



RIETI Discussion Paper Series 23-J-006

## 心疾患の血圧を中心としたリスク要因に関する分析

縄田 和満  
一橋大学



Research Institute of Economy, Trade & Industry, IAA

独立行政法人経済産業研究所

<https://www.rieti.go.jp/jp/>

## 心疾患の血圧を中心としたリスク要因に関する分析\*

縄田和満

(一橋大学社会科学高等研究院・特任教授)

## 要 旨

心疾患は世界的には最も主要な死亡原因となっており、我が国においても第2位の死原因であり、その予防は大きな課題となっている。このため、リスク要因、特に血圧と関係に関して多くの研究が行われている。2017年に American College of Cardiology (ACC)・American Heart Association (AHA) およびその他の組織が共同で、2017 ACC/AHA ガイドラインを発表した。2017 ACC/AHA ガイドラインでは高血圧の基準がこれまでの 140/90mmHg から 130/80mmHg へと引き下げられた。

本論文では、心疾患のリスク要因、特に血圧との関連に関して JMDC Claims Database の健康診断データを使って分析を行った。データベースには、3,233,271 人から集められた 13,157,681 件の健康診断のデータが収録されている。t 年に心疾患 (heart disease, HD) の病歴がなく、翌年 (t+1 年) に心疾患の病歴のデータが得られる個人を対象とし、翌年までの心疾患の発症確率をプロビットモデルにより分析した。

収縮期血圧 (systolic blood pressure, SBP) と心疾患の発症率の2変数のみを比較した場合、プロビットモデルの推定値の t 値は非常に大きな値となり、明確な正の関係が認められた。しかしながら、年齢、性別などの変数を共変量とした場合、有意な関係は認められなかった。これは、SBP と心疾患の関係が見かけ上のものに過ぎない可能性を示唆している。年齢の影響を評価するのに 40-64 歳、65 歳以上といった長い期間のダミー変数を用いた場合、SBP の推定値は有意となった。これは年齢の間隔が長すぎて SBP が年齢の代理変数となってしまっている可能性を示唆していると考えられる。

さらに、多数の共変量を含むモデルを用いて分析を行った。血圧に関する変数の推定値は 5% の水準においても有意ではなかった。降圧剤を服用しているかどうかのダミー変数の推定値は、高度に有意であり、心疾患のリスクと正の関係が認められた。これらの結果は、2017 ACC/AHA ガイドラインは支持せず、心疾患の高血圧に関する治療に関しての再検討の必要性を示唆していると考えられる。特に、2017 ACC/AHA ガイドラインは、Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) の結果を主要な理由としているが、SPRINT の結果を一般大衆の基準とするには統計的に大きな問題があるとされてもいたしかたない。

血圧以外では、ヘモグロビン A1c、尿蛋白、1年以内の体重変化、コレステロール、ALT、睡眠に関する変数の推定値が有意となった。推定値の符号はほぼ予想通りであったが、コレステロールに関しては、コレステロールの種類によらず、その上昇がむしろ心疾患のリスクを減らすという結果を得た。コレステロールと関係に関しても再評価の必要性が示唆された。最後に新型コロナウイルスと降圧剤の関係について記述した。

キーワード：心疾患、心臓病、高血圧、降圧剤、コレステロール

JEL classification: I12, I18, H51

RIETI ディスカッション・ペーパーは、専門論文の形式でまとめられた研究成果を公開し、活発な議論を喚起することを目的としています。論文に述べられている見解は執筆者個人の責任で発表するものであり、所属する組織及び(独)経済産業研究所としての見解を示すものではありません。

\*本稿は、独立行政法人経済産業研究所 (RIETI) におけるプロジェクト「新型コロナウイルスの登場後の医療のあり方を探求するための基礎的研究」(プロジェクトリーダー：関沢洋一) の成果の一部である。本研究は一橋大学倫理審査委員会の承認のもとに行われている。本論文は、国際学術誌に掲載された一連の論文の内容を見直し、分析の追加・改訂、考察・結論等について新たに得られた知見を加えたものを一部に含む。各誌の規定に従い改訂・引用部分については本文中に明記した。また、本研究において利益相反関係 (conflict of interest) の問題はない。

## 1. はじめに

World Health Organization (WHO) [1] は “non-communicable diseases (NCDs) kill 41 million people each year, equivalent to 71% of all deaths globally.” と述べており、非伝染性疾患が世界的にも大きな問題となっている。このうち、虚血性心疾患 (ischaemic heart disease, IHD) は最も主要な死亡原因となっている。WHO [2]は2019年において IHD が世界的に 8.9 百万件の死亡を引き起こしており、全死因中 16% に達すると推定している。米国においても心疾患 (heart disease, HD) は第1位の死亡要因であり、2020年には 696,962 件 (全死亡の 20.6%) [3]が報告されている。American Heart Association (AHA) [4] は2018年において慢性の心疾患 (coronary HD, CHD)が 365,744 件の死因 (全死亡の13%) であるとしており、2005 から 2014年までの期間において、年当りの心臓発作の件数は新規のものが 605,000 件、再発性のものが 200,000 件に上っている。また、心疾患の年当りの平均費用は 2016年-2017年の期間において 2,196 億ドルになると試算している。

我が国においても心疾患は 2020年において第2位の死因となっており、205,596 件(全死因の 15.0%) の死因となっている[5]。心疾患に関する医療費は 2019年度において 2.09 兆円であり、同年度の総医療費 44.39 兆円の 4.7%を占めている[6]。

AHA[7] は CHD における主要なリスク要因を i)修正出来ない要因 (non-modifiable risk factors)、ii)治療やコントロールが可能で修正可能な要因(modifiable risk factors)、iii)その他の要因 (other factors)、の3つに分けている。修正出来ない要因としては、年齢、性別、人種を含む遺伝的要素をあげている。修正可能な要素としては喫煙、高い血中コレステロール、総コレステロール、中性脂肪、高血圧、活動的でないこと、肥満、体重の超過、糖尿病をあげている。その他の要因としては、ストレス、アルコールの消費、食物、栄養をあげている。

高い血圧(blood pressure, BP)、すなわち、高血圧(hypertension)は心疾患の主要な要因と考えられてきた[8][9][10]。2003年には“Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7)” [11] [12] (JNC7 ガイドライン) が定められ、収縮期血圧(systolic blood pressure, SBP)が 140mmHg 以上または拡張期血圧 (diastolic blood pressure, DBP) が 90mmHg 以上(以下 140/90mmHg と記す)が高血圧の基準とされてきた。

2017年に American College of Cardiology (ACC)・AHA およびその他の組織が共同で “2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults” (2017 ACC/AHA ガイドライン) [13]を発表した。2017 ACC/AHA ガイドラインでは治療や生活習慣の改善を必要とする高血圧の基準が SBP が 130mmHg 以上 または DBP が 80mmHg 以上 (130/80mmHg) に JNC7 ガイドラインから引き下げられた。さらに、2017 ACC/AHA ガイドラインは “prehypertension” を “elevated BP” (SBP 120 - 129 mmHg かつ DBP 80 mmHg

未満)とし、“stage 1 hypertension”をSBP 130 - 139 mmHg または DBP 80 - 89 mmHg に“stage 2 hypertension”をSBPが140 mmHg以上またはDBPが90 mmHg以上に引き下げた。

しかしながら、2017 AHA/ACC ガイドラインは大きな反論を引き起こしている。たとえば、改定に加わった組織の1つである American Academy of Family Physicians (AAFP)は2017年12月にこのガイドラインからの撤退し、元の基準の維持を発表している。この理由として、新ガイドラインに対して体系的なレビューが欠けていること、高血圧症の対象者が大幅に増えてしまうこと、特定の疫学調査である Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)に重点がおかれ、他の調査の内容が十分に考慮されていることをあげている。(なお、この詳細に関しては、Nawata and Kimura [14][15]・縄田他[16]を、SPRINTに関しては次章以降を参照せよ。)

また、European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (ESC/ESH) [17]、Hypertension Canada [18][19] および American Diabetes Association [20]は一般大衆に関しての高血圧の基準として、140/90 mmHgを維持するとしている。

我が国においては、日本高血圧学会[21]が診療室・家庭血圧に関して次表のような基準を設けており、140/90mmHgを高血圧の基準としている。

表1 成人における血圧の分類

分類	診察室血圧(mmHg)			家庭血圧(mmHg)		
	収縮期血圧	かつ	拡張期血圧	収縮期血圧	かつ	拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80	<115	かつ	<75
正常高値血圧	120-129	かつ	<80	115-124	かつ	<75
高値血圧	130-139	かつ/または	80-89	125-134	かつ/または	75-84
I度高血圧	140-159	かつ/または	90-99	135-144	かつ/または	85-89
II度高血圧	160-179	かつ/または	100-109	145-159	かつ/または	90-99
III度高血圧	≥180	かつ/または	≥110	≥160	かつ/または	≥100
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ	<90	≥135	かつ	<85

