

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金
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)」

4. 集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性の検討

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	丹野高三	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	自治医科大学情報センター	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	村木功	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学	助教
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	特任教授
研究分担者	立川佳美	放射線影響研究所臨床研究部	副部長
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	茨城県土浦保健所	所長
研究協力者	西連地利己	獨協医科大学看護学部看護医科学（基礎）領域	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

個人の検査値（血圧、脂質、HbA1c）の経時的な変化（傾き）が循環器疾患発生に及ぼす影響について検討した。検査項目の頻回測定値から、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きを求め、その傾きとアウトカムとの関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出した。これら解析を実施するにあたり研究事務局にて解析計画を立案し、計画に基づいて各コホートにて解析を行い、結果を集積・統合するという手順で実施した。その結果、変化パターンを連続量・二値（正負）としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。また、総コレステロール・治療あり、Non-HDL・治療あり、HbA1c・治療ありなどのグループでは各コホートのハザード比が安定せず、統合ハザード比の算出ができなかった。研究結果

が有意でなかった原因として、5年間の変化が小さくハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題や曝露因子の二値化の問題などがあり、影響の検出が難しかったことなどが考えられた。

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、リスク因子の経時的な変化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で検討した。

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班会議で議論した結果、検査項目の頻回測定値から、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きを求め、その傾きとアウトカムとの関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出した。これら解析を実施するにあたり研究事務局にて解析計画を立案し、その計画に基づいて各コホートにて解析を実施し、その結果を集積・統合することで、統合解析を実施した。以下にその詳細を記す。

(1) 経時的なリスク因子の変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響を検討する統合解析の計画

経時的な変化（トレンド）について検査値の経年的な傾きを指標とし、その影響を探索することが7月1日の班会議で提案された。以上の提案をうけ解析内容の詳細について研究事務局で検討し、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) 個人における検査値の経時的な傾きが循環器疾患死亡に与える影響に関する統合解析

上記(1)の研究計画に基づいて、各コホートでデータ解析を実施した。各コホートから提出された解析結果を中央事務局でまとめ、メタアナリシスの手法を用い、統合ハザード比を算出した。

（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変化が循環器疾患死亡・発生に与える影響の検討を目的とした統合解析の計画

昨年度実施した計画と同様に使用するデータセットについては、1)血圧・脂質・糖尿病で解析に用いるデータを同一とし、2)調整変数、解析方法など可能なかぎり統一することとした。なお個別コホートでの解析結果は11月11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。

(2) 個人における検査値の経時的な傾きが循環器疾患死亡に与える影響に関する統合解析

図 1-1 に男性・高血圧治療なしの集団における収縮期血圧のトレンド(傾き)と循環器疾患発症・死亡との関連を示す。左は変化を連続量(単位:1 mmHg)、右は変化を二値(正負)としたときのハザード比を示している。変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかった。同様に収縮期血圧に関する検討を図 1-2 に男性・高血圧治療あり、図 1-3 に女性・高血圧治療なし、図 1-4 に女性・高血圧治療ありの結果をそれぞれ示した。表 1 に収縮期血圧に関するこれらハザード比を要約したものを示した。表 1 より治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。表 2 に拡張期血圧に関する経時データの傾きと疾患発生・死亡とのハザード比をまとめたものを示した。こちらの結果も収縮期血圧と同様、治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。

図 2-1 に男性・高脂血症治療なしの集団における総コレステロールの変化(傾き)と循環器疾患発症・死亡との関連を示した。左は変化を連続量(単位:1 mg/dl)、右は変化を二値(正負)としたときのハザード比を示している。変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかった。同様に総コレステロールに関する検討を図 2-2 に男性・高脂血症治療あり、図 2-3 に女性・高脂血症治療なし、図 2-4 に女性・高脂血症治療ありの結果をそれぞれ示した。高脂血症治療ありの結果を示す図 2-2 と図 2-4 ではともに、傾きを二値化した際のハザード比の値が不安定であり、統合が不可能であった。表 3 に総コレステロールに関する

これらハザード比を要約したものを示した。表 3 より治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。表 4 に Non-HDL に関する経時データの傾きと疾患発生・死亡とのハザード比をまとめたものを示した。こちらの結果も総コレステロールと同様、治療なし、治療あり、ともに有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。

図 2-5 に男性・糖尿病治療なしの集団における HbA1c の変化(傾き)と循環器疾患発症・死亡との関連を示す。左は変化を連続量(単位:1 mg/dl)、右は変化を二値(正負)としたときのハザード比を示している。変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかったものの、血圧やコレステロールと異なり、統合ハザード比の値が比較的大きい傾向を示した。図 2-6 に女性・糖尿病治療なしの集団における結果を示した。図 2-5 と同様、変化を連続量・二値としたどちらの解析においても有意な傾向は示されなかったものの、血圧やコレステロールと異なり、統合ハザード比の値が比較的大きい傾向を示した。なお女性においては、傾きを二値化した際の脳梗塞、脳出血のハザード比の値が不安定であり、統合が不可能であった。表 5 に HbA1c に関するこれらハザード比を要約したものに示した。表 5 より治療なしのグループにおいて、有意な傾向を示すカテゴリは見当たらなかった。ただ血圧や脂質指標に比べて、ハザード比の絶対値が大きい傾向があった。

D. 考察

今回、検査項目の頻回測定値から、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きにスポットをあて、その傾きとアウトカムと

の関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出した。各コホートで求めたハザード比をメタアナリシスの手法により集積・統合することで、全体的な関連を検討した。その結果、血圧、コレステロール、HbA1cの各検査指標と循環器疾患発症・死亡との関連で有意なものはない。

本テーマを設定する段階では、検査値が時間を経るとともに上昇する、つまり時間軸に対する傾きが正の場合、ハザード比が上昇すると予想していたが、統合解析の結果、その傾向は検出されなかった。図のフォレストプロットをみると大多数のコホートでハザード比の信頼区間が大きいことが示され、ハザード比の推定精度が十分でなかった。この原因として、「検査値の経時的な変化（傾き）がとる範囲が小さいこと」が挙げられる。この問題であるが、一般に反応変数(x)がとる範囲が狭い場合、傾きの影響を示すパラメータの推定精度は低くなる。今回、5年間の経時的変化を捉えるために、測定年を要因(x)、検査値を反応変数(y)とした単回帰から求めたパラメータを、変化（傾き）の指標として解析を実施した。対象者の危険因子の変化が疾病発生に影響を与えるという考え方には蓋然性があるものの、対象者の変化を捉える上で、今回取り上げた5年という期間は短かったのではないかと考えられる。

本解析で一部のコホートを除きハザード比の値が1.0付近であり、統合ハザード比も大きな値を示さなかった。考えられる理由として、1. 検査値のベースライン値の調整と2. 経時的な変化（傾き）の指標化の2つの問題がある。まず「1. 検査値のベースライン値の調整」の問題であるが、今回の経時的な変化（傾き）のハザード比を求めるにあたり、各検査値のベースライン値を調整要

