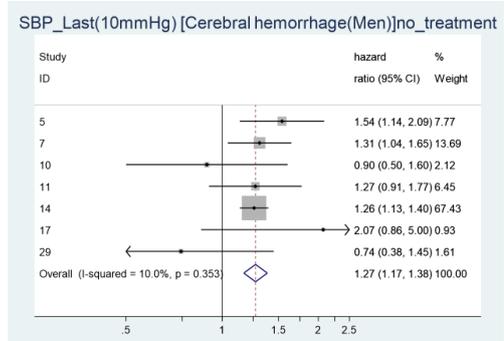
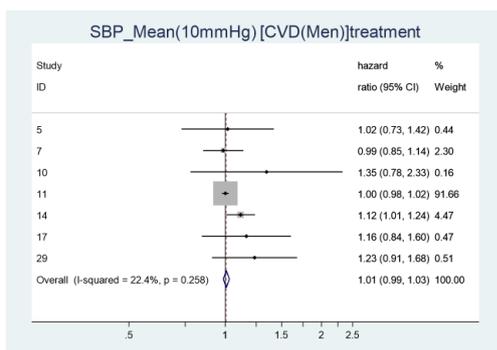
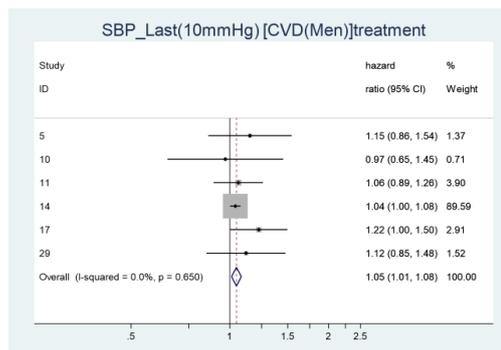


図 1-1 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（男性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

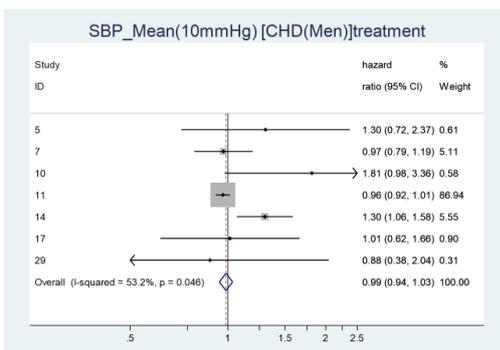
CVD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



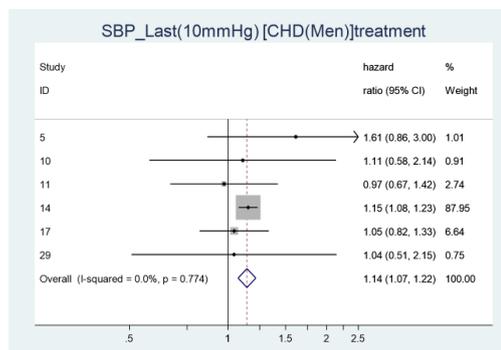
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・単年）



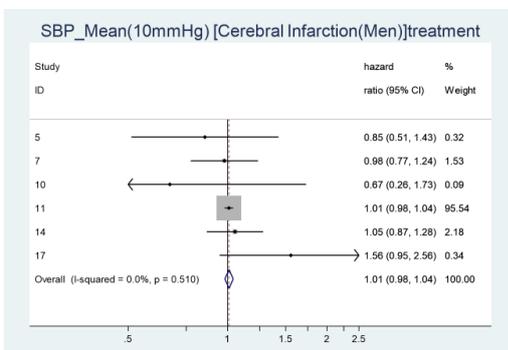
CHD 発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



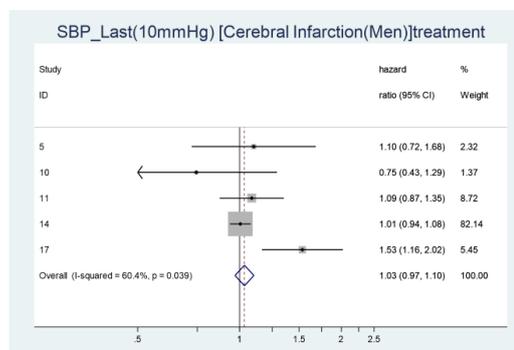
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・単年）



