

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)
分担研究報告書

個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討

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
分担研究者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
分担研究者	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
分担研究者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
分担研究者	山岸良匡	筑波大学医学医療系社会健康医学
分担研究者	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学教室
分担研究者	小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部
分担研究者	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
分担研究者	原田亜紀子	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター医療統計学部門
分担研究者	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
分担研究者	寶澤篤	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学専攻公衆衛生学分野
分担研究者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学
分担研究者	立川佳美	(公財)放射線影響研究所臨床研究部
分担研究者	丹野高三	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
分担研究者	清水悠路	大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部疫学解析研究課
分担研究者	石川鎮清	自治医科大学情報センター
分担研究者	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
研究協力者	入江ふじこ	茨城県土浦保健所
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
研究協力者	筒井杏奈	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

研究要旨

EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan) は主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデータを収集・統合し解析する、17コホート研究で構成される共同研究プロジェクトである。参加するコホートはいずれも高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究であるが、本年度から新たな研究テーマとして経時データの統合プロジェクトが開始した。EPOCH-JAPANの構成メンバーの中での、コホート研究で曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けをし、IPD-meta analysisの手法を用い、データ収集と統合を行った。その結果、ベースライン情報、経時測定情報、アウトカムを含む、対象者数15,982人(男性：8,909、女性：7,073)、延観察人数83,453人(男性：44,974、女性：38,479)となり、一人あたりの測定回数は5.22回の統合データベースが完成した。またこの統合データベースに合わせて、個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討を目的とした解析計画書が完成した。

A. 研究目的

EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular

Prevention from Observational Cohorts in Japan) は
主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデ

ータを収集・統合し解析する共同研究プロジェクトである。EPOCH-JAPAN は 17 のコホート研究で構成され共同研究であり、参加するコホートはいずれも高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究である。IPD meta-analysis (Individual participants data Meta-analysis:個人レベルのデータによるメタアナリシス) という研究手法を用い、EPOCH-JAPAN から公衆衛生政策と臨床診療ガイドラインの双方に資する科学的なエビデンスをこれまで提供してきた。本年度から新たな研究テーマとして、経時データの統合プロジェクトが開始された。このプロジェクトは EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中での、コホート研究で曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けをし、それらコホートの経時データおよびエンドポイント情報を今までの研究と同様、IPD-meta analysis の手法を用い、データ収集と統合を行い、健康・発症・死亡の全プロセスが解析できる新しい統合データベースを構築するものである。

本年度は、上記の研究目的を実行するための統合データベースの設計を行うとともに、データベース構築に必要な事項の整理と分担研究者からのデータ受け入れの準備を行い、実際のデータベース構築を進めた。また前述した統合データベースを用い、個人のリスク因子の変動・変化の循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響を検討するためのデータ解析計画を立案したので、報告する。

B. 研究方法

班会議等で、前回村上班の研究活動および成果を総括し課題について検討した結果、経年的なリスク因子の疾患への影響を包括的・機動的に検討可能なデータベースの必要性が指摘された。また分担研究者から個別解析された結果をまとめメタアナリシスの手法で統合する集合的方法(Aggregated Approach)の限界や、分担研究者の個別データを統合したデータベースを作成し、

そのデータベースを解析する IPD-Meta analysis の必要性などが指摘された。個人レベルのデータに基づく統合データベースの解析の利点として、共通の定義・コード・変数のカットポイントが使用可能、同一の変数を用いた調整が可能、特定のサブグループの効果が推定可能、サブグループ解析の検出力の増加、論文で評価できなかった課題に対応可能、などがあげられた。以上より、経時データをもつコホートの分担研究者から個人レベルのデータの提供をうけ、中央事務局において共通コードを用いてデータを統合する手法が採択された。データ統合に関しては、分担研究報告書「国際的なデータ標準に基づくコホートデータ統合の取り組み」にその詳細を示した。

