

30 J-CHEARS 研究

研究代表者名：大内尉義²

共同研究者名：小島太郎¹、大橋靖雄³、および J-CHEARS study グループ

施設名：東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座¹、国家公務員共済会連合会虎の門病院²、東京大学大学院医学系研究科疫学予防保健学講座³

J-CHEARS 研究は全国 73 施設による高血圧患者の臨床コホート研究で、脳血管疾患、心疾患、その他の末梢血管疾患の発症と死亡、そのほかに総死亡、がんの発症および死亡、要介護（認知機能障害、ADL 低下）などを標的対象とし、baPWV（脈波伝播速度）との関連を調査する観察研究である。平成 23 年 4 月に全患者 3200 例（早期脱落例 189 例含む）における追跡が終了し、平成 25 年 5 月末時点で各 STEP のデータ回収率は、STEP0 99.4%、STEP1 96.3%、STEP2 94.6%、STEP3 84.9%、STEP4 81.5%、STEP5 78.7% である。

報告された死亡例数は、平成 25 年 5 月末現在、早期脱落 189 例を除いた 3,011 例のうち 61 名に留まっているが、研究中止となった患者は 536 例（17.8%）にのぼり、その理由として転院等が 357 例で 66.6% をしている。原因としては、患者の転居だけでなく通院先の変更や介護施設入所などが多く想定される。一方、現在まで観察期間中のイベントの発症は 216 件である（表 1）。研究中止となった患者についてもイベント発症が原因となっている可能性を考慮し、各患者の転帰につき調査中である。

引き続き、転帰の情報収集の徹底を行いまとめる計画です。

5 年目までのデータ回収およびデータクリーニングが終了している 49 施設の回収データに限定して 5 年間における baPWV の推移やイベントの発症と関連する項目につき検討をした。以下、その検討結果を概説する。

J-CHEARS 研究 ～Preliminary Data の解析 1.

表題：「baPWV 値の推移に関連する因子について」

目的：治療管理下にあり脳血管疾患の既往のない高血圧患者の baPWV 値の時間的推移と関連のある因子を J-CHEARS の縦断調査を基に探索した。

方法：J-CHEARS 研究参加の患者のうち、初年度 (STEP0) から 5 年目 (STEP5) までのデータ収集、データクリーニングの完了している 49 施設 2,081 名（性・年齢情報を有する）のデータベースを基に、5 年間の baPWV の推移・変化と関連する因子を、血圧値、臨床検査値等の因子の推移から探索した。死亡の他、データの収集できない患者は除外した。baPWV 値と他の検査値の推移の検討においては一般化推定方程式による解析を行った。

結果：2,081 名のうち、主に評価する baPWV および血圧の登録時データが全て収集されていたものは 80.6% にあたる 1,678 名（男性 44%：平均 66.6 ± 8.7 歳 (mean \pm SD)、女性 56%：平均 68.7 ± 8.9 歳)であった。外来血圧値は STEP 0 から STEP5 で 138 ± 16 mmHg から 131 ± 15 mmHg と変化したのに対し、baPWV 値は同時期に 1751 ± 345 cm/s から 1785 ± 374 cm/s と変化した。解析としては一般化推定方程式 (GEE) を用いて 3 年間の baPWV 値の変化と関連するものを探索し、その際多変量解析では STEP0 における血圧値や臨床検査値で補正した。結果、関連が認められたものは外来血圧値（収縮期血圧、拡張期血

表1 イベントの発症状況

| 分類 | イベント内容 | TTL |
|------------------------|------------------------|-----|
| 1 | 脳血管障害・一過性脳虚血発作 | 40 |
| 2 | 急性心筋梗塞・狭心症・うっ血性心不全・突然死 | 50 |
| 3 | 大動脈瘤・閉塞性動脈硬化症 | 15 |
| 判定対象イベント TOTAL | | 105 |
| 4 | 腎機能障害 | 3 |
| 5 | 悪性新生物 | 79 |
| 6 | 大腿骨骨折 | 11 |
| 7 | 総死亡 | 58 |
| 8 | 総死亡のうち、その他原因による死亡 | 18 |
| 判定対象外イベント TOTAL | | 111 |
| イベント TOTAL (判定対象・対象外計) | | 216 |