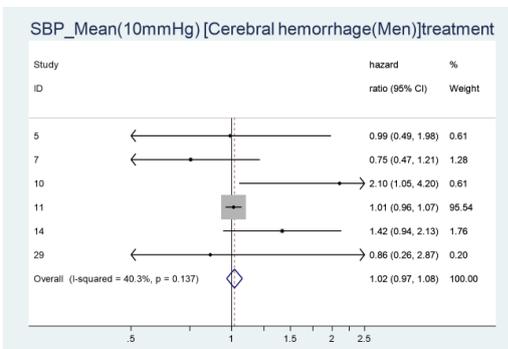
脳梗塞発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（男性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・単年）

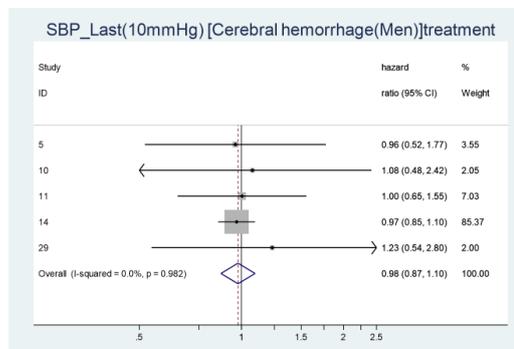
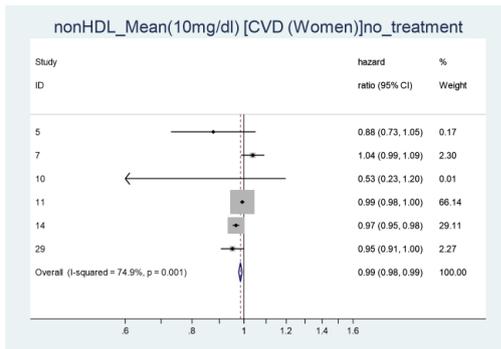
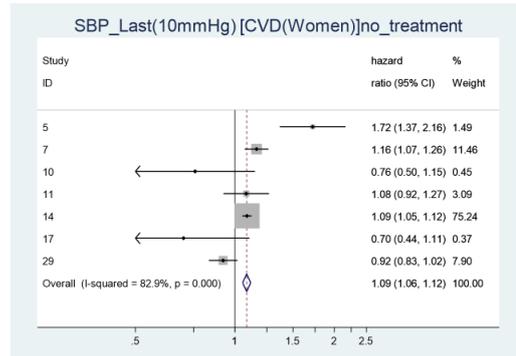


図 1-2 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（男性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

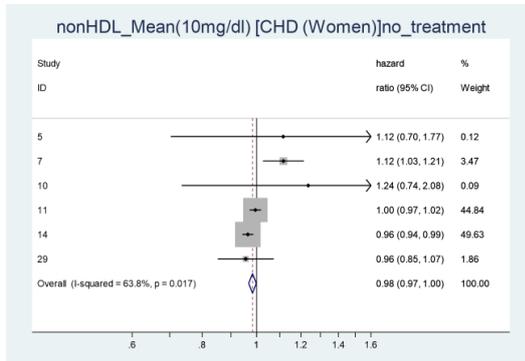
CVD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



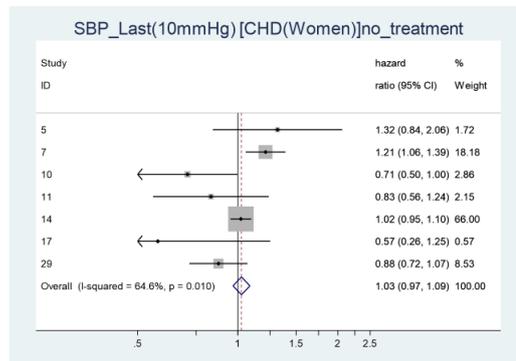
CVD 発症・死亡（女性・治療なし・単年）



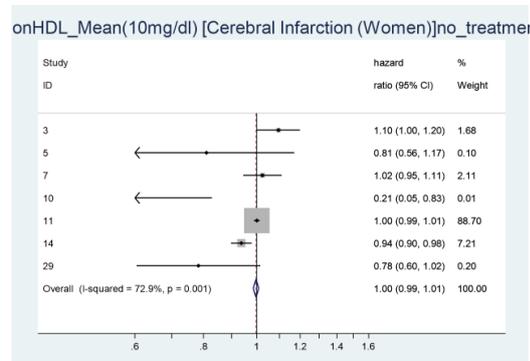
CHD 発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