出典：日本高血圧学会[21, p. 18]

2017 ACA/AHA ガイドラインを始めとするこれらの基準は高血圧が心疾患の主要なリスク要因となっている、すなわち、心疾患のリスクは血圧が上昇するに従い増加するという仮説に基づいている。それにもかかわらず、いくつかの研究は、次節で示すように、この仮説に対して疑問を呈している。本論文では、血圧、心疾患および高血圧の治療薬(降圧剤)の間の関係をJMDC Claims Database[22]に含まれる3,233,271人から得られた13,157,681件の健康診断の結果から分析を行う。併せて、他の心疾患のリスク要因を共変量として含むモデルを用いて、そのリスクに関する分析を行う。最後に新型コロナウイルスと降圧剤の関係につ

いて記述した。

## 2. これまでの主要な研究

これまで血圧と心疾患に関しては多くの研究が行われている。なお、多くの研究では用語として心血管疾患“Cardiovascular Disease” (CVD)が使われている。National Heart, Lung and Blood Institute [23]によれば、CVDは心臓および血管に影響するすべての病気に対する用語であり、心臓病、脳卒中、先天性心疾患、末梢動脈疾患などを含むが、ここでは主に心疾患に関する研究を取り上げる。ただし、“CVD”が元の研究において用いられている場合はそれに従う。

長期間に渡り行われてきたものとしては有名なFramingham Heart Study (FHS) [24]がある。これは、1948年からBoston UniversityとNational Heart Lung and Blood Instituteによって米国マサチューセッツ州Framinghamで74年間に渡り行われてきたものである。最初のコーホートとしては30-62歳の心疾患の明らかな兆候のない男女5209人が選ばれている。この研究は、男性であること、年齢、コレステロール、SBPおよび糖尿病が30年以上の期間に及ぶCVDの予知因子であるとしている。

Prospective Studies Collaboration [25]は61の有力な研究結果を使ったメタ・アナリシスを行った。この研究は12.7百万人・年のデータの分析を行い、56,000件のCVDによる死亡および34000件のIHDによる死亡を報告している。また、すべてのコーホートにおいてIHDがSBPおよびDBPが上昇するに従い増加することを報告している。

Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [26]は、2017ACC/AHAガイドラインにおいて最重要視されている臨床試験の1つであり、ガイドラインにおいても数多くの引用がなされている。この試験ではSBPが130mmHg以上のCVDのリスクが高くなっている(increased risk)糖尿病でない9,361人を対象としている。対象者は、ランダムに2つのグループに分けられている。1つのグループは4,678人からなるintensive treatmentグループであり、120mmHgを下回るSBPを目標としている。他は4,683人からなるSBPを140mmHg未満とするstandard treatmentグループである。登録期間は、2010年10月から2013年3月までであり、(最初に計画された期間は5年であったが)追跡期間の中央値は2015年8月20日段階で3.26年である。この結果、CVDに関連する死亡および重大事例の割合が減少したこと、すべての原因による死亡率が減少したことが報告されている。試験では、生活習慣の改善が奨励されており、降圧剤の参加者への投与量はintensive treatmentグループで2.8、standard treatmentグループで1.8であった。また、SBPの平均値はintensive treatmentグループで121.5mmHg、standard treatmentグループで134.6mmHgであった。しかしながら、SPRINTはランダム化盲検比較試験ではない。被験者および医師・研究者は容易にどちらのグループに属しているかを知ることができる。したがって、プラセボ効果に見た影響を無視することはできない[27]。しかも、最初の2年間のすべての要因による死亡率は似た値であり、3年目を以降は被験者数が減少してしまうといった問題が

ある。降圧剤の使用は負の副作用を起こす可能性がある。実際、SPRINT 研究グループ自身その負の副作用を認めている。SPRINT に関しては考察において詳しく述べる。また、Leung et al. [28]等を参照せよ。

Ettehad et al. [29]は1966年1月から2015年7月までに行われた血圧を下げることに力点をおいた11,428研究から123研究を選びメタ・アナリシスを行った。この分析の対象者は613,815人である。この研究では、血圧を下げることは有意に重大なCVDのリスクを下げ、SBPを10 mmHg 減少させることはすべての要因による死亡率を13%減少させるとしている。

Joffres et al. [30]はカナダ (Canadian Heart Health Survey (CHHS)) 及び米国 (NHANESIII) のデータを用いて血圧の分析を行った。データはカナダで23,111、米国で15,326の観測値を含んでいる。この研究では、年齢に関して両方のデータセットで似たような傾向が認められ、10-74歳の年齢層においてNHANESでは20.1%、CHHSでは21.1%が糖尿病の有病割合となっていること、糖尿病患者の約半数が高血圧であり、正しく管理されていないことなどを報告している。

Rapsomaniki et al. [31]は1977年から2010年間の225万人のデータをCALIBAR (Cardiovascular research using Linked Bespoke studies and Electronic health Records) を用いて分析した。分析において、83,098例の初回のCVDが観測された。彼らは、高血圧の場合、その個人のCVDの30歳における生涯リスクは63.3%であるとした。一方、正常血圧の場合のリスクは46.1%であり、高血圧の場合、正常血圧に比較して5年間早くCVDを発症するとしている。

Muntner et al. [32]は2011-2012 および 2013-2014 サイクルのNational Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) のデータを使い、10,907人の成人患者のデータを分析した。彼らは、2017 ACC/AHA ガイドラインが降圧剤の使用を増加させ、CVDを減少させるとしている。

Yusuf et al. [33]はProspective Urban Rural Epidemiology (PURE) studyを行っている。PURE studyは多国間の計画的コホート研究であり、分析に用いられたデータセットは21の高所得国、中所得国、低所得国から得られたものである。この研究では14の改善可能なリスク要因とCVD・死亡との関連をそれ以前にCVDの罹患歴のない155,722人の対象者のデータに対して分析を行っている。登録期間は2005年1月から2016年12月までであり、Cox frailtyモデルが使われている。高血圧と教育が世界的に広範な影響を与えるとしている。

また、Ihm et al. [34]アジアの観点から特に最適なBPの目標に関する問題について議論を行っている。

我が国においては、「Nippon Data 2010」が滋賀医科大学NCD疫学研究センター [35]を中心に行われている。この研究は全国から無作為に選ばれた300地区において20歳以上の成人から、国民健康・栄養調査項目、追加の問診、心電図検査、血液検査等を行い、(脳卒

中、心筋梗塞、心不全、糖尿病、腎臓疾患、高血圧、脂質異常症の発症、日常生活活動能力等の) 循環器病を中心とした生活習慣病の発症や死因などについての追跡調査・統計解析が行われている。追跡期間としては30年が予定されており、その分析結果が順次公表されている。

Fujiyoshi et al. [36] は血圧とCVDの関係を63309人の年齢・性別に基づき分けられたコーホートによって分析した。その研究では、10.2年間において1944件のCVDによる死亡が観測されたが、血圧とCVDの間に正の相関関係を見出している。Asayama et al. [37] はCVDによる死亡リスクをEPOCH-JAPANの13コーホートから必要条件を満たす6コーホート、39,705人の対象者(フォローアップ期間の中央値は10.0年)に関して分析した。その結果、治療が行われていない対象者に関して、年齢、BMI (body mass index = 体重 kg / (身長 m)<sup>2</sup>)、CVDの既往歴、糖尿病、総コレステロール、喫煙および所属コーホートによる影響の分析をCoxの比例ハザードモデルによって行った。この結果、治療を受けていない対象者に関しては血圧が高くなるに従いCVDの死亡リスクが高くなるとしている。しかしながら、対象者が高血圧の治療を受けている場合、高血圧のステージとCVDの死亡リスクの間の関連を観測することはできなかった。

さらに、九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野久山町研究室[38]によって長期間の疫学調査である「久山研究」が福岡県久山町(人口約9000人)の住民を対象に1961年から60年以上にわたり行われている。Honda et al. [39] は40-84歳の2,462名の住民を対象にCoxの比例ハザードモデルを用いて分析を行った。その結果、年齢、性別、SBP、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、低比重リポ蛋白質コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol, LDL)、高比重リポ蛋白質コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol, HDL)、喫煙、および日常の運動がCVDの予測因子となるとしている。