因に加えた。これは各個人で検査値のレベルが異なり、その影響を調整したもとで経時的な変化（傾き）の影響を議論すべきと考えたためである。本解析によって各検査値のベースライン値の影響を示すハザード比はほぼ全て正の値を示した。ベースライン値が相対的に高い場合、経時的な変化（傾き）が小さく・負になる傾向が強く、両者には関係があることを考えると、今回、経時的な変化（傾き）の影響が明瞭に示されなかった理由として、このベースライン値の問題があるかもしれない。次に「2. 経時的な変化（傾き）の指標化」の問題であるが、今回経時的な変化（傾き）を指標化するにあたり、連続量と二値（傾きが正か負かで二値化）の2パターンで解析を行った。その結果、傾きを二値化した解析の中で推定値が不安定となりハザード比が統合できない例が出現した（総コレステロール・治療あり、Non-HDL・治療あり、HbA1c・治療あり）。一般に連続量の曝露因子を二値化すると推定精度が落ちバイアスが生じることが知られている。今回、曝露因子である経時的な変化（傾き）を二値化することにより、「検査値の低下/増加傾向と疾患発生・死亡との関連」という分かりやすい枠組みで結果が示せると期待したが難しかった。今回、各検査値について詳細な分析を行うことで、経時的な変化（傾き）の曝露因子としての性格が明瞭になったと思われる。これからの解析の参考になることを期待したい。

今回は研究班の3年目の解析であり、各検査値の経時的な変化（傾き）の指標化という難しい課題に挑戦した。交絡調整や検討期間など統一できる部分を可能なかぎり合わせ、解析手法についても統一化を進め、作業を効率的に実施することができた。新型コロナウイルス感染症のパンデミック下で

はあり、研究計画の議論等も対面でなくオンラインで進めることを余儀なくされた。ただ最終年ということで、各分担研究者との協力のもと、今回のような詳細解析を貫徹することができた。今回の検討結果とともに、本検討チームによる更なるデータ解析の展開が期待される。

E. 結論

個人の検査値（血圧、脂質、HbA1c）の経時的な変化（傾き）が循環器疾患発生に及ぼす影響について検討した。その結果、変化パターンを連続量・二値（正負）としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。その原因として5年間の変化が小さくはハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題や曝露因子の二値化の問題などがあり、影響の検出が難しかったことなどが考えられた。

F. 健康危機情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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

対象とする検査項目の頻回測定値の傾きを求め、傾きの指標とアウトカムと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。

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

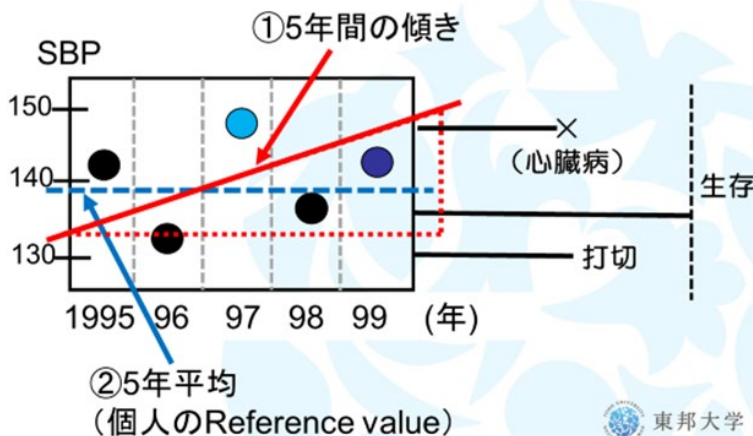
解析に使用するデータセットは血圧・脂質・糖尿病で共通のデータセットを用いることを原則とする(項目の測定期間が異なる等の理由で、共通データセット利用が難しい場合は事務局にご連絡ください)。追跡期間の下限・上限はない。

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年間の傾き(以下①5年間の傾き)と平均値(以下②5年平均)の2つを取り扱う。

なお、①5年間の傾きと②5年平均については、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。①5年間の傾きのモデル投入については、連続量の場合と、傾きが0以上を1、0未満を0とした二値の場合、2パターンの解析を実施する。

モデル1：①5年間の傾き（連続量）+②5年平均（連続量）+調整変数

モデル2：①5年間の傾きが二値(0以上を1、未満を0)+②5年平均(連続量)+調整変数

上記の統計モデル1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）ごとに、使用するモデルについて○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	○	○	○	○	○

本研究の目的である曝露の変化（傾き）の有用性に関しては、傾きを示す項目のハザード比により検討する。

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、1年値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。

1年値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

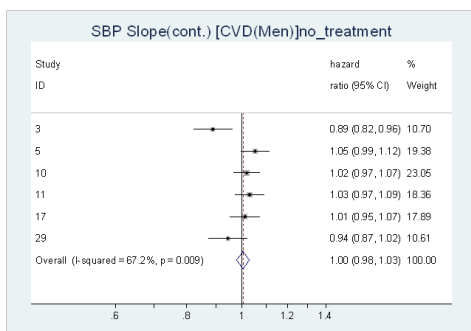
表3：対数ハザード比 (β): モデル1の場合

表4：対数ハザード比 (β): モデル2の場合

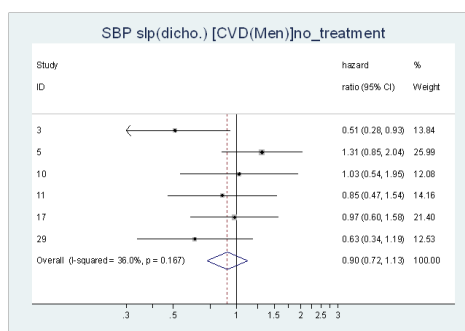
11. 提出期限

2021年11月11日（金）を提出期限とする。

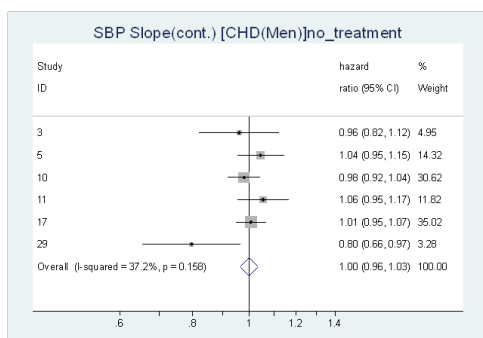
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



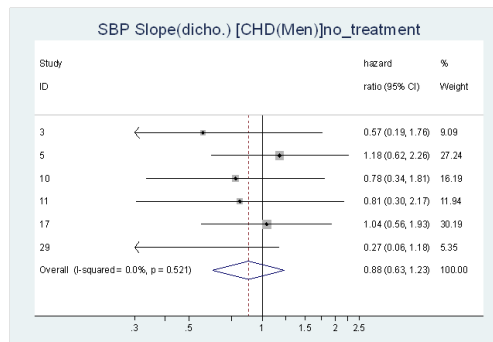
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



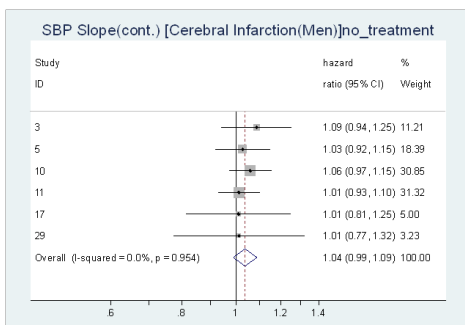
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



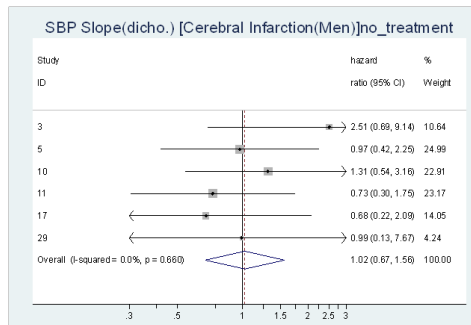
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