表2 STEP 0～STEP 5における baPWV と血圧値の推移

| Variable | Mean (SD) | | | | | |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Step 0 | Step 1 | Step 2 | Step 3 | Step 4 | Step 5 |
| baPWV (cm/second) | 1751.6 (345.1) | 1733.4 (330.8) | 1747.9 (346.7) | 1756.6 (349.5) | 1770.9 (357.6) | 1785.4 (373.8) |
| Clinic SBP (mmHg) | 138.4 (15.8) | 132.6 (16.2) | 133.6 (15.1) | 132.0 (14.6) | 131.1 (14.8) | 130.5 (14.7) |
| DBP (mmHg) | 79.7 (10.3) | 76.5 (10.6) | 76.2 (10.0) | 75.2 (10.3) | 74.2 (10.0) | 73.7 (9.8) |
| MBP (mmHg) | 99.3 (10.9) | 95.2 (11.4) | 95.3 (10.6) | 94.1 (10.6) | 93.2 (10.5) | 92.7 (10.2) |
| PP (mmHg) | 58.8 (12.4) | 56.1 (12.0) | 57.3 (11.9) | 56.8 (11.3) | 56.9 (11.6) | 56.7 (12.0) |
| Home SBP (mmHg) | 136.3 (14.2) | 134.0 (13.7) | 132.8 (14.0) | 132.2 (13.5) | 132.4 (13.7) | 131.7 (13.4) |
| DBP (mmHg) | 79.3 (9.3) | 77.9 (9.4) | 76.7 (9.5) | 76.1 (9.6) | 75.6 (9.5) | 74.8 (9.6) |
| MBP (mmHg) | 98.3 (9.4) | 96.6 (9.5) | 95.4 (9.7) | 94.8 (9.6) | 94.5 (9.6) | 93.7 (9.5) |
| PP (mmHg) | 57.0 (12.8) | 56.1 (12.0) | 56.1 (11.6) | 56.2 (11.6) | 56.8 (11.7) | 57.0 (11.6) |

表3 一般化推定方程式 (GEE) の解析による 5 年間の baPWV と各因子の関連について

| | Univariate GEE | | Multivariable-adjusted GEE † | |
|--------------|-------------------------|---------|------------------------------|---------|
| | PWV increase (95% CI) * | P-value | PWV increase (95% CI) * | P-value |
| Clinic SBP | 6.7 (5.8, 7.6) | < .001 | 5.3 (4.3, 6.3) | < .001 |
| Clinic DBP | 1.7 (0.3, 3.0) | 0.014 | 6.9 (5.3, 8.5) | < .001 |
| Clinic MBP | 5.4 (4.1, 6.7) | < .001 | 7.5 (6.1, 9.0) | < .001 |
| Clinic PP | 10.2 (9.0, 11.4) | < .001 | 5.4 (3.9, 6.8) | < .001 |
| Home SBP | 5.7 (4.6, 6.8) | < .001 | 5.0 (3.6, 6.5) | < .001 |
| Home DBP | -2.4 (-4.0, -0.8) | 0.004 | 6.3 (3.9, 8.7) | < .001 |
| Home MBP | 2.4 (0.9, 3.8) | 0.002 | 7.2 (5.2, 9.2) | < .001 |
| Home PP | 9.3 (7.9, 10.8) | < .001 | 4.4 (2.1, 6.7) | < .001 |
| HDL | -0.2 (-1.1, 0.6) | 0.588 | 0.4 (-0.9, 1.7) | 0.548 |
| TG (casual) | 0.1 (-0.0, 0.3) | 0.118 | 0.3 (0.2, 0.5) | < .001 |
| TG (fasting) | 0.1 (-0.1, 0.3) | 0.447 | 0.3 (0.1, 0.5) | 0.002 |
| Total Chol | -0.4 (-0.8, 0.0) | 0.06 | 0.3 (-0.3, 0.8) | 0.316 |
| cLDL | -0.5 (-1.0, 0.0) | 0.06 | 0.0 (-0.6, 0.6) | 0.966 |
| Cre | 125.7 (53.0, 198.4) | < .001 | -21.3 (-132.1, 89.6) | 0.707 |
| BUN | 8.0 (5.2, 10.7) | < .001 | -3.2 (-6.5, 0.1) | 0.058 |
| FBG | 0.9 (0.3, 1.6) | 0.005 | 0.7 (-0.1, 1.5) | 0.081 |

血圧値：mmHg、血清値：mg/dl。*1mmHg あるいは 1mg/dl の変化に対する変化 (cm/s)。

† : Adjusted for Age, Sex, Clinic SBP, Clinic DBP, Home SBP, Home DBP, HDL, TG, Total Chol, cLDL, Cre, BUN, and FBG at STEP 0.