Kaneko et al. [40] は心不全(heart failure, HF)および心房細動(atrial fibrillation, AF)の分析を行った。分析にはJMDC Claims Databaseから得られた2005年から2018年までの2,196,437の観測値が使われており、降圧剤の使用がなくCVDの履歴ない個人を対象としている。分析にはCoxの比例ハザード・モデルが用いられ、平均追跡期間は1,112±854日で、28,056件のHFインシデントおよび7,774件のAFインシデントが観測されている。この研究ではstage 1(SBP 130-139 mm Hg または DBP 80-89 mm Hg)、stage 2 (SBP≥140 mm Hg または DBP≥90 mm Hg) の両方の高血圧がHFとAFの両者の起こる確率を高めることを報告しており、2017 ACC/AHAの分類がHFおよびAFの高リスクの成人を識別するのに役立つとしている。しかしながら、この研究では、降圧剤の使用者が除かれていること、いくつかの重要な要素が考慮されていないなどの問題がある。

これらの研究のほとんどは、高血圧(特に高SBP)がCVDの主要な要因となっている。Fuchs and Whelton [41] はCVDの原因となるリスク要因のうち、高血圧は最も強い証拠を有すると述べている。

一方、ACCORD study[42]はタイプ2型の糖尿病の4,733名の被験者を対象に行われたもの

であるが、SBP を 120 mmHg 未満とするとは重大な CVD や死亡率を 140mmHg 未満とした場合に比較して下げなかったことを報告している。なお、SPRINT は ACCORD と同一の方法に基づいている。

Saiz et al. [43] は 6 つのランダム化比較試験 (randomized controlled trials, RCT) のデータベースのシステマティック・レビューを行った。これらの RCT の対象者は 9,484 名の成人であり平均の追跡期間は 3.7 年である。1 つのグループ (intervention group) は低い SBP/DBP (135/85 mmHg) を目標として介入が行われている。他のグループ (standard target グループ) は SBP (140 から 160 mmHg)/DBP (90 から 100 mmHg またはそれ以下) を目標としている。対象者は高血圧と診断され、高血圧の治療を受けている成人で心筋梗塞、脳卒中、慢性末梢血管疾患、狭心症の病歴のある患者である。彼らは、2 つのグループ間に総死亡率、および、CVD の差がほとんどないことを報告している。

Nawata and Kimura [14] は血圧の医療費への影響の評価を 88,211 人から得られた 175,123 件の健康診断の結果と 6,312,125 件のレセプトを統合したデータベースを用いて行った。データの期間は 2013 年 4 月から 2016 年 3 月までであり、分析にはベキ乗変換 トービット・モデルが用いられた。その結果、SBP と医療費の間には負の関係が認められることを報告している。同一のデータを用いて、Nawata and Kimura [15] は血圧の医療費及び心疾患の履歴の有無に関する影響の評価を行った。分析はデータセットを糖尿病の有無、降圧剤使用の有無によって、サブグループに分けて行われた。この研究では高い SBP が医療費及び心疾患の確率を増加させることは認められなかった。Nawata et al. [44] は血圧及び降圧剤が翌年度の心疾患を起こす確率に関する分析を行った。この研究では 5 年間に 35,504 人の対象者から得られた 83,287 件の健康診断の結果及びレセプトから得られた診療結果を複数のプロビットモデルによって分析している。その結果、高い SBP が心疾患の治療を受ける確率を高めることは認められなかった。しかしながら、多くのモデルにおいて DBP がその確率を高めることが認められたこと、降圧剤の使用が心疾患の治療を受ける確率を高めることを報告している。さらに、Nawata [45] は脳梗塞が降圧剤の副作用となる可能性を指摘している。一連の研究結果は 2017 ACA/AHA ガイドラインを支持しないものとなっている。Vinyoles et al. [46] は CVD の死亡率・罹患率に重点的を置いた研究を Cox 回帰分析を用いて行った。この研究は 3,907 人の CVD のない患者を対象に 2004 年 7 月から開始され、平均の追跡期間は 6.6 年である。彼らは、通常の診療室血圧 (office BP) には有意な関係を見出せないこと、しかしながら、24 時間自由行動下血圧 (ambulatory BP) は CVD の死亡率・罹患率に対して有意性が完全調整済みモデルにおいても保たれることを報告している。また、Akabay et al. [47] は仮面高血圧症 (masked hypertension) において、サーカディアンリズム (circadian rhythm) の乱れが対象とする臓器に血圧レベルより重大なダメージを与えることを報告している。

前者と後者のグループの研究結果は大きく異なる。この違いの可能性として、関沢[48]、Nawata et al. [49]は、まず、公表バイアス、選択的な報告利益相反や等の意図的な取り組

みによるバイアス、臨床研究の終了時期に関するバイアスを挙げている。次に、メタ・アナリシスやシステマティックレビューにおいてどのような研究を対象とするかが厳密に決定されていない可能性を指摘している。さらに、次節で示すように、各研究は通常異なった標本、分析方法、共変量を用いて分析を用いているため、その影響を正確に評価する必要がある。また、コホートによって年齢の影響などを取り除くことが行われるが、その幅が広すぎる場合、年齢などの影響が取り除けていない可能性がある。この場合、血圧が年齢の代理変数となってしまうことになる。また、分析にはしばしばCoxの比例ハザードモデルが使われるが、時間依存共変量が存在する場合、適切な分析結果が得られない可能性がある [15]。さらに、標本選択による偏りの問題が存在する。(詳細は、縄田他[16]を参照せよ。) これらの問題点に関してはさらなる考察を後程加える。

### 3. JMDC データの解析

#### 3.1 血圧データの概要

図1は12,877,653件の健康診断から得られたデータの年ごとの観測値数の分布、図2,3はSBPおよびDBPの分布である。(詳細に関してはNawata[50]を参照せよ。)両者の関係は図4の通りであり、相関係数は0.7888である。すべての観測値の平均・標準偏差はSBPが120.4 mmHgおよび15.9 mmHg、DBPが74.2 mmHgおよび11.7 mmHgとなっている。これらのうち、140 mmHg基準では10.6%が、130 mmHg基準では25.4%がSBP高血圧である。一方、90 mmHg基準では9.6%が、130 mmHg基準では32.3%がDBP高血圧となる。140/90 mmHg基準では14.0%が、130/90 mmHg基準では38.0%が高血圧となり、2017 ACC/AHAガイドラインの影響が大きいことが分かる。