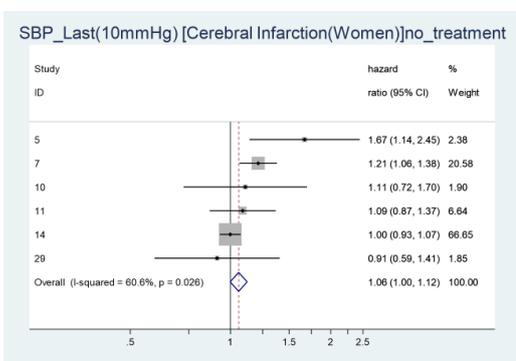
CHD 発症・死亡（女性・治療なし・単年）



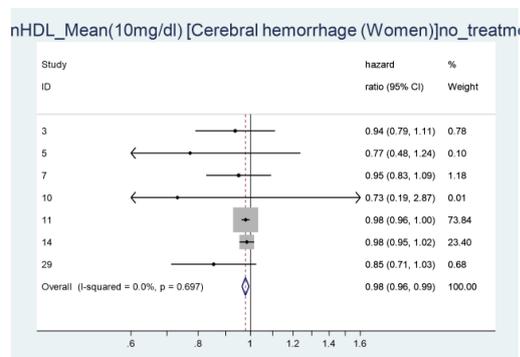
脳梗塞発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療なし・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療なし・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性・治療なし・単年）

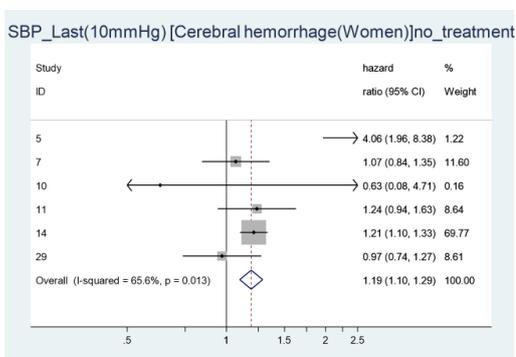
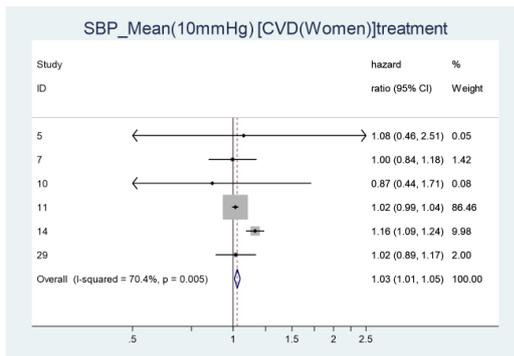
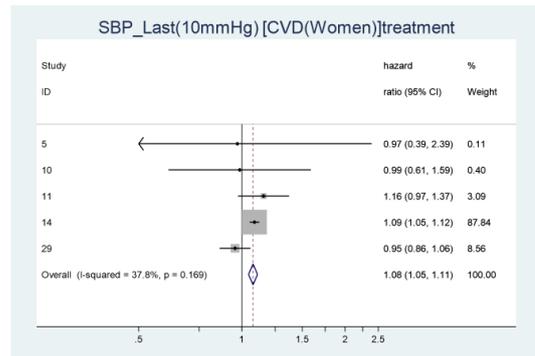


図 1-3 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（女性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

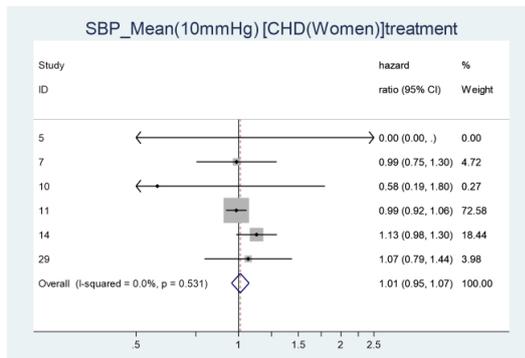
CVD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



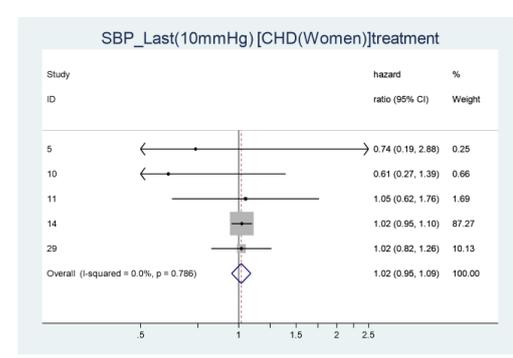
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・単年）



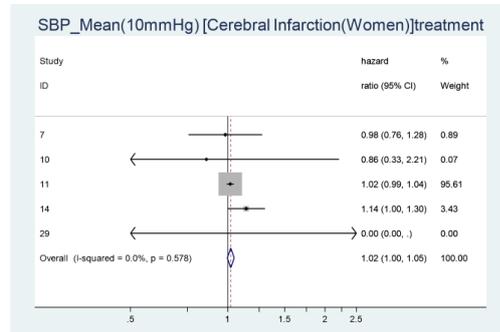
CHD 発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