個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響を検討するため、研究事務局にてデータ解析の解析計画書の作成をおこなった。データ解析の解析計画書の作成にあたっては、前回村上班で実施した方法を参考にしつつ、前述した経時データの統合コホートデータにあうよう、作成をすすめた。

(倫理面への配慮)

本研究の計画は、東邦大学医学部倫理委員会から 2023 年 7 月 31 日に倫理委員会承認 (A23053) および 2023 年 11 月 9 日に研究機関追加の計画変更に対する倫理委員会承認 (A23075_A23053) を得た。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た。

C. 研究結果

研究方法の詳細に示した方針に従い、統合データベースの設計を行った。設計に際しては、統合解析計画を参考に解析に必要な変数(項目)を表 1-1 から表 1-4 に示すように整理した。必要事項として、ID、健康診断

日などソートに用いる変数のほか、ベースライン情報（調整要因）、経時測定項目、アウトカム、追跡期間情報に大別された。表 1-1 に示すようにベースライン情報として、性別、年齢、身長、体重、BMI、喫煙（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、飲酒（非飲酒、禁酒、現在飲酒）、糖尿病の有無、脳心血管疾患既往、クレアチニン、eGFR があった。表 1-2 に示すように経時測定項目として、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL-C、Non-HDL、ヘモグロビン A1c、服薬状況一高血圧、服薬状況一脂質異常症、服薬状況一糖尿病があった。表 1-3 に示すようにアウトカムは CVD（脳血管疾患）、CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の 5つであった。追跡期間情報として、ベースライン調査年月日、観察終了年月日、死亡年月日、死亡までの期間、死亡フラグがあった。その他、提供データに含まれる変数は表 1-4 に示した。この変数表をもとに経時データを有するコホートの各分担研究者に、データ提供に関するミーティングを 2023 年 10 月 17 日、20 日の 2 回実施した。その結果、本年度末までデータ提供されたコホート研究は 5 コホート（久山町、大迫、YKK, 放影研、愛知勤労者）となった。

表 2 に経時コホートデータベースの基礎集計の結果を示す。対象者数 15,982 人（男性 : 8,909、女性 : 7,073）、延観察人数 83,453 人（男性 : 44,974、女性 : 38,479）となり、一人あたりの測定回数は 5.22 回となった。ベースライン時の平均年齢は男性 52.6 歳（標準偏差:10.4 歳）、女性 58.2 歳（標準偏差:12.7 歳）であった。アウトカム（イベント）は発症・死亡で測定されており、CVD: 948（男性 : 502、女性:446）、CHD : 288（男性 : 198、女性:90）、脳卒中 : 562（男性 : 291、女性:271）であった。

付録に、個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響検討を目的とした解析計画書を示した。研

究計画書にある項目は、1.研究目的、2.方法、3.対象とする検査項目、4.アウトカム、5.データセット、6.経時データで使用する指標、7.使用する統計モデルと投入する項目、8.層別因子、9.調整変数の 9 項目となった。解析で注目する曝露変数として血圧（収縮期、拡張期）、脂質（総コレステロール、non-HDL コレステロール）、糖尿病（HbA1c）とした。

D. 考察

本年度は 3 年間研究班の初年度として、EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中で、曝露の複数回測定を実施しているコホート研究にデータ提供を呼びかけ、経時データの統合データベースの構築を進めた。また構築された統合データベースを解析するための解析計画書を作成し、次年度の本格的なデータ解析の準備を進めた。その結果、5 コホートから総計 15982 人、CVD 発症・死亡 948 イベントのデータ提供があった。これは EPOCH-JAPAN の循環器死亡統合データベースの約 10%にあたり、次年度からの本格解析が大いに期待される。

本年度は前述の統合データベース構築に加え、そのデータベースに対する解析計画書を完成させた。解析計画書の元となる資料は前回村上班で用いた研究計画書となる。この研究計画書は EPOCH-JAPAN の構成メンバーで議論を重ねたものを元にしており、経時データ解析で主題となる、経時データの傾向・変動に着眼した解析内容となっている。次年度からこの解析計画書に基づいて本格的な解析が実行されるが、Personal Health Records の有効活用という側面から新しい主題が表れた場合も対応できるよう、引き続き検討を重ねていく予定である。