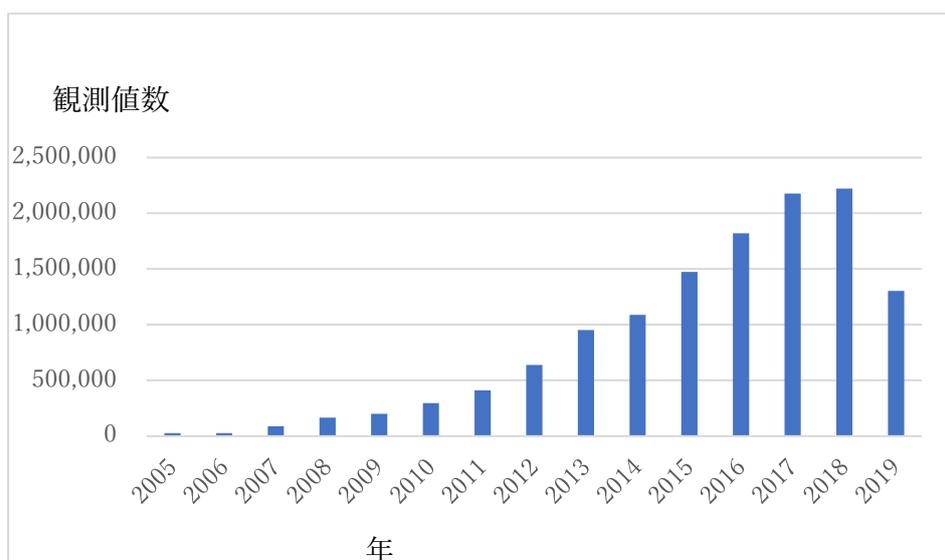


図1 年ごとの観測値数の分布

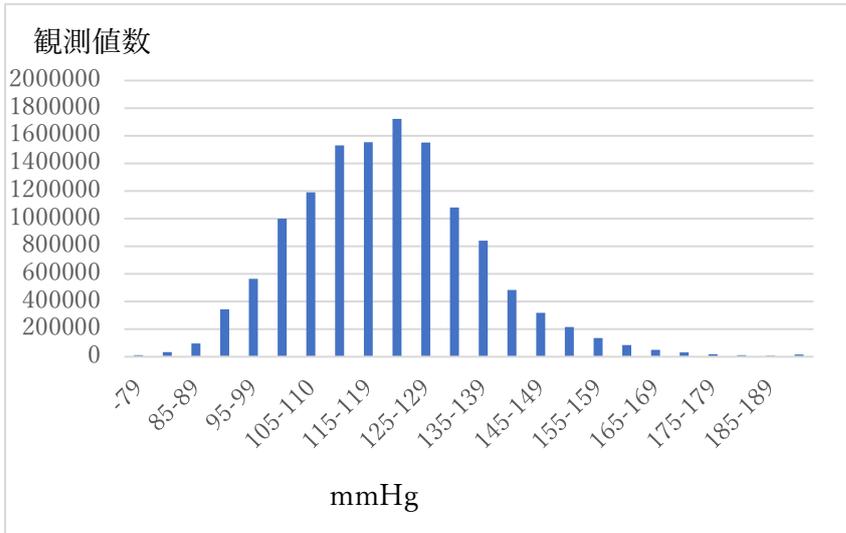


図2 SBPの分布

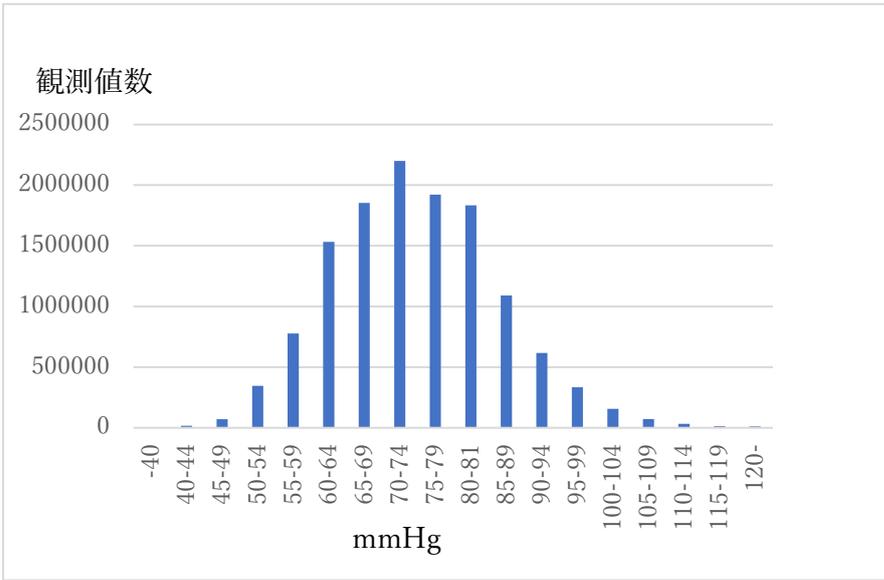


図3 DBP の分布

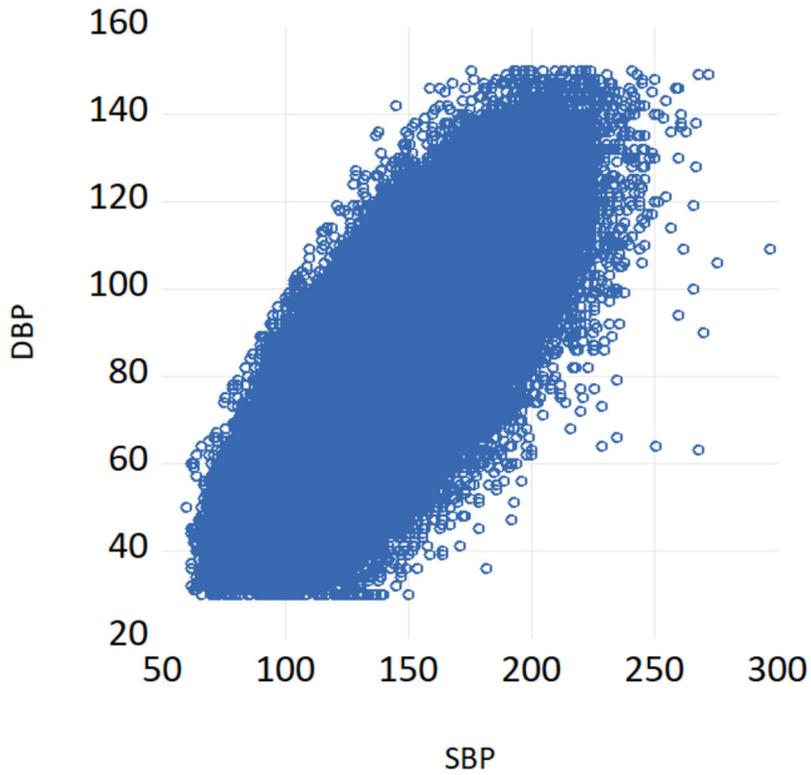


図4 SBP と DBP の関連

### 3.2 心疾患と血圧の因果関係

これまでの多くの研究では、暗黙の内に高血圧が心疾患を起こすとされて分析が行われてきた。しかしながら、いくつかの先行研究は心疾患が高血圧の原因となる（すなわち、心疾患が原因で高血圧が結果となる）可能を指摘しており[51]–[54]、因果性を考慮する必要がある。ここでは、因果性の問題を避けるため、 $t$ 年までに心疾患の病歴がなく、翌年（ $t+1$ 年）の心疾患の有無に関するデータの得られる観測値を分析対象とした。これは、第1には、数年といった長期間後の疾病のリスクが高くなるといったことでは、対象者に治療を受けさせたり、生活習慣を改善させたりすることが困難であるという事由のためである。第2には数年となると得られる観測値の数が限られてしまう、また、同一の健康保険組合に数年間以上所属した者しか分析対象とすることができず、比較的健康である対象が選ばれるといった（SPRINT などとは逆の意味での）標本選択による偏りを生じてしまう可能性を避けるためである。

### 3.3 血圧と心疾患の発症率の基本要素のみを含むモデルによる分析

ここで、ダミー変数  $HD_t$  を以下のように定義する。

$HD_t$  : 1  $t$ 年までに心疾患の病歴がある場合、0 ない場合

因果性の問題を避けるため以後の分析では、 $HD_t=0$  であり、 $HD_{t+1}$  のデータが (0, 1 を問わず) 得られる観測値のみを対象とし、 $P[HD_{t+1}=1 | HD_t=0]$  を分析する。SBP と  $P[HD_{t+1}=1 | HD_t=0]$  (翌年の発症率) の関係は図 5 の通りである。



図 5 SBP と翌年の  $P[HD_{t+1}=1 | HD_t=0]$  (翌年の心疾患の発症率)

6,773,464 個の観測値のうち、35,551 個が翌年、心疾患となっており罹患率は 0.52% である。  $P[HD_{t+1}=1 | HD_t=0]$  は SBP が上昇するに従い増加し、明らかに正の相関関係が見られる。

SBP が正常値の範囲では明確な傾向は認められないが、正常値を超える 120mmHg 以上では、その関連性が顕著である。Nawata[55]ではすべての条件を満たす観測値を血圧のレベルによらず用いて分析を行っているが、正常血圧の範囲におけるデータが両者の関係を不明確にしている可能性がある。そのため、ここでは、正常値を超える（SBP が 120mmHg 以上または DBP が 80mmHg 以上）観測値のみを用いて分析を行う。

まず、SBP のみを共変量とするモデル

モデル A:

$$P[HD_{t+1} = 1 | HD_t = 0] = \Phi(\beta_1 + \beta_2 SBP_t), \quad (1)$$

を考える。ここで、 $\Phi$  は標準正規分布の分布関数、 $SBP_t$  は t 年における SBP の値である。推定結果は表 2 の「モデル A」の通りである。 $SBP_t$  の推定値の値は正で、その t 値は 16.02 で、常識的な水準では有意となり、これまでの多くの研究と同様、SBP は心疾患に大きく影響する変数であるように見える。

次にモデル

Model B:

$$P[HD_{t+1} = 1 | HD_t = 0] = \Phi(\beta_1 + \beta_2 SBP_t + \beta_3 Age_t + \beta_4 Female_t + \beta_5 BMI_t), \quad (2)$$

によって分析を行う。ここで、 $Age_t$  は t 年の年齢、 $Female_t$  は女性の場合 1、男性の場合 0 をとる性別を表すダミー変数、 $BMI_t$  は BMI の値である。推定結果は表 2 の「モデル B」の通りである。この場合、 $SBP_t$  の推定値の値は有意ではなく、t 値は 0.956、p 値は 0.339 にすぎない。すなわち、年齢、性別、(肥満度を表すとされる)BMI を共変量に加えると、SBP は有意ではなくなる。

さらに、年齢の影響をダミー変数で表したモデル

モデル C:

$$P[HD_{t+1} = 1 | HD_t = 0] = \Phi(\beta_1 + \beta_2 SBP_t + \beta_3 Age40_64_t + \beta_4 Age65_t + \beta_5 Female_t + \beta_6 BMI_t), \quad (3)$$