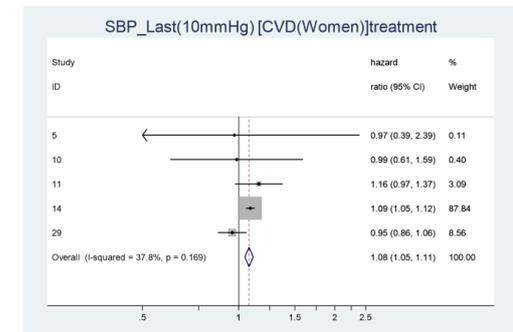
CHD 発症・死亡（女性・治療あり・単年）



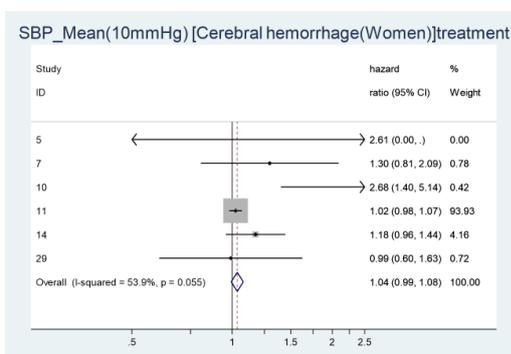
脳梗塞発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・単年）



脳出血発症・死亡（女性治療あり・5年平均）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・単年）

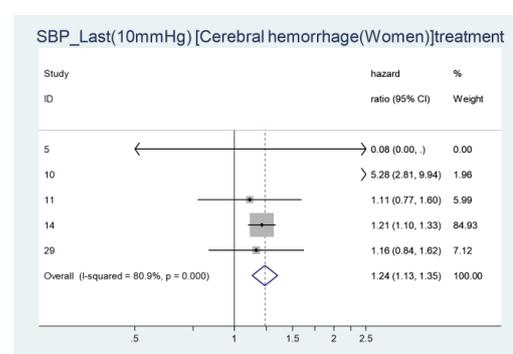
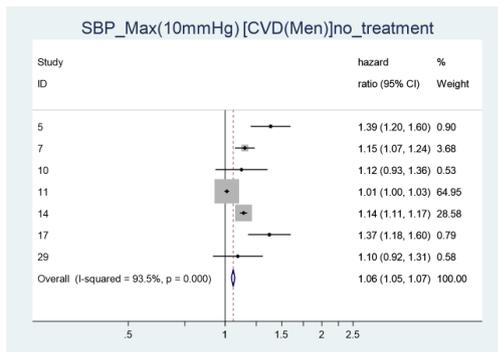
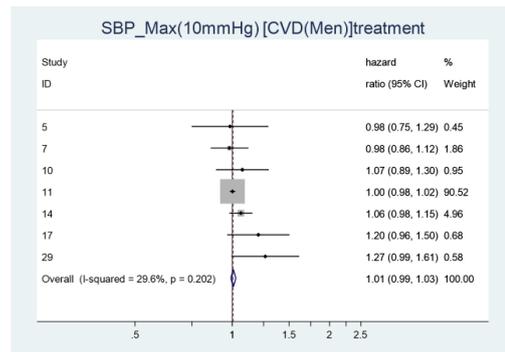


図 1-4 5年平均および単年の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット（女性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）を除き、エンドポイントは発症）

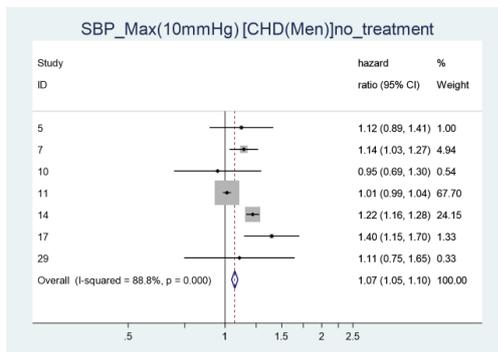
CVD 発症・死亡 (男性治療なし・5年最大)



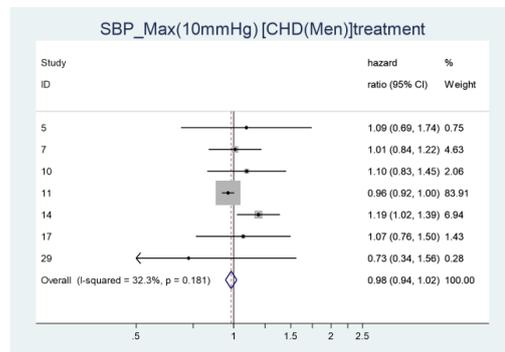
CVD 発症・死亡 (男性治療あり・5年最大)