E. 結論

EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中から、曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けし、経時データ収集と統合を行い、健康・発症・死亡の全プロセスが解析できる新しい

統合データベースを構築した。また上記の統合データベースを解析する計画書の作成も行い、次年度の本格解析に向けた準備を完成させた。

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

表 1-1 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書（ベースライン情報）

大項目	小項目	ラベル名 (BL には "Baseline" を付与)	Type	Len	Format	変数名 (BL)	変数名 (経時)	共通仕様または説明
IDなど								
ID、健診診断日など ソートに用いる変数	Study Identifier	C	10			STUDYID	STUDYID	管理番号 + コホート名 =cox("/", STUDYID, SUBJID) 例: 12REF/0000 1
ID	Unique Subject Identifier	C	21			USUBJID	USUBJID	
(健診日)	Subject Identifier for the Study	C	10			SUBJID	SUBJID	各コホート内のID
	Study Date of Examination	C	YYMMDD10.			EXDT	EDAT - STARTDT If EDAT >= STARTDT then +1 。べー	
	Study Day of Examination	N				EXDY	EXDY	スライン日からの経過日数
データ提供依頼に含まれる項目								
性別	Sex	C	1			SEX	SEX	M / F
年齢	Sex (N)	N				SEXN	SEXN	1 / 2, IF(SEX="M", 1, IF(SEX="F", 2,)) ;
身長	Age (Years)	N				BLAGE	AGE	
体重	Height (cm)	N				BLHEIGHT	HEIGHT	
BMI	Weight (kg)	N				BLWEIGHT	WEIGHT	
喫煙 (非喫煙、禁煙、現在喫煙)	BMI (kg/m ²)	N				BLBMI	BMI	
ベースライン情報 (調整要因)	Smoking	C	7			SMOKE	SMOKE	NEVER / FORMER / CURRENT 1 / 2 / 3. IF(N/SMOKE="NEVER", 1, IF(N/SMOKE="FORMER", 2, IF(N/SMOKE="CURRENT", 3,)) ;
飲酒 (非飲酒、禁酒、現在飲酒)	Smoking (N)	N				SMOKEN	SMOKEN	
糖尿病の有無	Alcohol	C	7			ALCOHOL	ALCOHOL	NEVER / FORMER / CURRENT 1 / 2 / 3。SMOKENと同じ導出方法
脳血管疾患既往	Alcohol (N)	N				MHDMD	MHDMD	Y / N
クレアチニン	Medical history - Diabetes	C	1			MHCVD	MHCVD	Y / N
酵素法またはヤッフエ法	Medical history - Cerebrovascular disorder	C	1			BLCREAT	CREAT	
eGFR	Creatinine (mg/dL)	N	8			BLGFRE	GFRE	if CREAT ne . and SEX ne "" then 1.94 * CREAT (- 1.094) * AGE ** (-0.287) * ifn(SEX="M", 1, 0.739) + /*酵素法の時のみ*/ +0.2 ※ベースラインは各変数名にBLを付与。クレアチニンが酵素法 の時は0.2を追加する
	Glomerular Filtration Rate, Estimated (mL/min)/1.73 m ²)	N						