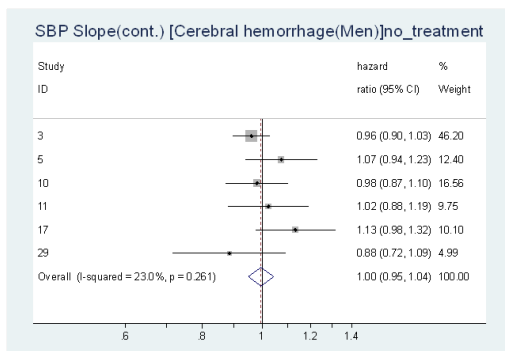
脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・二値）

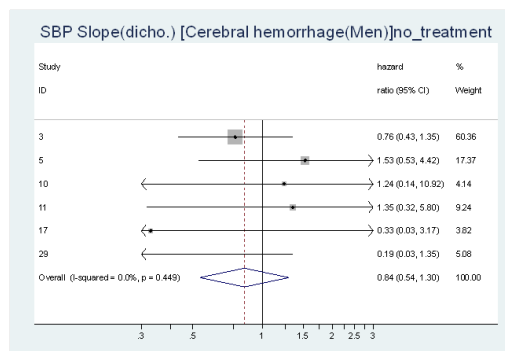
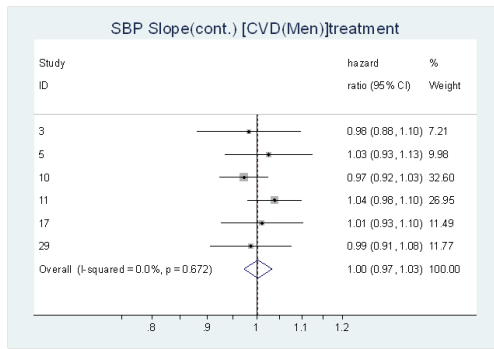
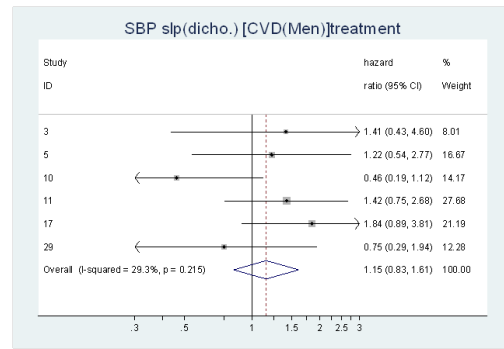


図 1-1 収縮期血圧の傾きのハザード比（男性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

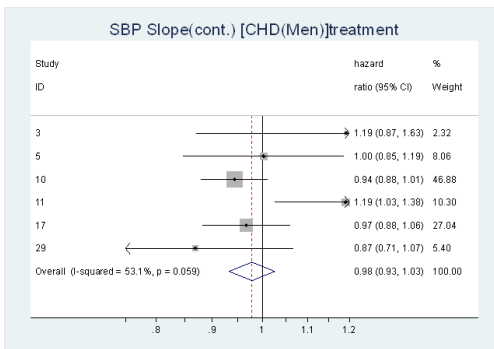
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



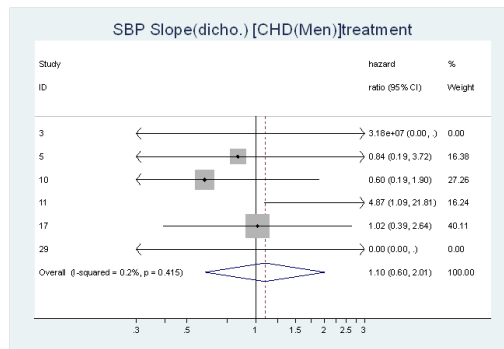
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・二値）



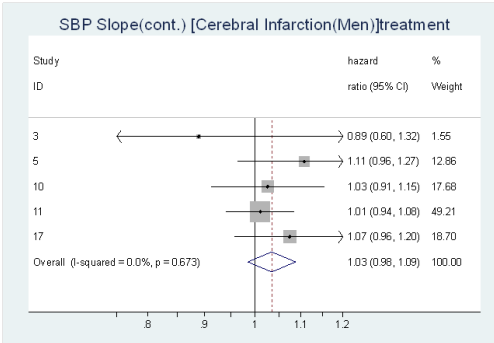
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



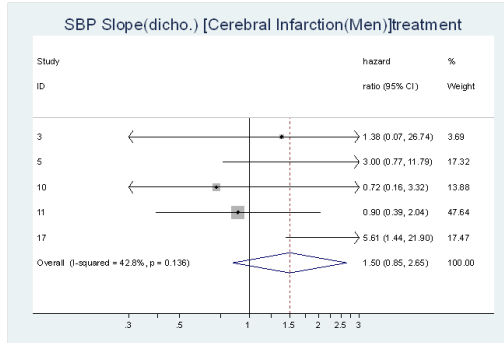
CHD 発症・死亡（男性・治療あり・二値）



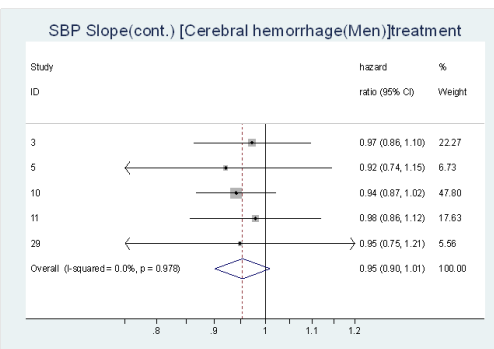
脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・二値）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・二値）

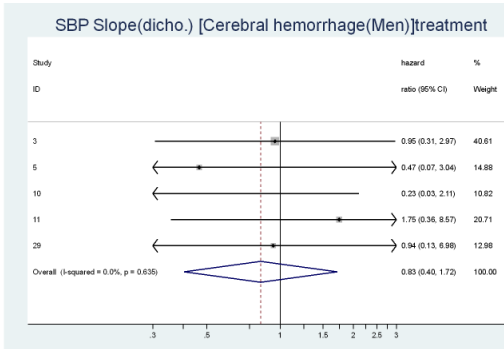
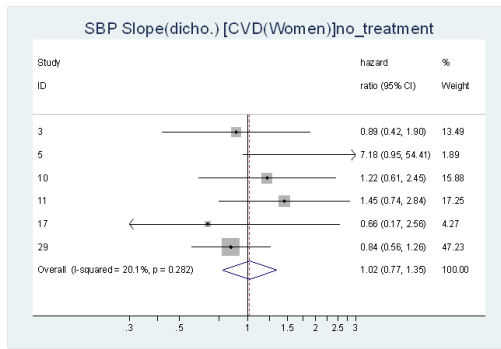
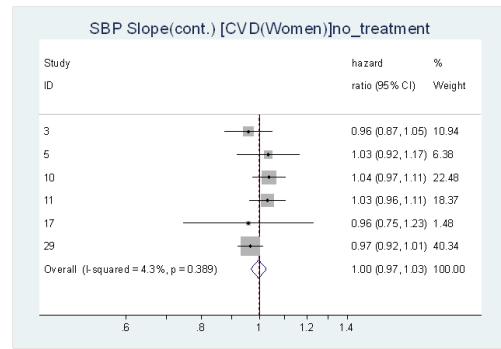