を考えてみる。Fujiyoshi[36]に従い  $Age40_64_t$  は 40 歳から 64 歳まで 1 それ以外 0 となるダミー変数、 $Age65_t$  は 65 歳以上で 1 それ以外は 0 となるダミー変数である。(使用したデータにおける最高年齢は 75 歳であるためそれ以上の年齢のダミー変数は使用していない。) 推定結果は表 3 の通りである。SBP の t 値は 6.411 となり 1%の水準においても有意な変数となる。

### 3.4 各種の要因を共変量として含むモデル

前項で示した通り、共変量の選択は非常に重要であり、選択結果によってはまったく異なった推定結果が得られてしまう場合がある。ここでは、各種の要因を含むモデル

モデル D (SBP $\geq$ 120mmHg または DBP $\geq$ 80mmHg を対象)、モデル E (140/90mmHg 基準で高血圧とされる者を対象):

$$\begin{aligned}
P [HD_{t+1} = 1 | HD_t = 0] = & \Phi(\beta_1 + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Female} + \beta_4 t1 + \beta_5 \text{BMI} + \beta_6 \text{SBP} \\
& + \beta_7 \text{DBP} + \beta_8 \text{HDL} + \beta_9 \text{LDL} + \beta_{10} \text{Triglyceride} + \beta_{11} \text{ALT} + \beta_{12} \text{AST} + \beta_{13} \text{GGP} \\
& + \beta_{14} \text{U\_Sugar} + \beta_{15} \text{U\_Protein} + \beta_{16} \text{Weight\_1} + \beta_{17} \text{Weight\_20} + \beta_{18} \text{Eat\_Fast} \\
& + \beta_{19} \text{Late\_Supper} + \beta_{20} \text{No\_Breakfast} + \beta_{21} \text{Exercise} + \beta_{22} \text{Activity} + \beta_{23} \text{Walk\_Fast} \\
& + \beta_{24} \text{Sleep} + \beta_{25} \text{Alcohol\_Freq} + \beta_{26} \text{Alcohol\_Amount} + \beta_{27} \text{Smoke} + \beta_{28} \text{M\_Antihypertensive} \\
& + \beta_{29} \text{M\_Glucose} + \beta_{30} \text{M\_Cholestrol}).
\end{aligned} \tag{4}$$

を考えて分析を行う。なお、煩雑さを避けるため共変量の下添え字は省略するが、すべての共変量の値は t 年のものである。各変数の定義は以下の通りである。

*Age*: 年齢

*Female*: ダミー変数 1: 女性, 0: 男性

*Family*: ダミー変数 1: 家族 0: 勤労者

*t1*: タイム・トレンド = 年 -2004

*BMI*: body mass index = 体重 (kg) / (身長 m)<sup>2</sup>,

*SBP*: 収縮期血圧 (systolic blood pressure) mmHg

*DBP*: 拡張期血圧 (diastolic blood pressure) mmHg

*HDL*: 高比重リポ蛋白質コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol) mg/dL

*LDL*: 低比重リポ蛋白質コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol) mg/dL

*Triglyceride*: 中性脂肪, mg/dL,

*ALT*: アラニンアミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase) unit per litter (U/L),

*AST*: アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate aminotransferase) U/L

*GGP*:  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -glutamyl transferase) U/L

*B\_Sugar*: 血糖値 mg/dL,

*HbA1c*: ヘモグロビン (hemoglobin A1c) %,

*U\_Sugar*: 糖尿 1: 検出されず, 2: 50 mg/dL 程度, 3: 100 mg/dL 程度, 4: 250 mg/dL 程度, 5: 500 mg/dL 程度またはそれ以上

*U\_Protein*: 尿蛋白 1: 検出されず, 2: 15 mg/dL 程度, 3: 30 mg/dL 程度, 4: 100 mg/dL 程度, 5: 250 mg/dL 程度 またはそれ以上

*Weight\_1* ダミー変数 1: 1 年間で 3 kg 以上の体重変化, 0: それ以外

*Weight\_20*: ダミー変数 1: 20 歳時に比較して 10 kg 以上体重が増加した, 0: それ以外

*Eat\_Fast*: ダミー変数 1: 他人より食べるのが早い 0: それ以外

*Late\_Supper*: ダミー変数 1: 就寝 2 時間以内に夕食をとることが週 3 回以上ある, 0: それ以外

*No\_Breakfast*: ダミー変数 1: 朝食を抜くことが 3 回以上ある, 0: それ以外

*Exercise*: ダミー変数 1: 1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施,

0 それ以外

*Activity*: ダミー変数 1: 日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施, 0: それ以外

*Speed*: ダミー変数 1: ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い, 0: それ以外

*Sleep*: ダミー変数 1: 睡眠で休養が十分とれている, 0: それ以外

*Alcohol\_Freq*: 酒を飲む頻度 0: ほとんど飲まない, 1: 時々, 2: 毎日,

*Alcohol\_Amount*: 飲酒日の 1 日当たりの飲酒量 (清酒 1 合換算) 0: ほとんど飲まない, 1: 1 合未満, 2: 1-2 合, 3: 2-3 合, 4: 3 合以上

*Smoke*: 喫煙 1: 現在、習慣的に吸っている, 0: それ以外

さらに薬の服用に関する変数として

*M\_Antihypertensive*: ダミー変数; 1: 血圧を下げる薬 (降圧剤) を使用, 0: それ以外

*M\_Glucose*: ダミー変数 1: インスリン注射又は血糖を下げる薬を使用, 0: それ以外

*M\_Cholesterol*: ダミー変数 1: コレステロール・中性脂肪を下げる薬を使用, 0: それ以外

を考慮した。

ここでは、血圧のレベルの影響を見るため、正常値血圧を超える対象者 ( $SBP \geq 120 \text{ mmHg}$  または  $DBP \geq 80 \text{ mmHg}$ 、モデル D) に加えて、 $140/90 \text{ mmHg}$  基準で高血圧とされる対象者 (モデル E) の 2 つのグループに対して分析を行った。表 4 はモデル D における各共変量の概要である。推定結果は表 5 の通りである。なお、t 値を赤字で示したものは 1% の水準で、青字で示したものは 5% の水準で有意となったものである。両者は似た結果となり、血圧による分類の推定値に対する影響は小さいと考えられる。

*Age*, *HbA1c*, *U\_Ptotein*, *Weight\_1* 推定値は両者のモデルにおいて正で 1% の水準で有意であった。特に *Age* の t 値は非常に大きく重要な変数であることが示唆される。*BMI* の推定値は 2 つのモデルにおいて正で 5% の水準で有意であった。一方、*Female*, *HDL*, *ALT*, *Sleep* の推定値は 2 つのモデルにおいて負で 1% で有意であった。*LDL*, *Alcohol\_freq* の推定値は両モデルで負の値となり、モデル D では 1%、モデル E では 5% の水準で有意となった。*Fmaily*, *t1* の推定値は負で前者はモデル D で、後者はモデル E で 5% の水準で有意となった。サンプルサイズが非常に大きくかつ血圧の影響を強く受けると考えられる範囲を対象としているにもかかわらず、*SBP*, *DBP* の推定値は 2 つのモデルにおいて 5% の水準においても有意ではなかった。薬の服用に関しては、*M\_Antihypertensive*、*M\_Cholesterol* の推定値が正で 1% の水準で有意となった。特に *M\_Antihypertensive* の t 値は 20.07 (モデル D)、9.97 (モデル E) と非常に大きくなるという結果を得た。

表2 モデルAおよびBの推定結果

変数	モデル A			モデル B		
	推定値	標準誤差	t-値	推定値	標準誤差	t-値
定数項	-2.918838	0.025278	-115.4681	-3.597123	0.029838	-120.5532
<i>SBP</i>	0.003041	0.00019	16.02327	0.000191	0.0002	0.955915
<i>Age</i>				0.015402	0.000252	61.16558
<i>Female</i>				-0.122258	0.006269	-19.50204
<i>BMI</i>				0.012723	0.000628	20.27326
対数尤度		-134015.3			-131671.6	
観測値数	0:3676753; 1:21895; 計:3698648			0:3674188; 1:21879; total:3696067		

表3 モデルCの推定結果

変数	モデル C		
	推定値	標準誤差	t-値
定数項	-3.1605	0.0283	-111.6088
<i>SBP</i>	0.001262	0.000197	6.4112
<i>AGE40_64</i>	0.2585	0.0078	33.2345
<i>AGE65</i>	0.5329	0.0116	45.7502
<i>Female</i>	-0.1147	0.0063	-18.3303
<i>BMI</i>	0.0107	0.0006	17.3004
対数尤度		-132551.8	
観測値数	0:3674188; 1:21879; total:3696067		