表1-2 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書（経時測定項目）

収縮期血圧	Systolic Blood Pressure (mmHg)	N	BLSYSBP	SYSBP		
拡張期血圧	Diastolic Blood Pressure (mmHg)	N		BLDIABP	DIABP	
総コレステロール	Total Cholesterol (mg/dL)	N		BLCHOL	CHOL	
HDL-C	HDL Cholesterol (mg/dL)	N		BLHDL	HDL	提供データ依頼より追加
Non-HDL	Non-HDL Cholesterol (mg/dL)	N		BLNONHDL	NONHDL	
ヘモグロビンA1c	Hemoglobin A1C (%)	N		BLHB1C	HBA1C	JDS値
服薬状況－高血圧	Concomitant Medications - Hypertension	C	I	BLCMHT	CMHT	Y / N
服薬状況－脂質異常症	Concomitant Medications - Dyslipidemia	C	I	BLCMDL	CMDL	Y / N
服薬状況－糖尿病	Concomitant Medications - Diabetes	C	I	BLCMDM	CMDM	Y / N

- 日本人のGFR推算式

$$eGFR(\text{mL}/\text{分} / 1.73\text{m}^2) = 194 \times [\text{Cr}]^{-1.094} \times [\text{Age}]^{-0.287} (\text{女性は} \times 0.739)$$

表 1-3 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書（アウトカム）

CVD 脳血管疾患	Event - Cerebrovascular disorder	C I	EVNTCVD	Y / N, IF(CVDDT ne . , "Y", "N")
Date of Cerebrovascular disorder	N	YYMMDDIO, CVDDT		
Time-to-Cerebrovascular disorder (days)	N	CVDTT		if CVDDT ne . then CVDDT-STARTDT
CHD(心臓突然死を含む)	C I	EVNTCHD		Y / N, IF(CHDDT ne . , "Y", "N")
Date of Coronary heart disease	N	YYMMDDIO, CHDDT		if CHDDT ne . then CHDDT-STARTDT
Time-to-Coronary heart disease (days)	N	CHDTT		
脳卒中全体	C I	EVNTST		Y / N, IF(STDT ne . , "Y", "N")
Date of Stroke	N	YYMMDDIO, STDT		
Time-to-Stroke (days)	N	STTT		if STRDT ne . then STDT-STARTDT
脳梗塞	C I	EVNTCI		Y / N, IF(CIDT ne . , "Y", "N")
Event - Cerebral infarction	N	YYMMDDIO, CIDT		
Time-to-Cerebral infarction	N	CITT		if CIDT ne . then CIDT-STARTDT
Duration of Cerebral infarction (days)	N			
脳出血	C I	EVNTICH		Y / N, IF(ICIDT ne . , "Y", "N")
Date of Intracerebral hemorrhage	N	YYMMDDIO, ICIDT		
Time-to-Intracerebral hemorrhage (days)	N	ICHTT		if ICIDT ne . then ICIDT-STARTDT
ベースライン調査年月日	N	YYMMDDIO, STARTDT		
観察終了年月日	N	YYMMDDIO, LASTVDT		死亡日または最終健診日
死亡年月日	N	YYMMDDIO, DTHDT		
死亡までの期間	N	DTHTT		=DTHDT-STARTDT
死亡フラグ	C I	DTHFL		

表1-4 経時コホートデータベースにおける項目の仕様書（その他の）

他、提供データに含まれた変数	
Visit	1993-1998年の受診回数 Number of visits
喫煙	喫煙本数 Number of cigarettes smoked
	喫煙本数 Number of cigarettes smoked (Units)
	血糖 Glucose (mg/dL)
ヘモグロビン	ヘモグロビン Hemoglobin
アルブミン	Albumin (mg/dL)
AST(GOT)	Aspartate Aminotransferase (U/L)
ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase (U/L)
γGTP	Gamma Glutamyl Transferase (U/L)
TG	Triglycerides (mg/dL)
尿酸	Urate (mg/dL)
脂質異常症の既往	Medical history - Dyslipidemia
高血圧の既往	Medical history - Hypertension
心筋梗塞の既往	Medical history - Myocardial infarction
狭心症の既往	Medical history - Angina pectoris
脳卒中の既往	Medical history - Stroke
悪性腫瘍の既往	Medical history - Malignant tumor
死因	Cause of Death
ICD revision	ICD revision
死亡時年齢	Age at Death
meal_time	Meal time (hh:mm) time5.
ベースライン時	Baseline Flag
他のフラグ	DM解析繰り返しデータ bp and bmi 解析予備データ DM analysis Flag BP and BMI analysis Flag
	VISIT
	TABACCO
	TOBACCOU
	BLGLUC
	BLHGB
	BLALB
	BLAST
	BLALT
	BLGGT
	BLTRIG
	BLURATE
	MHDLL
	MHHT
	MHM1
	MHAP
	MHST
	MHM7
	DTHCAUS
	ICD
	AGEDTH
	MLTMM
	BLFL
	DMFL
	BPBMIFL