図 1-2 収縮期血圧の傾きのハザード比（男性・高血圧治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

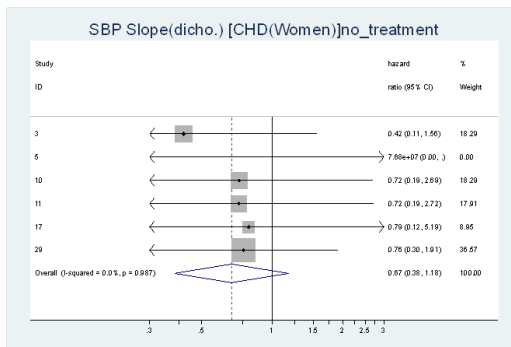
CVD 発症・死亡（女性・治療なし・連続量）



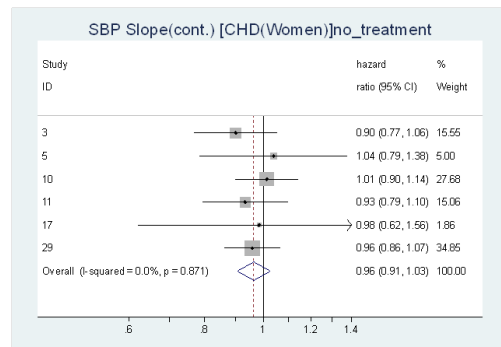
CVD 発症・死亡（女性・治療なし・二値）



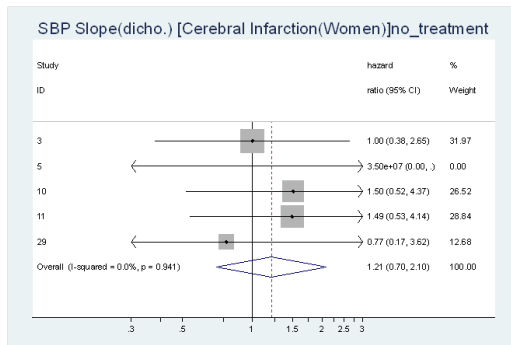
CHD 発症・死亡（女性・治療なし・連続量）



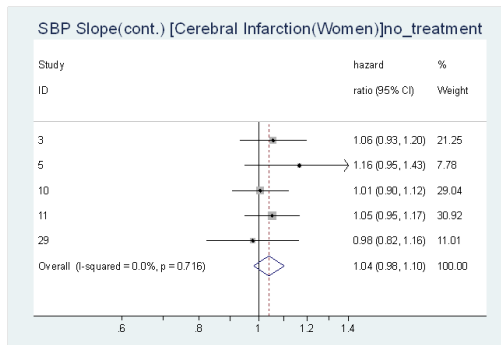
CHD 発症・死亡（女性・治療なし・二値）



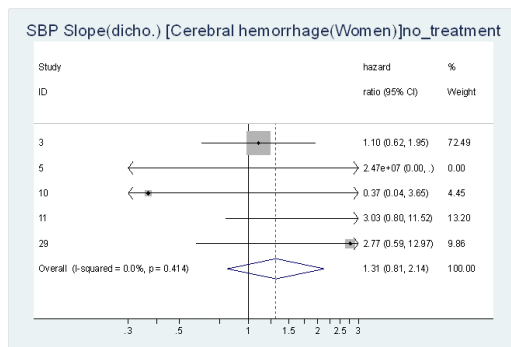
脳梗塞発症・死亡（女性・治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（女性・治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（女性・治療なし・二値）

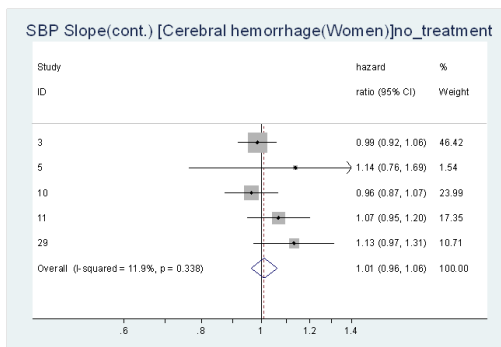
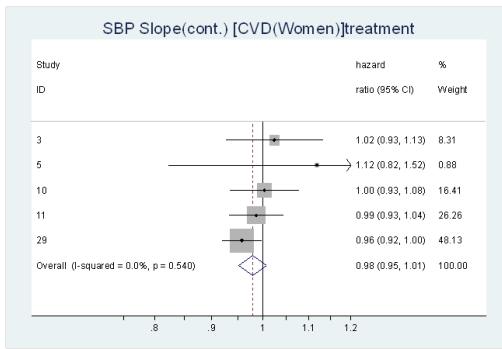
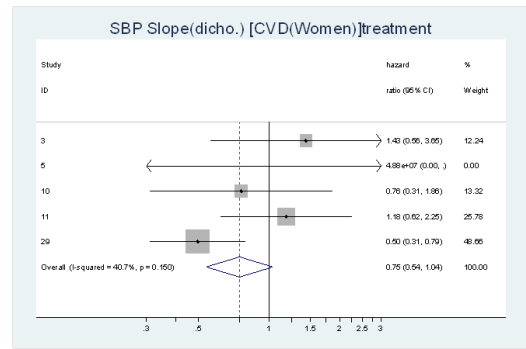


図 1-3 収縮期血圧の傾きのハザード比（女性・高血圧治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

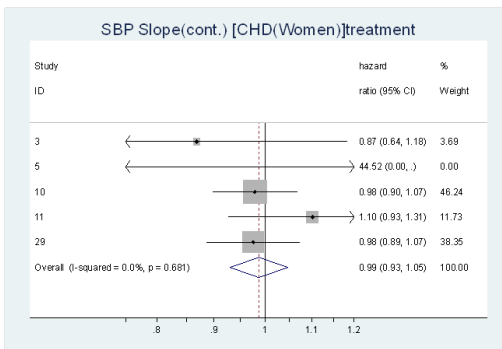
CVD 発症・死亡 (女性・治療あり・連続量)



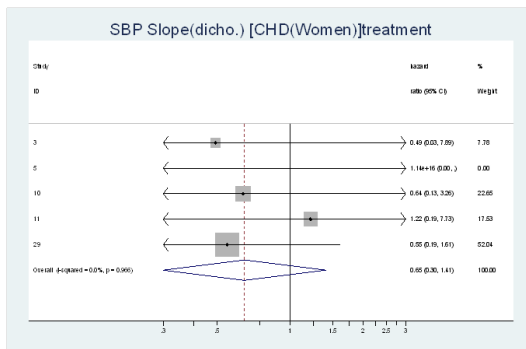
CVD 発症・死亡 (女性・治療あり・二値)



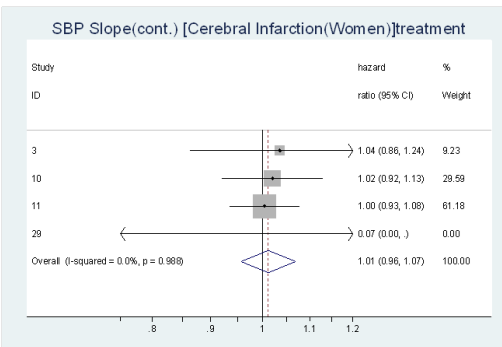
CHD 発症・死亡 (女性・治療あり・連続量)