圧、平均血圧、脈圧)と家庭血圧値(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧)で、他の因子との関連は認められなかった。

結論：治療管理下にある高血圧患者では、外来血圧値および家庭血圧値の管理状況が baPWV 値に影響を与えることが明らかとなった。今回の研究では他の因子は baPWV 値に関連が認められなかった。

J-CHEARS 研究 ~Preliminary Data の解析 2.

表題：「脳心血管イベント発生の危険因子としての baPWV 値の有用性の検討」

目的：治療管理下にあり脳血管疾患の既往のない高血圧患者において、ベースライン (STEP0) の baPWV 値が 5 年間にわたる脳心血管イベント発生や総死亡などイベントの独立した危険因子であるかを検討した。

方法：J-CHEARS 研究参加の患者のうち、初年度 (STEP0) から 5 年目 (STEP5) までのデータ収集の完了している 49 施設 2081 名 (性・年齢データを有する) のデータベースを基に、5 年間に発生した脳心血管イベントや総死亡、その他のイベントの発生を標的として、ベースラインの baPWV 値が独立した危険因子となるかにつき検討を行った。多変量解析を行うにあたっては、従来の多項目による補正の方法の他、動脈硬化危険因子の指数として JALS score (Non HDL-Chol モデルおよび Total Chol モデル) を適用して検討した。

結果：解析対象の患者は 2081 名 (平均年齢 67.1 ± 8.7 歳、男性 44.1%) で、5 年間にわたるイベント発症数は、脳心血管イベントが 80 件、総死亡が 58 件であった。

結論：治療管理下にある高血圧患者において、ベースラインにおける baPWV 値は 5 年間の脳心血管イベント予測において JALS score と独立した有用な指標と考えられた。今後はさらに対象を拡大した上で、観

表 1 脳心血管イベント発生に関連するベースラインデータの各因子との関連の検討 (ロジスティック回帰分析: 補正なしの場合と、年齢・性による補正の場合)。

| Variable | Univariate | | Age-sex-adjusted | |
|---------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | Odds ratio (95% CI) | P | Odds ratio (95% CI) | P |
| PWV (per 100) | 1.14 (1.08-1.20) | < .001 | 1.10 (1.03-1.16) | 0.003 |
| BMI (per 10) | 0.87 (0.49-1.56) | 0.644 | 1.08 (0.56-2.08) | 0.827 |
| SBP_Clinic (per 10) | 1.24 (1.09-1.42) | 0.002 | 1.26 (1.09-1.45) | 0.001 |
| DBP_Clinic (per 10) | 1.06 (0.84-1.34) | 0.611 | 1.29 (1.01-1.65) | 0.040 |
| MBP_Clinic (per 10) | 1.22 (0.99-1.50) | 0.063 | 1.37 (1.10-1.70) | 0.004 |
| HR_Clinic (per 10) | 1.07 (0.86-1.34) | 0.555 | 1.08 (0.87-1.35) | 0.475 |
| SBP_Home (per 10) | 1.38 (1.18-1.62) | < .001 | 1.34 (1.14-1.57) | < .001 |
| DBP_Home (per 10) | 0.96 (0.72-1.27) | 0.760 | 1.20 (0.89-1.63) | 0.236 |
| MBP_Home (per 10) | 1.28 (0.98-1.66) | 0.070 | 1.44 (1.09-1.88) | 0.009 |
| HR_Home (per 10) | 0.91 (0.67-1.23) | 0.542 | 0.96 (0.71-1.30) | 0.801 |
| 喫煙本数 (per 10) | 0.99 (0.84-1.17) | 0.923 | 0.92 (0.74-1.14) | 0.433 |
| HDL (per 10) | 0.89 (0.77-1.04) | 0.153 | 0.92 (0.79-1.07) | 0.289 |
| TG (per 10) | 1.00 (0.98-1.03) | 0.783 | 1.01 (0.99-1.04) | 0.351 |
| LDL (per 10) | 1.02 (0.99-1.06) | 0.119 | 1.03 (1.00-1.06) | 0.049 |
| TC (per 10) | 0.95 (0.86-1.05) | 0.291 | 0.98 (0.88-1.08) | 0.634 |
| Cre (per 0.1) | 1.00 (1.00-1.01) | 0.039 | 1.00 (1.00-1.00) | 0.128 |
| BUN (per 1) | 1.17 (1.07-1.28) | < .001 | 1.09 (0.97-1.21) | 0.143 |
| FBG (per 10) | 1.04 (0.99-1.09) | 0.159 | 1.00 (0.95-1.05) | 0.961 |
| UA (per 1) | 1.13 (1.03-1.23) | 0.007 | 1.13 (1.04-1.24) | 0.007 |
| CTR (per 10) | 1.15 (0.97-1.35) | 0.100 | 1.09 (0.92-1.31) | 0.319 |