表2 経時コホートデータベースにおける基礎集計

コホート		A		B		C		D		E		合計		
		男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	
性別														
対象者数	人数	649	1118	608	1193	3787	2078	983	2021	2882	663	8909	7073	
	延観察人数	2696	4857	2688	5446	14670	8221	7628	15977	17292	3978	44974	38479	
	測定回数の平均	4.2	4.3	4.4	4.6	3.9	4.0	7.8	7.9	6.0	6.0	5.0	5.4	
ベースライン情報														
Age (Years)	N	649	1118	608	1193	3787	2078	983	2021	2882	663	8909	7073	
	Mean, SD	65.0, 10.9	63.7, 11.7	61.5, 11.8	60.5, 10.3	48.0, 7.3	47.4, 7.3	64.4, 9.7	68.2, 9.3	50.0, 6.8	48.1, 6.7	52.6, 10.4	58.2, 12.7	
	Min, Max	41, 92	41, 96	37, 95	37, 90	35, 71	35, 68	49, 89	49, 89	36, 65	37, 63	35, 95	35, 96	
Baseline BMI (kg/m2)	N	647	1113	608	1193	3785	2072	983	2020	2882	663	8905	7061	
	Mean, SD	23.01, 3.07	22.97, 3.45	23.16, 2.93	23.65, 3.33	23.36, 2.83	22.56, 3.37	22.71, 3.03	23.13, 3.68	23.27, 2.80	21.63, 3.06	23.22, 2.88	22.88, 3.48	
	Min, Max	14.2, 32.5	14.8, 37.0	16.4, 38.3	15.2, 38.7	14.7, 35.7	13.6, 42.9	13.9, 32.5	13.6, 42.7	15.2, 38.8	13.6, 36.2	13.9, 38.8	13.6, 42.9	
Smoking	Non-smoker	158 (24.3)	1038 (92.8)	315 (51.8)	1166 (97.7)	1322 (34.9)	1972 (94.9)	155 (15.8)	1718 (85.0)	1203 (41.7)	603 (91.0)	3153 (35.4)	6497 (91.9)	
	Ex-smoker	245 (37.8)	30 (2.7)	-	-	415 (11.0)	19 (0.9)	394 (40.1)	99 (4.9)	885 (30.7)	28 (4.2)	1939 (21.8)	176 (2.5)	
	Smoker	246 (37.9)	50 (4.5)	293 (48.2)	27 (2.3)	2050 (54.1)	87 (4.2)	429 (43.6)	185 (9.2)	794 (27.6)	32 (4.8)	3812 (42.8)	381 (5.4)	
	Missing	-	-	-	-	-	-	5 (0.5)	19 (0.9)	-	-	5 (0.1)	19 (0.3)	
Alcohol	Non-drinker	191 (29.4)	913 (81.7)	199 (32.7)	1035 (86.8)	1047 (27.6)	1658 (79.8)	105 (10.7)	1085 (53.7)	589 (20.4)	327 (49.3)	2131 (23.9)	5018 (70.9)	
	Ex-drinker	35 (5.4)	12 (1.1)	-	-	-	-	36 (3.7)	27 (1.3)	-	-	71 (0.8)	39 (0.6)	
	Drinker	423 (65.2)	193 (17.3)	409 (67.3)	158 (13.2)	2730 (72.1)	409 (19.7)	815 (82.9)	816 (40.4)	2293 (79.6)	336 (50.7)	6670 (74.9)	1912 (27.0)	
	Missing	-	-	-	-	10 (0.3)	11 (0.5)	27 (2.7)	93 (4.6)	-	-	37 (0.4)	104 (1.5)	
Medical history - Diabetes	Yes	56 (8.6)	60 (5.4)	36 (5.9)	74 (6.2)	254 (6.7)	76 (3.7)	172 (17.5)	246 (12.2)	168 (5.8)	16 (2.4)	686 (7.7)	472 (6.7)	
	No	593 (91.4)	1056 (94.5)	400 (65.8)	879 (73.7)	3533 (93.3)	2002 (96.3)	811 (82.5)	1775 (87.8)	2714 (94.2)	647 (97.6)	8051 (90.4)	6359 (89.9)	
Medical history - Cerebrovascular disorder	Yes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	172 (1.9)	242 (3.4)	
	No	-	-	-	-	430 (70.7)	946 (79.3)	3781 (99.8)	2077 (100.0)	865 (88.0)	1787 (88.4)	-	-	