CHD 発症・死亡 (女性・治療あり・二値)



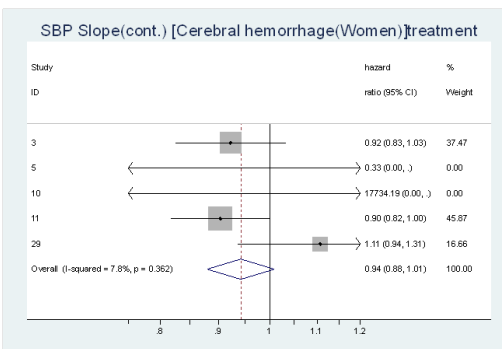
脳梗塞発症・死亡 (女性・治療あり・連続量)



脳梗塞発症・死亡 (女性・治療あり・二値)



脳出血発症・死亡 (女性・治療あり・連続量)



脳出血発症・死亡 (女性・治療あり・二値)

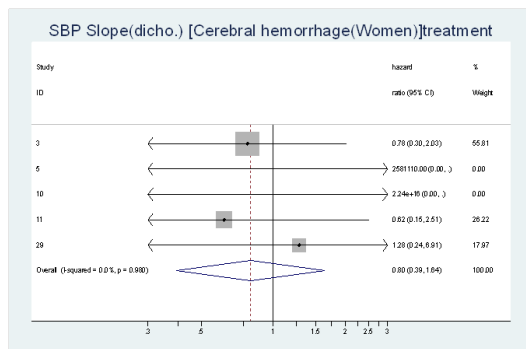
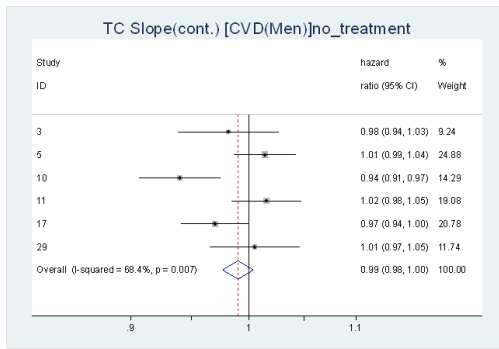
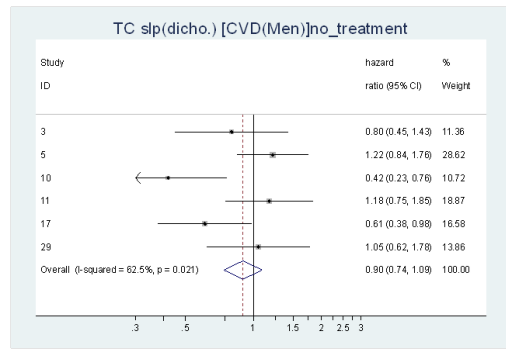


図 1-4 収縮期血圧の傾きのハザード比 (女性高血圧治療あり) (コホート 29 (死亡) 以外は発症)

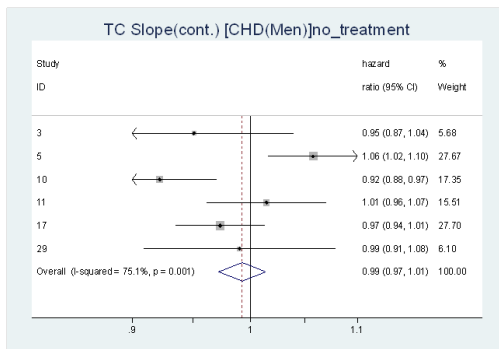
CVD 発症・死亡（男性治療なし・連続量）



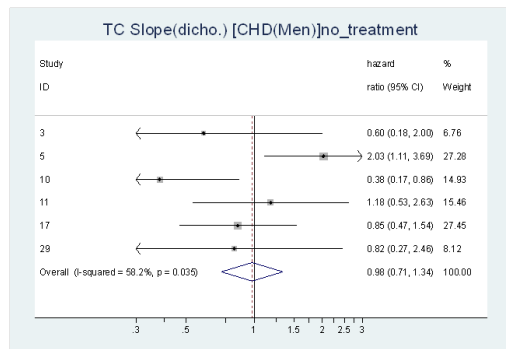
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



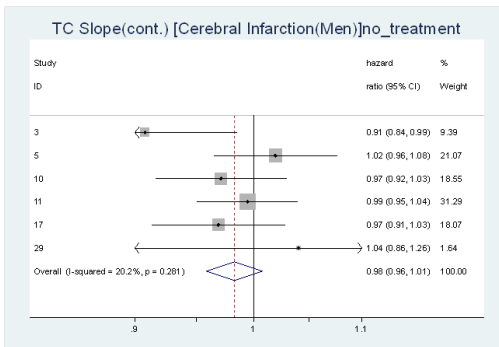
CHD 発症・死亡（男性治療なし・連続量）



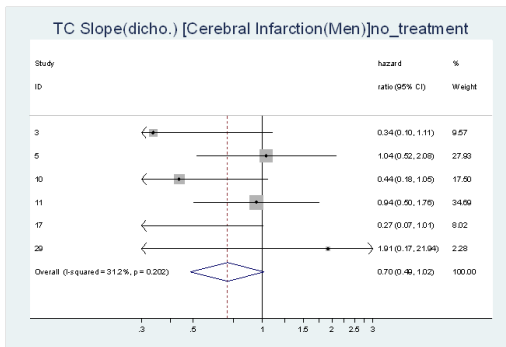
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



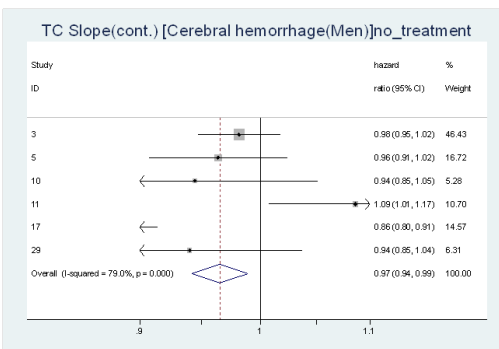
脳梗塞発症・死亡（男性治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（男性治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・二値）

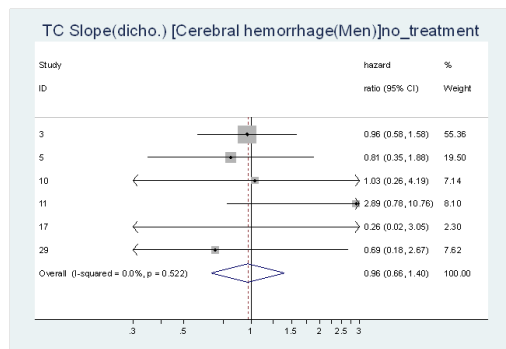
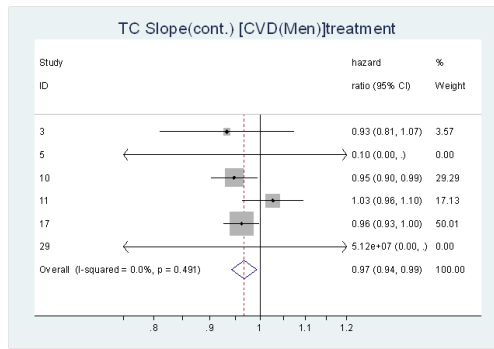
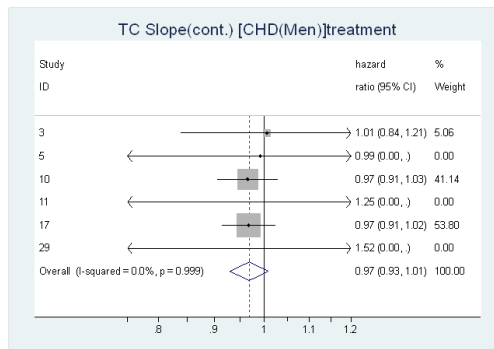