表 4 共変量の概要

変数	概要		変数	概要
	平均	標準偏差		
<i>Age</i>	49.79	9.19	<i>Weight_1</i>	1:27.4%, 0:72.6%
<i>Female</i>	1: 27.0%; 0: 73.0%		<i>Weight_20</i>	1:45.0%; 0:55.0%
<i>Family</i>	1: 15.9%; 84.1%		<i>Eat_fast</i>	1:34.6%; 65.4%
<i>t1</i>	11.03	2.03	<i>Late_supper</i>	1:34.2%; 0:65.8%
<i>BMI</i>	24.08	3.80	<i>No_breakfast</i>	1:18.4%; 0:81.6%
<i>SBP</i>	131.67	12.07	<i>Exercise</i>	1:23.0%; 0:77.0%
<i>DBP</i>	82.21	9.55	<i>Activity</i>	1:34.0%; 0:76.0%
<i>HDL</i>	125.35	16.63	<i>Speed</i>	1:45.4%; 0:54.6%
<i>LDL</i>	121.95	31.08	<i>Sleep</i>	1:59.7%; 0:40.3%
<i>Triglyceride</i>	124.50	98.57	<i>Alcohol_freq</i>	0:35.8%, 1:32.8%; 2:31.4%
<i>ALT</i>	26.47	19.94	<i>Alcohol_amount</i>	0:35.8%; 1:20.4%; 2:25.8%; 3:13.3%; 4:4.7%
<i>AST</i>	23.89	11.93	<i>Smoke</i>	1:27.5%; 0:74.5%
<i>GGP</i>	46.49	53.00	<i>M_BP</i>	1:17.8%; 0:82.2%
<i>B_Sugar</i>	98.95	20.83	<i>M_Glucose</i>	1:4.6%; 0:95.4%
<i>HbA1c</i>	5.62	0.68	<i>M_Cholestrol</i>	1:9.9%; 0:90.1%
<i>U_Sugar</i>	1:96.88%; 2:0.65%; 3:0.79%; 4:0.58%; 5:1.10%			
<i>U_Protein</i>	1:88.75%; 2:7.60%; 3:2.69%; 4:0.75%; 5:0.21%			

表5 モデルD及びEの推定結果

変数	モデルD (SDP $\geq$ 120 または DB $\geq$ P80)			モデルE(SBP $\geq$ 140 または DBP $\geq$ 90)		
	推定値	標準誤差	t-値	推定値	標準誤差	t-値
Constant	-3.3693	0.0653	-51.601	-3.2439	0.1341	-24.183
Age	0.0141	0.0005	28.699	0.0148	0.0010	15.317
Female	-0.1142	0.0138	-8.262	-0.1445	0.0264	-5.470
Family	-0.0392	0.0161	-2.432	-0.0307	0.0312	-0.984
t1	-0.0002	0.0019	-0.097	-0.0082	0.0034	-2.449
BMI	0.0027	0.0013	2.065	0.0050	0.0021	2.367
SBP	-0.000084	0.000371	-0.226	-0.000792	0.000578	-1.370
DBP	0.000366	0.000487	0.752	0.000646	0.000832	0.777
HDL	-0.0011	0.0003	-3.866	-0.0014	0.0005	-2.725
LDL	-0.0004	0.0001	-3.102	-0.0005	0.0002	-2.081
Triglyceride	-0.000025	0.00004	-0.608	-0.00004	0.000065	-0.615
ALT	-0.0011	0.0003	-3.210	-0.00186	0.00057	-3.268
AST	0.0009	0.0005	1.835	0.00178	0.00077	2.300
GGP	0.00006	0.00008	0.767	0.00004	0.00012	0.341
B_Sugar	0.0003	0.0003	1.091	-0.0007	0.0004	-1.518
HbA1c	0.0228	0.0083	2.761	0.0403	0.0136	2.963
U_Sugar	-0.0134	0.0075	-1.772	-0.0241	0.0125	-1.928
U_Protein	0.0376	0.0063	5.994	0.0487	0.0094	5.193
Weight_1	0.0621	0.0085	7.338	0.0796	0.0150	5.288
Weight_20	0.0049	0.0088	0.559	0.0056	0.0157	0.355
Eat_fast	0.0077	0.0079	0.969	0.0192	0.0141	1.363
Late_supper	0.0136	0.0082	1.654	0.0226	0.0147	1.537
No_breakfast	-0.0006	0.0103	-0.060	0.0088	0.0181	0.487
Exercise	0.0024	0.0092	0.262	-0.0009	0.0166	-0.056
Activity	-0.0046	0.0083	-0.558	-0.0063	0.0150	-0.420
Speed	-0.0038	0.0077	-0.498	-0.0148	0.0138	-1.071
Sleep	-0.0459	0.0076	-6.026	-0.0390	0.0137	-2.839
Alcohol_freq	-0.0203	0.0069	-2.924	-0.0314	0.0124	-2.525
Alcohol_amount	0.0074	0.0046	1.603	-0.0009	0.0082	-0.110
Smoke	-0.0005	0.0087	-0.054	0.0244	0.0155	1.577
M_Antihypertensive	0.1881	0.0091	20.706	0.1489	0.0149	9.971
M_Glucose	0.0280	0.0172	1.624	0.0467	0.0284	1.642
M_Cholestrol	0.0815	0.0110	7.398	0.0589	0.0194	3.035
Log Likelihood		-57240.1			-18022.5	
観測値数	0:1494140; 1:9752; total 1503892			0:403059; 1:3152; total:406211		

t-値の赤字は1%水準で、青字は5%水準で有意であることを示す

#### 4. 考察

##### 4.1 心疾患と血圧およびその他の要因の関連に関して

心疾患と血圧およびその他の要因の関連に関しての問題を Nawata[55]を参考に述べる。モデル A において、SBP の推定値は正であり、その t 値は 16.02 と非常に大きく常識的な有意水準においては有意となる。これからみると、SBP は心疾患の重要な原因となっているように見える。ところが、共変量に年齢、性別、BMI を加えたモデル B においては、有意な変数ではなくなる (p 値は 0.339 に過ぎない)。このことは、血圧と心疾患の関係を考える上で共変量の選択が重要となり、必要な共変量が含まれていない場合、両者の関係を正確に分析することが出来ないことを意味し、共変量の選択の重要性が示唆される。

ここで、高血圧と心疾患の間に 2 つの可能性を考える。第 1 は、図 6a のように高血圧が直接心疾患を起こす場合である。この場合は高血圧の治療が心疾患を予防することにつながる。第 2 は図 6b のように年齢、性別、BMI といった要因が高血圧と心疾患を同時に起こす場合である。Nawata[50]は血圧と年齢・性別の間には強い因果関係があることを示している。(当然のことながら、血圧が年齢・性別に影響することはないので因果関係は年齢・性別→血圧である。) この場合は、2 つの間には直接の因果関係はなく、両者の関係は見かけ上のものに過ぎず、高血圧の治療は心疾患の予防には役立たない。したがって、必要なすべての変数、特に高血圧と心疾患を同時に起こす可能性のある変数、がモデルの共変量に含まれているかどうかを確認する必要がある。高血圧と心疾患の関係において、モデル A, B の結果は第 2 のケースを示唆していることが考えられる。



図 6a 高血圧が直接心疾患を引き起こす要因となる。

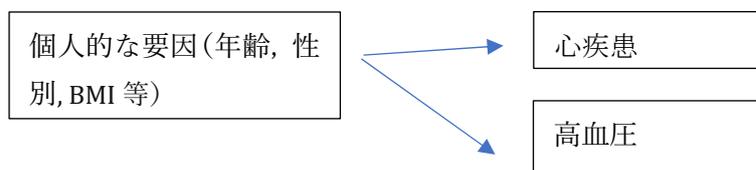


図 6b 年齢・性別・BMI 等が同時に心疾患と高血圧を引き起こす

心疾患のリスク要因の分析の研究においては、対象者を年齢に別に分けたコーホート研究が行われている。また、本研究で用いられた回帰モデルタイプの分析においても年齢ダミーが年齢の影響を評価するのに用いられている。Fujiyoshi[36]では、対象者を 40 歳から 64 歳、65 歳から 74 歳まで、75 歳以上に分けて分析を行っており、その結果、SBP が心疾患の発症率に影響するとしている。しかしながら、Nawata[50]の Model 1 B によれば、SBP は 40