	Missing	649 (100.0)	1118 (100.0)	168 (27.6)	235 (19.7)	-	-	-	-	-	2882 (100.0)	663 (100.0)	3699 (41.5)	2016 (28.5)
Baseline Glomerular Filtration Rate, Estimated (mL/min/1.73 m ²)	N	649	1118	406	797	3783	2076	983	2021	1385	260	7206	6272	
	Mean, SD	55.54, 9.41	52.78, 8.78	75.05, 16.41	99.63, 20.10	75.00, 10.27	76.94, 9.49	67.04, 18.11	64.57, 19.78	79.48, 15.66	85.93, 20.51	73.03, 14.59	71.90, 20.86	
	Min, Max	9.6, 93.8	15.3, 112.3	10.0, 133.1	46.9, 171.2	2.6, 109.0	3.4, 102.6	4.5, 168.4	3.8, 173.3	4.5, 136.5	34.3, 180.8	2.6, 168.4	3.4, 180.8	
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)	N	649	1118	608	1193	3786	2077	983	2021	2882	661	8908	7070	
	Mean, SD	135.9, 20.6	134.8, 23.1	132.8, 15.7	129.2, 16.7	124.4, 14.7	120.2, 15.5	134.6, 20.1	134.1, 21.1	125.9, 15.0	119.0, 15.6	127.4, 16.6	127.9, 19.9	
	Min, Max	89, 231	83, 231	83, 204	90, 187	80, 196	88, 216	88, 228	80, 240	80, 205	79, 180	80, 231	79, 240	
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)	N	649	1118	608	1193	3786	2077	983	2021	2882	661	8908	7070	
	Mean, SD	79.6, 10.8	76.3, 10.7	75.4, 9.5	73.0, 9.6	78.0, 10.4	73.9, 10.3	82.0, 11.5	79.1, 11.0	79.3, 11.3	73.2, 10.7	78.8, 10.9	75.5, 10.8	
	Min, Max	51, 127	42, 121	48, 110	43, 109	46, 120	40, 120	46, 134	40, 122	44, 129	44, 107	44, 134	40, 122	
Baseline Total Cholesterol (mg/dL)	N	649	1118	608	1193	3783	2076	983	2021	2882	663	8905	7071	
	Mean, SD	192.7, 33.1	213.7, 34.4	190.2, 33.8	208.7, 34.4	203.0, 33.1	207.1, 34.3	200.1, 33.6	219.8, 36.5	208.4, 32.2	208.7, 34.2	202.8, 33.3	212.2, 35.4	
	Min, Max	87, 328	102, 371	85, 310	104, 335	76, 413	118, 339	92, 300	107, 409	103, 383	110, 363	76, 413	102, 409	
Baseline Non-HDL Cholesterol (mg/dL)	N	649	1118	608	1193	3769	2060	983	2019	2882	663	8891	7053	
	Mean, SD	138.4, 33.7	152.1, 34.4	141.7, 33.9	156.4, 34.0	148.8, 33.7	144.4, 34.3	149.7, 34.2	162.9, 37.9	149.6, 33.7	137.2, 34.8	147.9, 33.9	152.3, 36.4	
	Min, Max	28, 256	53, 313	56, 271	53, 292	47, 368	57, 282	51, 256	56, 358	49, 354	61, 293	28, 368	53, 358	
Baseline Hemoglobin A1C (%)	N	649	1116	-	-	3783	2076	983	2018	1454	263	6869	5473	
	Mean, SD	5.66, 0.80	5.64, 0.69	-	-	5.49, 0.68	5.43, 0.56	6.10, 1.25	6.00, 1.24	5.29, 0.62	5.21, 0.48	5.55, 0.83	5.67, 0.93	
	Min, Max	4.3, 11.1	3.6, 11.7	-	-	3.7, 12.1	3.8, 11.9	3.9, 14.0	3.0, 15.9	3.3, 14.3	3.0, 8.6	3.3, 14.3	3.0, 15.9	
Baseline Concomitant Medications - Hypertension	Yes	141 (21.7)	242 (21.6)	70 (11.5)	172 (14.4)	228 (6.0)	78 (3.8)	218 (22.2)	511 (25.3)	351 (12.2)	32 (4.8)	1008 (11.3)	1035 (14.6)	