図 2-1 総コレステロールの傾きのハザード比（男性・高脂血症治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

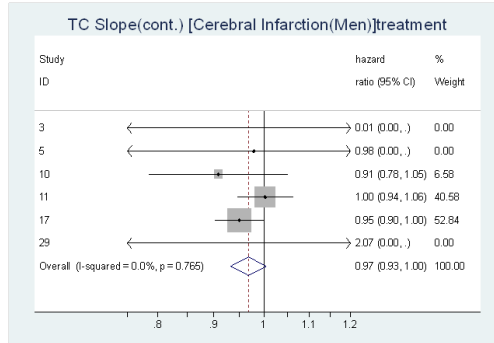
CVD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



CHD 発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療あり・連続量）

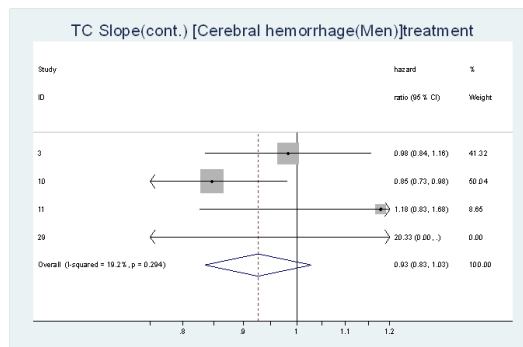
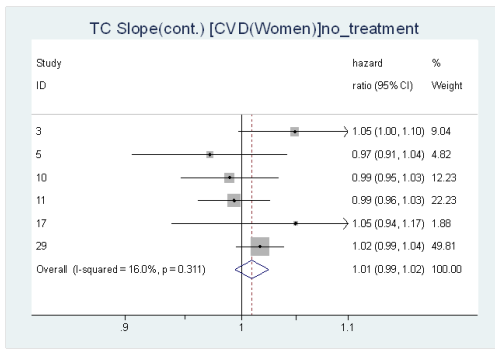
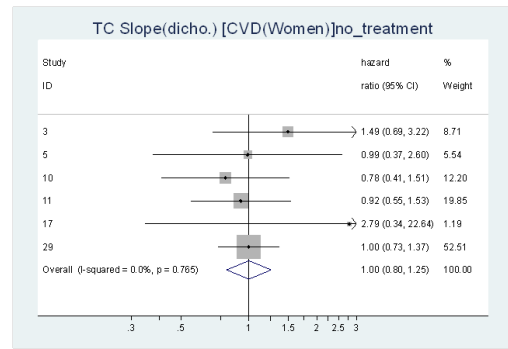


図 2-2 総コレステロールの傾きのハザード比（男性・高脂血症治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

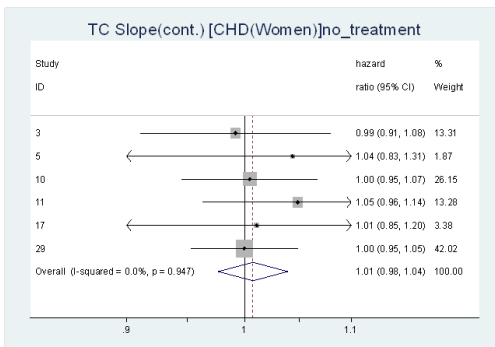
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



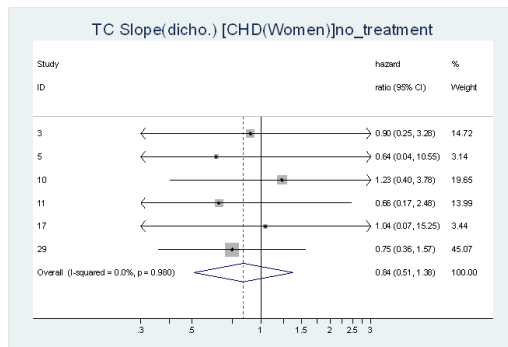
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



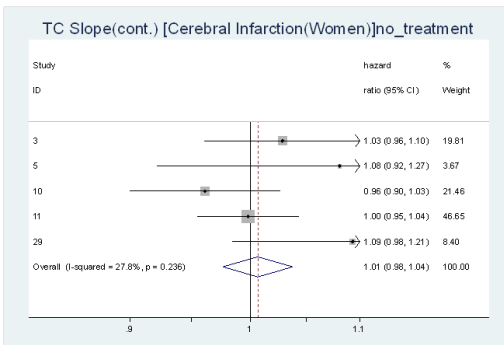
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



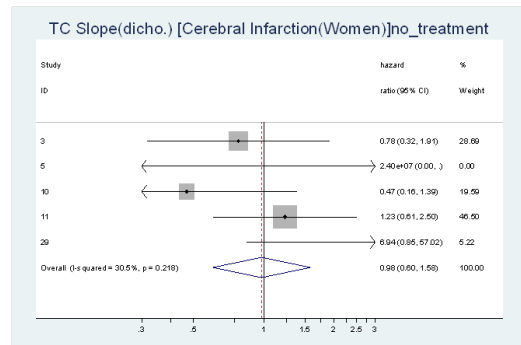
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



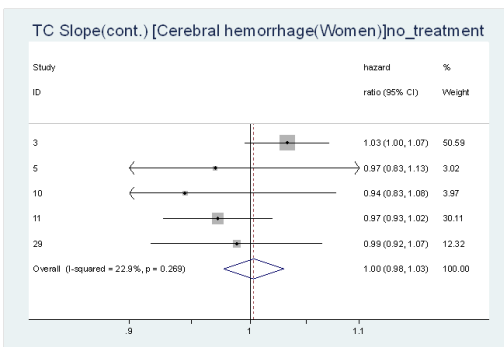
脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・二値)

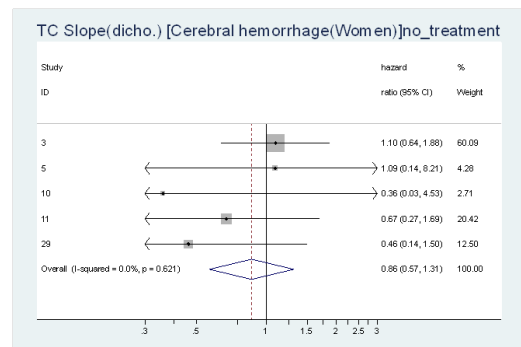
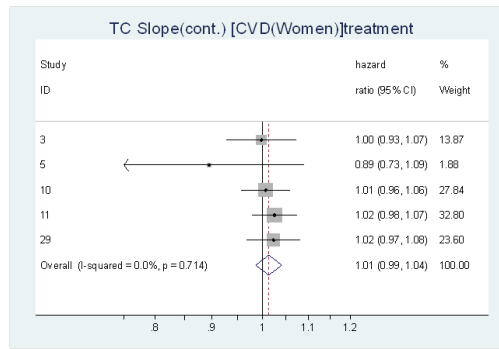
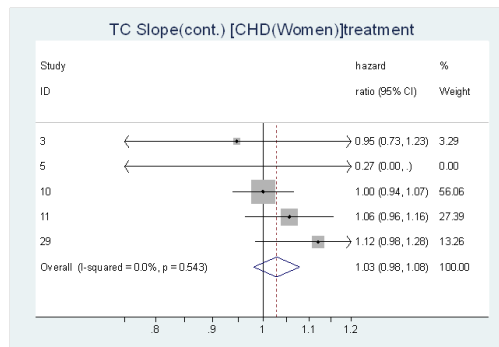