表2 総死亡に関連するベースラインデータの各因子との関連の検討（ロジスティック回帰分析：補正なしの場合と、年齢・性による補正の場合）。

| Variable | Univariate | | Age-sex-adjusted | |
|-------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | Odds ratio (95% CI) | P | Odds ratio (95% CI) | P |
| PWV (per 100) | 1.10 (1.03-1.17) | 0.002 | 1.02 (0.94-1.09) | 0.683 |
| BMI (per 10) | 1.23 (0.62-2.44) | 0.550 | 1.97 (0.92-4.21) | 0.082 |
| SBP_Clin (per 10) | 1.00 (0.85-1.18) | 0.980 | 1.00 (0.84-1.19) | 0.995 |
| DBP_Clin (per 10) | 0.84 (0.65-1.09) | 0.192 | 1.11 (0.84-1.45) | 0.469 |
| MBP_Clin (per 10) | 0.90 (0.71-1.16) | 0.422 | 1.06 (0.82-1.36) | 0.659 |
| HR_Clin (per 10) | 1.02 (0.79-1.31) | 0.874 | 1.03 (0.80-1.33) | 0.799 |
| SBP_Home (per 10) | 1.09 (0.90-1.32) | 0.395 | 1.03 (0.85-1.26) | 0.731 |
| DBP_Home (per 10) | 0.70 (0.51-0.96) | 0.025 | 0.96 (0.69-1.35) | 0.820 |
| MBP_Home (per 10) | 0.85 (0.62-1.15) | 0.296 | 1.01 (0.73-1.38) | 0.966 |
| HR_Home (per 10) | 1.32 (0.97-1.80) | 0.078 | 1.41 (1.04-1.91) | 0.028 |
| 喫煙本数 (per 10) | 1.00 (1.00-1.01) | 0.013 | 1.00 (1.00-1.01) | 0.064 |
| HDL (per 10) | 0.93 (0.79-1.10) | 0.421 | 0.94 (0.79-1.12) | 0.495 |
| TG_Zuiji (per 10) | 0.98 (0.94-1.02) | 0.315 | 1.00 (0.96-1.04) | 0.914 |
| TG (per 10) | 1.02 (0.98-1.05) | 0.378 | 1.03 (0.99-1.07) | 0.117 |
| LDL (per 10) | 0.90 (0.80-1.01) | 0.066 | 0.94 (0.83-1.05) | 0.275 |
| TC (per 10) | 0.84 (0.78-0.91) | < .001 | 0.88 (0.81-0.96) | 0.003 |
| CR (per 0.1) | 1.17 (1.06-1.29) | 0.002 | 1.07 (0.95-1.21) | 0.268 |
| UN (per 1) | 1.03 (0.97-1.09) | 0.355 | 0.97 (0.91-1.03) | 0.376 |
| FBG (per 10) | 1.18 (1.08-1.28) | < .001 | 1.20 (1.09-1.31) | < .001 |
| UA (per 1) | 0.95 (0.78-1.14) | 0.565 | 0.90 (0.73-1.10) | 0.299 |
| CTR (per 10) | 2.62 (1.62-4.22) | < .001 | 2.13 (1.28-3.56) | 0.004 |