	No	507 (78.1)	874 (78.2)	370 (60.9)	786 (65.9)	3559 (94.0)	2000 (96.2)	765 (77.8)	1510 (74.7)	2531 (87.8)	631 (95.2)	7732 (86.8)	5801 (82.0)	
	Missing	1 (0.2)	2 (0.2)	168 (27.6)	235 (19.7)	-	-	-	-	-	-	169 (1.9)	237 (3.4)	
Baseline Concomitant Medications - Dyslipidemia	Yes	52 (8.0)	137 (12.3)	-	-	95 (2.5)	52 (2.5)	35 (3.6)	200 (9.9)	119 (4.1)	21 (3.2)	301 (3.4)	410 (5.8)	
	No	593 (91.4)	978 (87.5)	-	-	3692 (97.5)	2026 (97.5)	948 (96.4)	1821 (90.1)	2763 (95.9)	642 (96.8)	7996 (89.8)	5467 (77.3)	
	Missing	4 (0.6)	3 (0.3)	608 (100.0)	1193 (100.0)	-	-	-	-	-	-	612 (6.9)	1196 (16.9)	
Baseline Concomitant Medications - Diabetes	Yes	34 (5.2)	34 (3.0)	-	-	38 (1.0)	9 (0.4)	68 (6.9)	142 (7.0)	93 (3.2)	8 (1.2)	233 (2.6)	193 (2.7)	
	No	615 (94.8)	1083 (96.9)	-	-	3749 (99.0)	2069 (99.6)	1915 (93.1)	1879 (93.0)	2789 (96.8)	655 (98.8)	8068 (90.6)	5686 (80.4)	
	Missing	-	1 (0.1)	608 (100.0)	1193 (100.0)	-	-	-	-	-	-	608 (6.8)	1194 (16.9)	
アウトカム [a]														
Event - Cerebrovascular disorder	Yes	73 (11.2)	56 (5.0)	65 (10.7)	48 (4.0)	143 (3.8)	26 (1.3)	123 (12.5)	309 (15.3)	98 (3.4)	7 (1.1)	502 (5.6)	446 (6.3)	
	No	576 (88.8)	1062 (95.0)	543 (89.3)	1145 (96.0)	3644 (96.2)	2052 (98.7)	860 (87.5)	1712 (84.7)	2784 (96.6)	656 (98.9)	8407 (94.4)	6627 (93.7)	
Event - Coronary heart disease	Yes	37 (5.7)	15 (1.3)	14 (2.3)	8 (0.7)	59 (1.6)	4 (0.2)	28 (2.8)	59 (2.9)	60 (2.1)	4 (0.6)	198 (2.2)	90 (1.3)	
	No	612 (94.3)	1103 (98.7)	594 (97.7)	1185 (99.3)	3728 (98.4)	2074 (99.8)	955 (97.2)	1962 (97.1)	2822 (97.9)	659 (99.4)	8711 (97.8)	6983 (98.7)	
Event - Stroke	Yes	41 (6.3)	42 (3.8)	88 (14.5)	107 (9.0)	72 (1.9)	22 (1.1)	47 (4.8)	97 (4.8)	43 (1.5)	3 (0.5)	291 (3.3)	271 (3.8)	
	No	608 (93.7)	1076 (96.2)	520 (85.5)	1086 (91.0)	3715 (98.1)	2056 (98.9)	936 (95.2)	1924 (95.2)	2839 (98.5)	660 (99.5)	8618 (96.7)	6802 (96.2)	
Event - Cerebral infarction	Yes	30 (4.6)	29 (2.6)	68 (11.2)	72 (6.0)	38 (1.0)	9 (0.4)	26 (2.6)	49 (2.4)	23 (0.8)	0	185 (2.1)	159 (2.2)	
	No	619 (95.4)	1089 (97.4)	540 (88.8)	1121 (94.0)	3749 (99.0)	2069 (99.6)	957 (97.4)	1972 (97.6)	2859 (99.2)	663 (100.0)	8724 (97.9)	6914 (97.8)	
Event - Intracerebral hemorrhage	Yes	11 (1.7)	13 (1.2)	18 (3.0)	34 (2.8)	27 (0.7)	5 (0.2)	18 (1.8)	30 (1.5)	4 (0.1)	0	78 (0.9)	82 (1.2)	
	No	638 (98.3)	1105 (98.8)	590 (97.0)	1159 (97.2)	3760 (99.3)	2073 (99.8)	965 (98.2)	1991 (98.5)	2878 (99.9)	663 (100.0)	8831 (99.1)	6991 (98.8)	