図 2-3 総コレステロールの傾きのハザード比 (女性・高脂血症治療なし) (コホート 29 (死亡) 以外は発症)

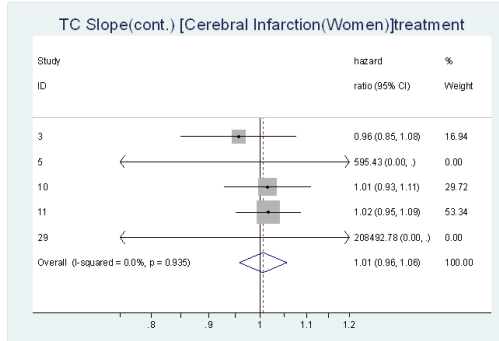
CVD 発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



CHD 発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



脳梗塞発症・死亡（女性・治療あり・連続量）



脳出血発症・死亡（女性・治療あり・連続量）

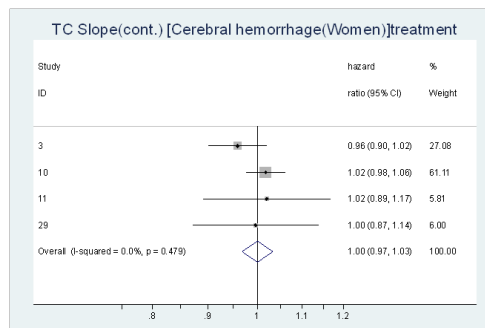
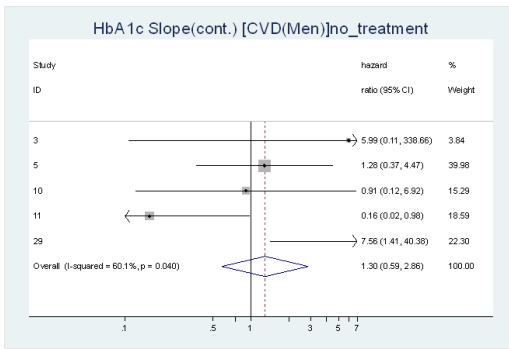
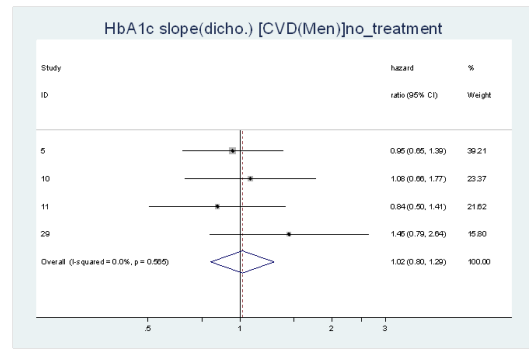


図 2-4 総コレステロールの傾きのハザード比（女性・高脂血症治療あり）（コホート 29（死亡）以外は発症）

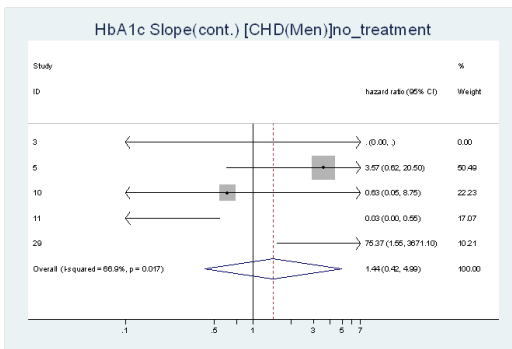
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



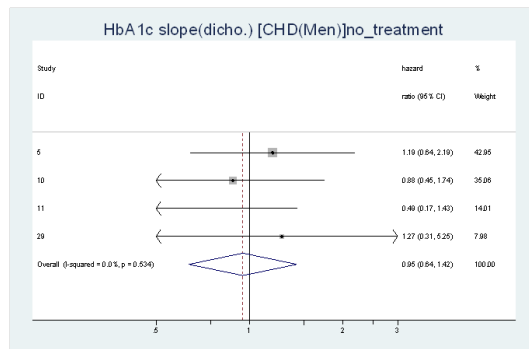
CVD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



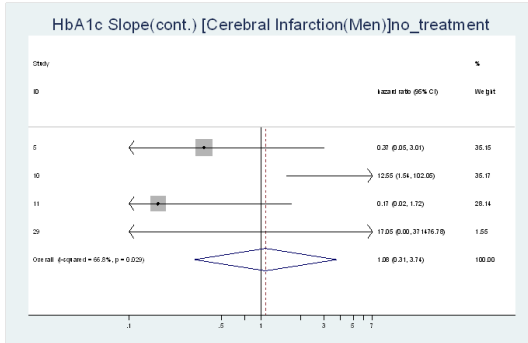
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



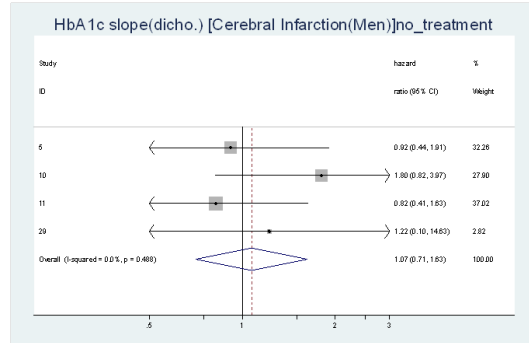
CHD 発症・死亡（男性・治療なし・二値）



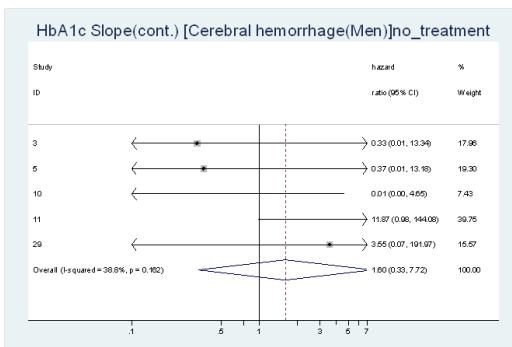
脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳梗塞発症・死亡（男性・治療なし・二値）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・連続量）