表3 STEP0におけるbaPWV値(PWV0)と脳心血管イベント発生との関連。あらゆるモデルを適用した場合のロジスティック解析分析。

| Models (baPWVの他に補正に追加した項目) | Multivariable (Age, Sex, BMI, HDL, TC, LDL, CR, FBG, and CTR) adjusted | |
|---|--|--------|
| | Odds ratio (95% CI) | P |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Clin SBP | 1.12 (1.03-1.22) | 0.007 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Clin DBP | 1.15 (1.06-1.25) | < .001 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Clin MBP | 1.13 (1.04-1.23) | 0.003 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Clin HR | 1.16 (1.08-1.26) | < .001 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Clin SBP & DBP & HR | 1.12 (1.03-1.22) | 0.008 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Home SBP | 1.08 (0.98-1.19) | 0.102 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Home DBP | 1.12 (1.03-1.22) | 0.010 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Home MBP | 1.10 (1.00-1.20) | 0.045 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Home HR | 1.13 (1.04-1.24) | 0.005 |
| PWV0 (per 100) : Adjusted for Home SBP & DBM & HR | 1.09 (0.99-1.20) | 0.082 |

表4 脳心血管イベントとJALS score、baPWV値との関連。(JALS score1 : Non HDLモデル、JAL score 2 : Total Cholモデル)

| Model | Variable | Odds ratio (95% CI) | P |
|--------------------------|---------------------------|---------------------|--------|
| Model : JALS score 1のみ | score 1 (per 10 increase) | 1.61 (1.32-1.97) | < .001 |
| Model : JALS score 2のみ | score 2 (per 10 increase) | 1.02 (1.00-1.03) | 0.010 |
| Model : JALS score 1+PWV | score 1 (per 10 increase) | 1.57 (1.25-1.96) | < .001 |
| | pwv0 (per 10 increase) | 1.10 (1.04-1.16) | < .001 |
| Model : JALS score 2+PWV | score 2 (per 10 increase) | 1.01 (0.98-1.04) | 0.593 |
| | pwv0 (per 10 increase) | 1.14 (1.08-1.20) | < .001 |

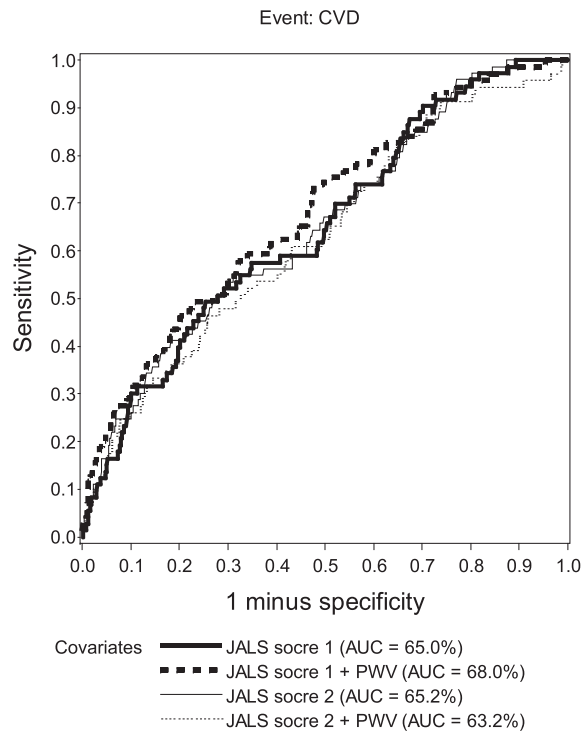


図1 baPWV 値と JALS score の心血管疾患発症の予測能 (ROC 曲線)。2 種類の JALS score それぞれの単独の場合、およびさらに baPWV 値をそれぞれに加えた場合の AUC 値を示した。

察期間における治療状況と baPWV 値の推移や脳心血管イベントの発生との関連につき、検討をすることが必要であると考えられた。

表 4 にその結果を示した。JALS score では、Non HDL 値を適用するモデル (JALS score 1) と Total Cholesterol 値を適用するモデル (JALS score 2) の 2 種類があるが、いずれも単独で脳心血管イベント予測に有用であったが、それぞれに baPWV を投入したところいずれにおいても baPWV 値は 2 種類の baPWV 値とは独立して有意な関連が認められた。

上記の解析の ROC 曲線を図 1 に示した。包括的な心疾患の予測マーカーの JALS score に baPWV 値を追加することにより、AUC は 3%~4% の増加が認められた。これらの結果より baPWV 値が既存の動脈硬化危険因子に加えて重要なマーカーであることが示唆された。