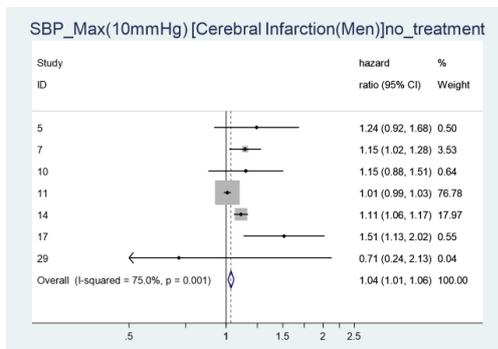
CHD 発症・死亡 (男性治療なし・5年最大)



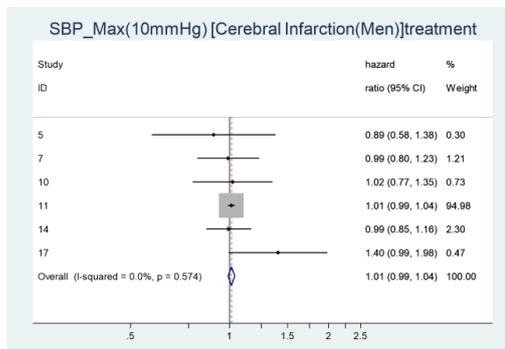
CHD 発症・死亡 (男性治療あり・5年最大)



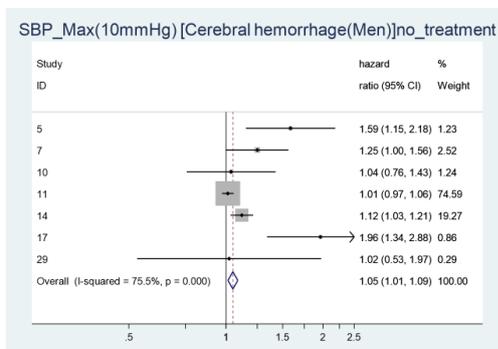
脳梗塞発症・死亡 (男性治療なし・5年最大)



脳梗塞発症・死亡 (男性治療あり・5年最大)



脳出血発症・死亡 (男性治療なし・5年最大)



脳出血発症・死亡 (男性治療あり・5年最大)

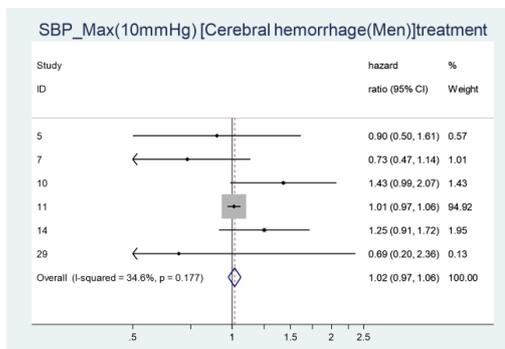
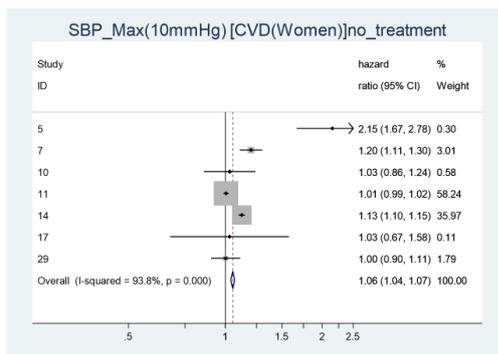
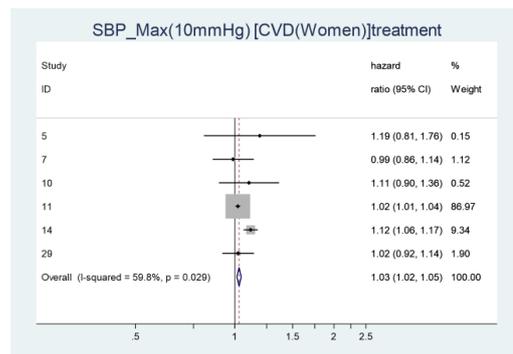


図 1-5 5年最大値の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット (男性・高血圧治療なし/あり) (コホート 29 (死亡) を除き、エンドポイントは発症)