付録：経時データの統合データベースに対する解析計画書

1. 研究目的

複数回測定された曝露要因の情報を用いて、曝露・疾患発生との関連を検討することにより、従来のベースライン時の曝露要因の情報のみに基づいた結果との相違を検討し、Personal Health Records に代表される、曝露の頻回測定のもつ有用性に関するエビデンス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により作成された指標（例：5 年間の平均値・標準偏差、変化の傾き）とアウトカムとの関連を示すハザード比を、調整要因で調整したもとで検討する。

3. 対象とする検査項目

血圧、脂質、糖尿病を検討対象とし、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循環器疾患 (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通常に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。追跡期間の下限・上限はない。

6. 経時データで使用する指標

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、④5 年間の傾き、Window 内の最終年の検査値(以下⑤1 年値)の 5 つを取り扱う。なお、①5 年平均、②SD、③最大値、④5 年間の傾きについては、5 年間の window 期間の中で 3 回以上の測定のあつた対象者に限定（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。

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。

モデル 1 : ⑤1 年値 + 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

モデル 5 : ④5 年間の傾き + ①5 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、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	○	○	○	○	○
モデル 5	○	○	○	○	○

SBP ; 収縮期血圧、 DBP ; 拡張期血圧.

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 1 年値の比較 : モデル 1 vs モデル 2

テーマ 2 : 最大値と 1 年値の比較 : 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

テーマ 4 : 検査値の増減の影響 : モデル 5 vs モデル 2

8. 層別因子

経時データ解析は、性別・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。

- ・高血圧あるいは、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。
- ・糖尿病あるいは、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する。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する。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。

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			血圧		脂質		糖尿病
			SBP	DBP	総コレステロール	Non-HDL	
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し、他を治療なしとする。

*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:10 mg/dL、調整変数:1 mg/dL とする。

*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。