歳と 64 歳で 9.9mmHg、65 歳と 75 歳では 7.5mmHg 程度異なる。このコーホートの分類では年齢の幅が広すぎ、SBP が年齢の代理変数となってしまう、見かけ上有意な結果が得られた可能性が考えられる。コーホートやダミー変数の幅が 10 年またはそれ以上といったように広すぎる場合はその見直しが必要であろう。

モデル D および E の両者において、SBP と DBP の推定値はサンプルサイズが非常に大きいにも関わらず（モデル D では 1,503,892、モデル E においても 406,211）、5%の水準においても有意とはならなかった。特に SBP の推定値は負の値となっている。このことは、血圧は心疾患のリスク要因ではなく、2017 ACC/AHA ガイドラインが支持されない可能性を示唆していると考えられる。

血圧以外では *HbA1c*、*U\_Ptotein*、*Weight\_1*、*HDL*、*ALT*、*Sleep* の推定値は両者のモデルに 1%の水準で有意であり、*LDL*、*Alcohol\_freq* の推定値はモデル D では 1%、モデル E では 5%の水準で有意となった。*BMI* の推定値は 2 つのモデルに 5%の水準で有意であり、これらの要因の心疾患に関する重要性が認められた。推定値の符号はほぼ予想通りであるが、コレステロール、特に LDL に関しては異なった結果となった。WHO [56] は高いコレステロールレベルが HD リスクを高めるとしている。また、Centers Disease Control and Prevention (CDC) [57] は HDL を “good” コレステロール、LDL を “bad” コレステロールとしている。しかしながら、モデル D およびモデル E の結果はこれと異なり、HDL と LDL のレベルの上昇がむしろ心疾患リスクを減らすことを意味している。これは、CDC[58] の米国人に対する脂肪（特に動物性）を減らすとのアドバイスに反する。しかしながら、Sauvaget et al. [59] は、日本において動物性脂肪消費の増加が脳梗塞を減らすことを報告しており、この結果と似たような状況が起こっている可能性が示唆される。

#### 4.2 標本選択・時間依存性変数に関する問題

本研究では、これまでの多くの研究と異なる結果である結果がえられたが、標本選択および Cox の比例ハザードモデルに関して述べる [15][16][44]。本データにおける新規心疾患の罹患率は年あたり約 0.5%である。1 万人を対象にした調査では年当り 50 人程度の（ポアソン分布に従えば分散も同じく 50）患者数しか期待できず、統計的に有意な結果を得ることがしばしば困難である。このため、罹患率などが高いグループから標本を選ぶことが行われる場合がある。

ここでは、2017AHA/ACC ガイドラインで最重要視されている研究の一つである SPRINT[26] との比較を行う。SPRINT での被験者は明らかに一般大衆と異なる。対象者は 9,361 名（intensive treatment:4,678 名、standard treatment:4,683 名）であるが、年齢についてみると、50 歳以上を対象とし、平均 67.9 歳、標準偏差 9.5 歳で、75 歳以上の割合は 28.2% である。28.3%が慢性腎臓病（chronical kidney disease, CKD）を罹患している。対象者は “increased risk of cardiovascular events” とされており、明らかにリスクの高い対

象に対する偏りのある疫学調査となっている。実際、SPRINT 自身 “The lack of generalizability to populations not included in the study -such as persons with diabetes, those with prior stroke, and those younger than 50 years of age- is a limitation.” [26, p. 2113]としており、SBP を低下させることによるベネフィットも特に高血圧症の老人に対して大きいとされている。その結果を一般大衆に应用することが出来るかどうかに関しては大きな疑問がある。一方、本分析で用いたデータでは平均49.8歳、標準偏差9.2歳、最高年齢が75歳であるから、20歳近い差があることになる。また、平均 SBP を比較すると 139.7mmHg と 131.2mmHg と大きな差がある。

図7はSPRIT[26, p. 2112]のFigure 3より抜粋したすべての要因による死亡者の累積ハザードである。なお、同研究ではCVDに関連した疾病を “prime outcome” として結果を示している。しかしながら、研究に関連した医師・研究者の疾病タイプの判断が、対象者がいずれのグループに属しているかに影響を受けている可能性があり、観測者の主観の可能性を排除出来ない。このため、これに影響されない総死亡に関して分析を行う。Intensive treatment グループでは155名、Standard treatment グループでは210名の死亡が報告されている。また、図7より明らかなように2年目までは両グループ間に大きな差はない。年ごとの対象者は

	0年	1年	2年	3年	4年
Standard treatment グループ	4683	4528	4383	2988	789
Intensive treatment グループ	4678	4516	4390	3016	807

である。3年目以降に関しては、対象者の数が大きく減少する。SPRINTでは102医療施設を対象にしているが、このことは、3年目以降は特定の医療施設のデータのみが反映されている可能性がある。

また、SPRINT[26, p. 2111]のTable 2では、年当たりの死亡者数を Standard treatment グループでは1.40%、Intensive treatment グループでは1.03%としているが、これは、{(死亡者数/0年における対象者数)} / 観測値の中央値(3.26年)としたに過ぎず、Figure 3との間の整合性を欠いている。

累積ハザード

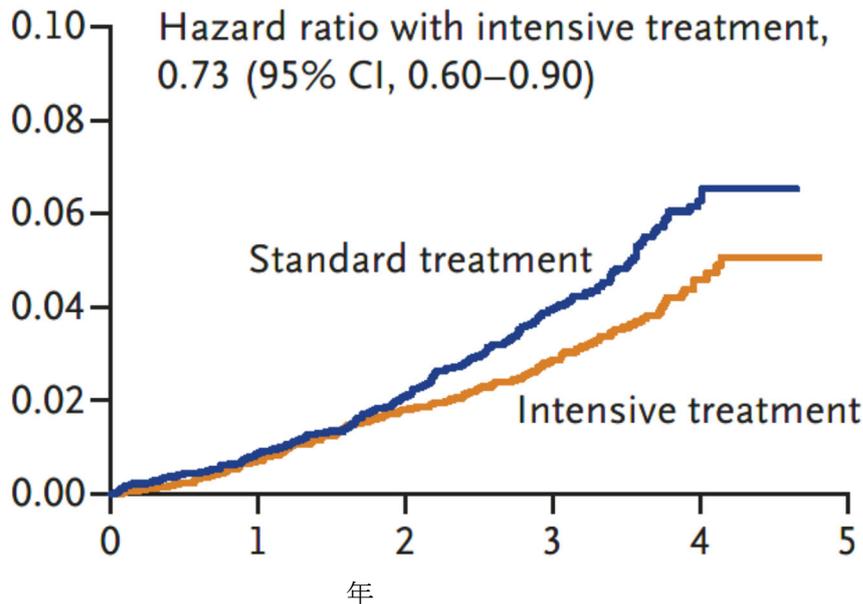


図7 SPRINTのすべての要因における死亡の累積ハザード (SPRIT[26, p.2112]Figure 3より抜粋)

さらに、解析にはCoxの比例ハザードモデルが使われているが、長期間に渡る臨床試験のため、血圧以外の変数が変化してしまうという変数の時間依存性に関する問題を生じる。例えば、intensive treatmentグループではより大きな生活習慣の改善しようとするインセンティブが強くなることが考えられる。このことにより、例えば、コレステロールや肥満(BMI)といった血圧以外の要因により健康状態が改善される可能性があるが、SPRINTでは考慮されていない。比例ハザードモデルは本質的に順序統計量のみを使う。今、時間依存性の変数はないとする。このような場合、図7のような累積ハザードを得ることはできない。さらに、最初の事象が時刻 $t$ に起こったとする。順序統計量のみを使うので、2番目の事象が翌日起こっても(最終年である)5年後に起こっても各共変量の影響は同一となる。(異なるのはベースラインハザードのみとなる。)しかしながら、現実問題として両者には大きな差がある。

また、“Rates of serious adverse events of hypotension, syncope, electrolyte abnormalities, and acute kidney injury or failure, ..., were higher in the intensive treatment group than in the standard-treatment group.” [26, p.2013]と低血圧、失神、電解質異常、急性腎臓疾患に関する負の副作用をSPRINT自身認めている。さらに、死亡率の低下が血圧の低下により被験者が非活動的になったことによってもたらされた可能性すらある。これらは対象者の生活の質(quality of life, QOL)を大きく下げたため、QOL低下による負の効果の分析を行う必要がある。

2017AHA/ACC ガイドラインは米国においてのガイドラインであるが、世界的に大きな影響を与えるものであり、一般大衆に適応される。すでに述べたように SPRINT 自身一般大衆への適用の問題を表明している。2017AHA/ACC ガイドラインがなぜ SPRINT を最大の根拠の1つとしたのかを明確にする必要がある。現状では、統計的に基本的な問題があると言わざるを得ず、その妥当性に関してはさらなる研究・検証が必要であることは論を待たない。