脳出血発症・死亡（男性・治療なし・二値）

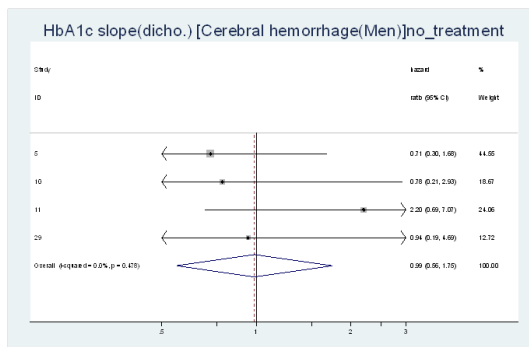
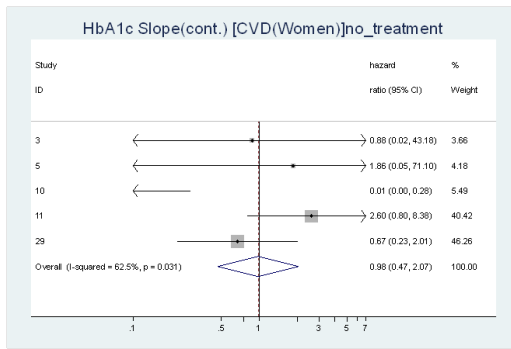
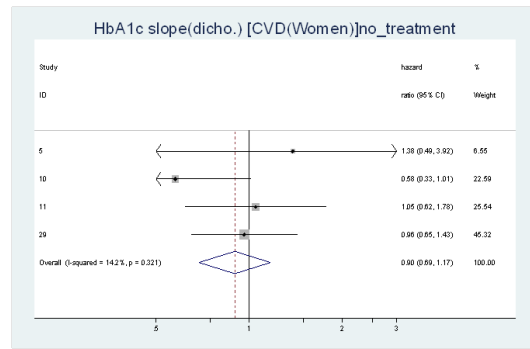


図 2-5 HbA1c の傾きのハザード比（男性・糖尿病治療なし）（コホート 29（死亡）以外は発症）

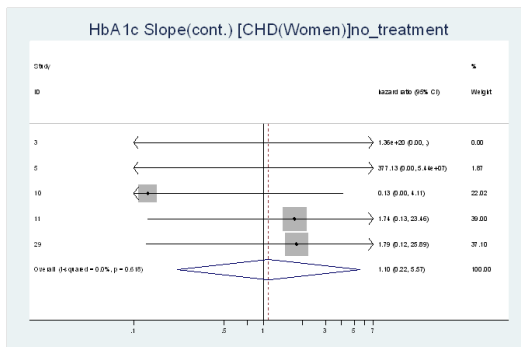
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



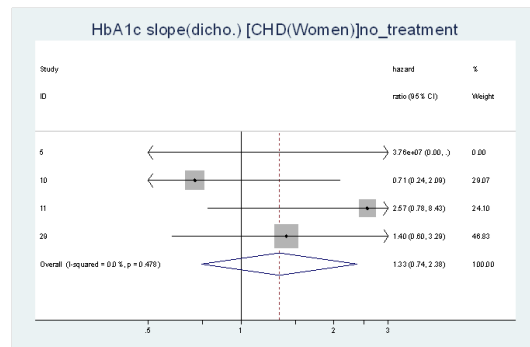
CVD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



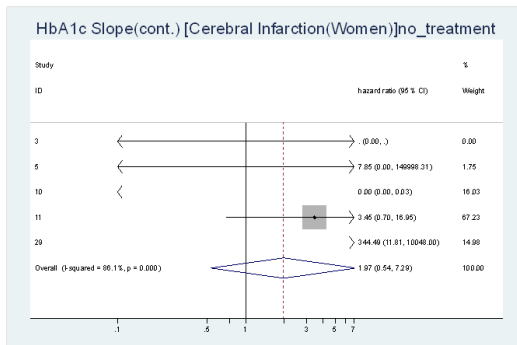
CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



CHD 発症・死亡 (女性・治療なし・二値)



脳梗塞発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)



脳出血発症・死亡 (女性・治療なし・連続量)

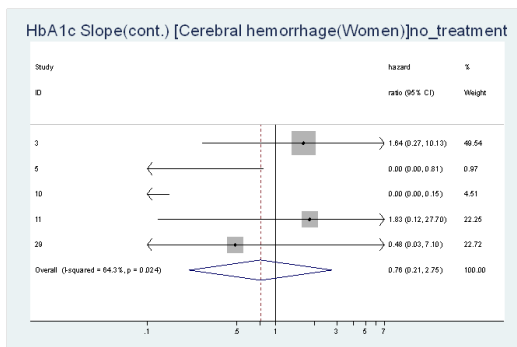


図 2-6 HbA1c の傾きのハザード比 (女性・糖尿病治療なし) (コホート 29 (死亡) 以外は発症)

表1 経時データの傾き（連続量・二値）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	
		連続量	二値	連続量	二値
男性	CVD	1.00	0.90	1.00	1.15
	CHD	1.00	0.88	0.98	1.10
	脳卒中全体	1.01	0.99	1.01	1.19
	脳梗塞	1.04	1.02	1.03	1.50
	脳出血	1.00	0.84	0.95	0.83
女性	CVD	1.00	1.02	0.98	0.75
	CHD	0.96	0.67	0.99	0.65
	脳卒中全体	1.01	1.20	0.97	0.88
	脳梗塞	1.04	1.21	1.01	1.29
	脳出血	1.01	1.31	0.94	0.80

表2 経時データの傾き（連続量・二値）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	
		連続量	二値	連続量	二値
男性	CVD	0.98	1.00	0.96	1.00
	CHD	0.94	0.83	1.00	1.32
	脳卒中全体	1.01	1.15	0.96	1.19
	脳梗塞	1.01	1.23	0.97	1.33
	脳出血	1.02	1.15	0.91	1.07
女性	CVD	0.99	0.80	0.99	1.07
	CHD	0.99	0.52	1.04	1.27
	脳卒中全体	0.97	-	0.96	1.02
	脳梗塞	1.02	-	1.03	-
	脳出血	1.05	1.64	0.99	-

空白部分（-）はフォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示している。

表3 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（総コレステロール）

TC		治療なし		治療あり	
		連続量	二値	連続量	二値
男性	CVD	0.99	0.90	0.97	-
	CHD	0.99	0.98	0.97	-
	脳卒中全体	0.98	0.81	0.98	-
	脳梗塞	0.98	0.70	0.97	-
	脳出血	0.97	0.96	0.93	-
女性	CVD	1.01	1.00	1.01	-
	CHD	1.01	0.84	1.03	-
	脳卒中全体	1.01	-	0.99	-
	脳梗塞	1.01	0.98	1.01	-
	脳出血	1.00	0.86	1.00	-

空白部分（-）はフォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示す。

表4 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（Non-HDL）

Non_HDL		治療なし		治療あり	
		連続量	二値	連続量	二値
男性	CVD	0.99	0.88	0.97	-
	CHD	1.00	0.96	0.97	-
	脳卒中全体	0.98	0.84	0.97	-
	脳梗塞	0.98	0.68	0.97	-
	脳出血	0.93	0.98	0.82	-
女性	CVD	1.01	1.04	1.01	-
	CHD	1.03	0.95	0.99	-
	脳卒中全体	1.01	-	0.99	-
	脳梗塞	1.01	-	1.00	-
	脳出血	1.00	0.89	1.01	-

空白部分（-）はフォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示している。

表 5 経時データの傾き（連続量・二値）と疾患発生・死亡とのハザード比（HbA1c）

HbA1c		治療なし	
		連続量	二値
男性	CVD	1.30	1.02
	CHD	1.44	0.95
	脳卒中全体	0.59	1.12
	脳梗塞	1.08	1.07
	脳出血	1.60	0.99
女性	CVD	0.98	0.90
	CHD	1.10	1.33
	脳卒中全体	1.62	0.81
	脳梗塞	1.97	-
	脳出血	0.76	-

空白部分（-）および治療ありのハザード比は、フォレストプロットによる検討で、統合ハザード比の算出が困難だったことを示している。