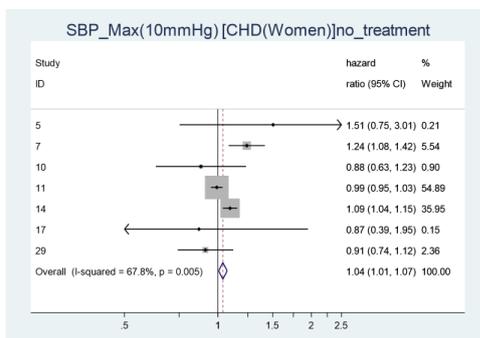
CVD 発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



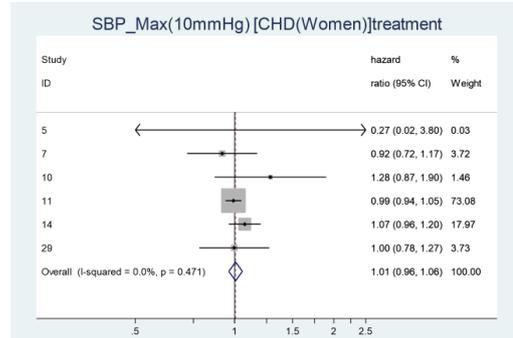
CVD 発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)



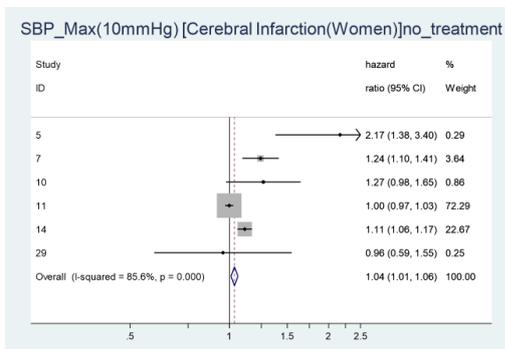
CHD 発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



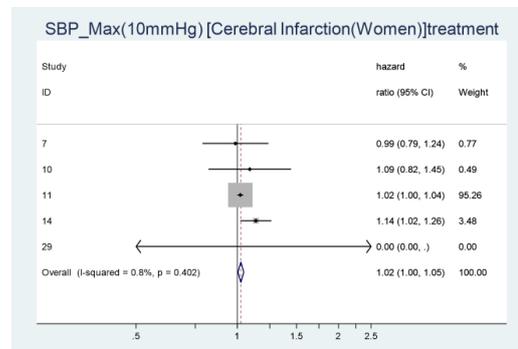
CHD 発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)



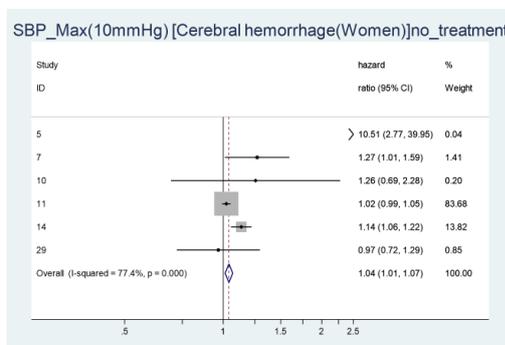
脳梗塞発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



脳梗塞発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)



脳出血発症・死亡 (女性治療なし・5年最大)



脳出血発症・死亡 (女性治療あり・5年最大)

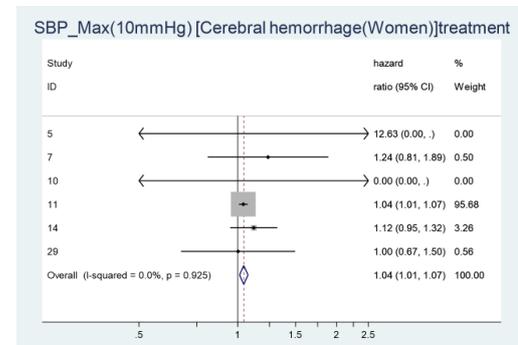


図 1-6 5年最大値の収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロット (女性・高血圧治療なし/あり) (コホート 29 (死亡) を除き、エンドポイントは発症)

表1 各コホートの基本属性（性別）

			コホートID	5	7	10	11	14	17	29
男性			人数	3,137	2,561	425	1,191	20,467	2,875	703
	年齢	歳	平均	48	60	68	64	67	50	66
	収縮期血圧	mmHg	平均	124	129	136	139	136	126	135
	拡張期血圧	mmHg	平均	78	81	79	80	79	79	82
	総コレステロール	mg/dL	平均	204	203	195	202	195	208	202
	HDLコレステロール	mg/dL	平均	55	55	49	59	53	59	59
	non-HDLコレステロール	mg/dL	平均	149	148	146	143	142		143
	HbA1c	%	平均	6	6	6	5	5	-	6
	BMI	kg/m ²	平均	23	23	23	24	23	23	23
	eGFR	mL/min/1.73m ²	平均	75	75	73	80		-	77
	喫煙	非喫煙	人数	1,007	660	107	228	4,538	792	134
		禁煙	人数	362	801	175	501	12,491	884	262
		喫煙	人数	1,768	1,100	143	462	20,467	1,199	307
	飲酒	非飲酒	人数	774	683	131	219	7,047	587	84
		禁酒	人数	-	67	30	99	10,876		21
		飲酒	人数	2,363	1,811	264	873	20,467	2,288	598
	脳心血管疾患既往	あり	人数	8	165	-	199		-	197
		なし	人数	3,129	2,396	-	992		-	506
	高血圧*	あり	人数	655	970	196	685	14,214	688	494
		なし	人数	2,482	1,591	229	506	6,253	2,187	209
女性			人数	1,766	3,063	702	2,237	42,401	651	1,494
	年齢	歳	平均	48	58	66	62	64	48	70
	収縮期血圧	mmHg	平均	123	127	134	134	133	119	136
	拡張期血圧	mmHg	平均	77	78	76	76	77	73	79
	総コレステロール	mg/dL	平均	205	216	219	220	214	209	218
	HDLコレステロール	mg/dL	平均	57	64	56	65	58	71	68
	non-HDLコレステロール	mg/dL	平均	148	151	162	156	156		150
	HbA1c	%	平均	5	6	6	5	5	-	6
	BMI	kg/m ²	平均	23	22	23	23	23	22	23
	eGFR	mL/min/1.73m ²	平均	75	78	77	81		-	76
	喫煙	非喫煙	人数	1,687	2,672	660	2,072	40,423	31	1,307
		禁煙	人数	13	105	15	76	388	26	62
		喫煙	人数	66	284	27	89	1,590	594	125
	飲酒	非飲酒	人数	1,418	2,181	603	1,779	36,126	319	861
		禁酒	人数	-	22	5	102	4,866		14
		飲酒	人数	348	856	94	356	1,409	332	619
	脳心血管疾患既往	あり	人数	2	112	-	365		-	495
		なし	人数	1,764	2,951	-	1,872		-	999
	高血圧*	あり	人数	223	1,002	362	1,079	12,507	82	984
		なし	人数	1,543	2,061	340	1,158	29,894	569	510

表2 各コホートの疾患別イベント数（性・高血圧治療の有無別）

高血圧治療	コホート	イベント	男性					女性				
			CVD	CHD	全脳卒中	脳梗塞	脳出血	CVD	CHD	全脳卒中	脳梗塞	脳出血
なし	5	発症	95	45	45	23	16	18	2	16	6	4
	7	発症	199	97	108	76	18	133	44	92	52	17
	10	発症	45	23	28	20	7	33	11	24	14	4
	11	発症	50	17	33	24	9	38	9	29	17	12
	29	死亡	40	9	25	4	6	99	19	48	7	11
あり	5	発症	25	9	16	10	6	4	1	3	0	1
	7	発症	74	38	42	30	8	61	21	40	26	7
	10	発症	32	17	18	13	5	25	7	18	16	1
	11	発症	38	9	29	23	6	37	5	32	23	9
	29	死亡	22	5	12	0	4	79	15	41	2	6

表3 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

収縮期血圧		治療なし			治療あり		
		5年平均	最大値	一年値	5年平均	最大値	一年値
男性	CVD	1.07	1.06	1.15	1.01	1.01	1.05
	CHD	1.08	1.07	1.17	0.99	0.98	1.14
	脳卒中全体	1.04	1.04	1.14	1.01	1.01	1.02
	脳梗塞	1.04	1.04	1.11	1.01	1.01	1.03
	脳出血	1.06	1.05	1.27	1.02	1.02	0.98
女性	CVD	1.07	1.06	1.09	1.03	1.03	1.08
	CHD	1.06	1.04	1.03	1.01	1.01	1.02
	脳卒中全体	1.06	1.05	1.11	1.03	1.03	1.11
	脳梗塞	1.04	1.04	1.06	1.02	1.02	1.02
	脳出血	1.05	1.04	1.19	1.04	1.04	1.24

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表4 経時データのバラツキ（標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

収縮期血圧		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	1.06	1.06	1.01	1.03
	CHD	1.09	1.07	0.99	1.03
	脳卒中全体	1.04	1.04	1.01	1.03
	脳梗塞	1.03	1.04	1.01	1.03
	脳出血	1.05	1.05	1.02	1.01
女性	CVD	1.03	1.06	1.03	1.03
	CHD	1.01	1.04	1.02	0.95
	脳卒中全体	1.03	1.05	1.02	1.05
	脳梗塞	1.02	1.04	1.02	1.03
	脳出血	1.04	1.04	1.02	1.08

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表5 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（拡張期血圧）

拡張期血圧		治療なし			治療あり		
		5年平均	最大値	単年値	5年平均	最大値	単年値
男性	CVD	1.11	1.11	1.17	0.99	0.99	1.03
	CHD	1.11	1.11	1.14	0.93	0.93	1.10
	脳卒中全体	1.11	1.11	1.21	1.01	1.02	1.05
	脳梗塞	1.09	1.10	1.17	0.99	1.00	1.06
	脳出血	1.18	1.14	1.41	0.97	1.07	0.70
女性	CVD	1.10	1.11	1.17	1.03	1.04	1.05
	CHD	1.13	1.07	1.12	0.94	0.94	0.92
	脳卒中全体	1.07	1.10	1.14	1.03	1.05	1.11
	脳梗塞	1.04	1.06	1.04	1.03	1.05	1.08
	脳出血	1.13	1.13	1.35	1.05	1.03	1.08

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表6 経時データのバラツキ（標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比（拡張期血圧）

拡張期血圧		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	1.10	1.03	0.99	1.06
	CHD	1.14	1.01	0.95	1.01
	脳卒中全体	1.10	1.04	1.02	1.04
	脳梗塞	1.05	1.03	1.01	1.05
	脳出血	1.12	1.07	1.14	1.07
女性	CVD	1.03	1.05	1.03	1.09
	CHD	1.03	1.00	0.93	1.07
	脳卒中全体	1.14	1.05	1.06	1.12
	脳梗塞	1.02	1.04	1.09	1.11
	脳出血	1.06	1.12	0.76	1.19

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表7 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比
（non-HDL コレステロール）

non_HDL		治療なし		治療あり	
		5年平均	一年値	5年平均	一年値
男性	CVD	1.00	1.00	1.00	1.00
	CHD	1.02	1.00	1.05	1.00
	脳卒中全体	1.00	1.00	1.01	1.01
	脳梗塞	0.99	0.99	1.03	1.00
	脳出血	1.01	1.00	1.00	1.00
女性	CVD	0.99	1.00	1.01	1.00
	CHD	0.98	1.00	1.01	1.00
	脳卒中全体	0.99	1.00	0.99	1.00
	脳梗塞	1.00	0.99	0.99	1.00
	脳出血	0.98	1.00	1.03	1.01

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表8 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比
（総コレステロール）

Total chol		治療なし		治療あり	
		5年平均	単年値	5年平均	単年値
男性	CVD	1.00	1.00	1.00	1.00
	CHD	1.02	1.00	0.99	1.00
	脳卒中全体	1.00	1.00	1.02	1.00
	脳梗塞	1.00	1.00	1.04	1.00
	脳出血	0.98	0.99	0.97	1.00
女性	CVD	0.98	1.00	1.00	1.00
	CHD	0.99	1.00	1.00	1.00
	脳卒中全体	0.99	0.99	1.00	1.00
	脳梗塞	1.00	1.00	1.01	1.01
	脳出血	0.98	1.00	1.00	1.00

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表9 経時データのバラツキ（標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比
（総コレステロール）

Total chol		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	0.99	1.01	1.00	1.01
	CHD	1.02	1.00	0.99	1.01
	脳卒中全体	0.99	1.01	1.02	1.00
	脳梗塞	1.00	1.02	1.03	1.00
	脳出血	0.98	1.01	0.95	1.01
女性	CVD	0.98	1.01	1.00	0.99
	CHD	0.99	1.01	1.00	0.99
	脳卒中全体	0.99	1.01	1.00	0.98
	脳梗塞	1.00	1.00	1.01	0.99
	脳出血	0.97	1.01	1.01	0.98

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表10 経時データの要約指標（5年平均・5年最大値・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比
（HbA1c）

HbA1c		治療なし		治療あり	
		5年平均	一年値	5年平均	一年値
男性	CVD	1.03	1.19	1.04	1.00
	CHD	1.03	1.18	1.04	1.00
	脳卒中全体	1.04	1.34	1.06	1.00
	脳梗塞	1.20	1.06	1.05	0.99
	脳出血	1.03	1.23	1.06	1.01
女性	CVD	1.19	1.14	1.15	1.14
	CHD	1.25	1.20	1.12	1.05
	脳卒中全体	1.32	1.28	0.96	1.04
	脳梗塞	1.21	1.22	0.96	0.99
	脳出血	1.26	1.22	1.36	1.07

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。