#### 4.3 降圧剤の影響に関する考察

本論文において最も注目すべき点の1つは、 $M_{Antihypertensive}$  の推定値が正でありその t 値はモデル D で 20.70、モデル E で 9.98 と非常に大きくなっている点である。これは、（血圧を含め他の条件を同一とすると）降圧剤の使用は心疾患を予防するのではなく、むしろ、心疾患発症のリスクを高めてしてしまう恐れがあるとも考えられる。Colantonio et al. [60] は the REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study の黒人・白人の参加者を 2017 ACC/AHA ガイドラインの評価のために分析を行った。彼らは、1000 人・年当たりの CVD の発生が、降圧剤の処方を勧められていない対象の方が降圧剤を使用している対象者に比較して大幅に低いことを報告している。さらに、Musini et al. [61] は高血圧の薬剤治療のレビューを行なっているが、“trials in the very elderly used higher doses of more antihypertensive drugs and showed a trend towards increased total mortality” としている。これらは、本論文の結果と合致するものである。

なぜこのような結果が得られたかについてはいくつかの解釈が可能である。第1は、降圧剤の服用者は、非服用者に比較して頻繁に病院や診療所を訪れるため、心疾患が発見されやすい可能性である。第2は本研究で分析対象とせず、観測されなかったリスク要因があり、降圧剤の使用がその代理変数となって見かけ上関係を生じている可能性である。第3は降圧剤には負の副作用があり、その使用自体が心疾患を引き起こすリスク要因となっている可能性である。第1の可能性では、病院や診療所に行って頻繁に診療を受けることが（降圧剤の使用ではなく）重要となる。第2の可能性では観測されなかったリスク要因の特定が重要となり、健康診断項目の変更といったことが必要となる。第3の場合は、さらなる降圧剤のリスクに関してさらなる研究・分析が必要であり、降圧剤の処方慎重に行われなければならないことになる。

#### 4.4 新型コロナウイルスと高血圧・降圧剤の関連

ここでは、非感染症としての高血圧に加えて、syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と高血圧の関連に関して Nawata [45] [50] に基づき述べる。述べるまでもなく新型コロナウイルス感染症は世界的に大きな影響を与えている。高血圧との関係では、WHO [62, p. viii] は “In the event of a health emergency such as COVID-19, patients with pre-existing NCD conditions such as hypertension and

diabetes, become more vulnerable and at higher risk of dying,” と述べており、高血圧の患者が重症化・死亡のリスクについて指摘している。

ここでは、高血圧が重症化の要因となるといった問題ではなく、降圧剤と新型コロナウイルスの伝染の関係について簡単に記述する。現在世界的に 200 種以上の降圧剤が使用されているが[63]、主要な降圧剤には、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme, ACE) 阻害薬 (inhibitor、ACE-I) と アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker、ARB) [64]がある。ACE2 が SARS [65][66]、SARS-COV-2 [67][68]の感染に影響していることが報告されている。ACE-I および ARB は レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (affect the renin-angiotensin-aldosterone system、RAAS) を通して ACE2 の生成に影響するとされている。これらは我が国において最も広く使用されている薬剤の一つである[69]。European Medicines Agency (EMA) [70] は “EMA therefore reiterates its previous advice that patients should continue to use ACE inhibitors or ARBs as advised by their doctors.” と、WHO [71] は “There is low-certainty evidence that patients on long-term therapy with ACE inhibitors or ARBs are not at higher risk of poor outcomes from COVID-19.” と述べている。しかしながら、ACC, AHA および Heart Failure Society of America (HFSA) [72] は “but there are no experimental or clinical data demonstrating beneficial or adverse outcomes among COVID-19 patients using ACE-I or ARB medications.” と認めている。この問題に関しては、非常に多くの研究が行われている[73]-[91]。

2000 年初頭の SARS 問題から、そのウイルス (変異種を含む) が全世界的な流行であるパンデミック (pandemic) を引き起こす可能性は想定されるべきであった。ウイルスの伝染に関する酵素 ACE2 についても分析がなされており、しかも、それに影響する薬剤 (ACE-I、ARB) は広く使用されていた。すなわち、SARS に関する研究、伝染メカニズムメカニズム等に関しては 2000 年冒頭にすでに情報が存在していた。このような状況にも係わらず、少なくとも初期段階において世界は全く適切な対策をとることが出来なかった。これに関する予防方法、治療方法などに関する研究は、世界が協調して続けて行わなければならなかった。これは、今回のパンデミックから得られた教訓であろう。

## 5. 結論

本論文では、心疾患のリスク要因、特に血圧について JMDC Claims Database の健康診断データを使って分析を行った。データベースには、3,233,271 人から集められた 13,157,681 件の健康診断のデータが収録されている。分析は、因果関係の問題を避けるため、 $t$  年に心疾患の病歴がなく、翌年 ( $t+1$  年) に心疾患の病歴のデータが得られる個人を対象とし、 $t+1$  年までの心疾患の発症確率を分析した。また、血圧が正常値である場合 (SBP が 120mmHg 未満) では、SBP と心疾患の発症率に明確な関係が見られないため、血圧が正常値を超える

(SBP  $\geq$  120 またはDBP  $\geq$  80) 個人を分析対象とした。分析にはプロビットモデルを用いた。

SBP と心疾患の発症率の2変数のみを比較した場合(モデルA)、プロビットモデルの推定値のt値が16.02となるなど、明確な正の関係が認められた。しかしながら、年齢、性別、BMIを加えた場合(モデルB)有意な関係は認められなかった(p値は0.339)。これは、SBPと心疾患の関係が見かけ上のものに過ぎない可能性を示唆している。さらに、年齢の影響を評価するのに40-64歳、65歳以上といった長い期間のダミー変数を用いた場合(モデルC)、SBPの推定値は有意となった。これは年齢のインターバルが広すぎてSBPが年齢の代理変数となってしまっている可能性を示唆している。

ついで、多数の共変量を含むモデルを用いて分析を行った。これには、正常値を超えるモデル(モデルD)の他、高血圧(140/90mmHg)を対象としたモデル(モデルE)を用いた。両モデルにおいて、SBPとDBPの推定値は5%の水準においても有意ではなかった。降圧剤を服用しているかどうかのダミー変数の推定値のt値は20.71(モデルD)および9.97(モデルE)であり、高度に有意であり、心疾患のリスクと正の関係が認められた。これらは、心疾患と高血圧に関する治療に関して再検討の必要性を示唆していると考えられる。

血圧以外では、*HbA1c*、*U\_Ptotein*、*Weight\_1*、*HDL*、*ALT*、*Sleep*の推定値が両者のモデルにおいて有意となった。また、*LDL*、*Alcohol\_freq*の推定値はモデルDでは1%、モデルEでは5%の水準で有意となった。*BMI*の推定値は2つのモデルで5%の水準で有意であり、これらの要因の心疾患に関する重要性が認められた。推定値の符号はほぼ予想通りであるが、LDLに関しては異なった結果となった。HDLは“good” コレステロール、LDLを“bad” コレステロールとされている。しかしながら、本論文の結果は、HDLとLDLの上昇がむしろ心疾患リスクを減らすこととなった。コレステロールと心疾患の関係に関しても再評価が必要であろう。また、コロナウイルスと降圧剤の関係について記述した。

本研究で用いたデータは勤労世代を主な対象としており、76歳以上のデータを含んでおらず、高齢世代のデータの収集・分析が必要である。降圧剤の種類に関する分析は行われていない。また、日本のみのデータ解析となっており、他国においても同様の分析・再評価が必要であろう。これらは、将来の研究課題である。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (WHO) (2021) “Noncommunicable diseases.”  
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases#:~:text=The%20main%20types%20of%20NCD,disease%20and%20asthma\)%20and%20diabetes.](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases#:~:text=The%20main%20types%20of%20NCD,disease%20and%20asthma)%20and%20diabetes.)
- [2] WHO(2020) “The top 10 causes of death.”  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

[3] National Center for Health Statistics (NCHS, 2021) “Mortality in the United States, 2020,” NCHS Data Brief, Number 427.

<https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db427-tables.pdf#4>

[4] American Heart Association (AHA, 2021) “2021 Heart Disease and Stroke Statistics Update Fact Sheet.”

[https://www.heart.org/-/media/phd-files-2/science-news/2/2021-heart-and-stroke-stat-update/2021\\_heart\\_disease\\_and\\_stroke\\_statistics\\_update\\_fact\\_sheet\\_at\\_a\\_glance.pdf?la=en](https://www.heart.org/-/media/phd-files-2/science-news/2/2021-heart-and-stroke-stat-update/2021_heart_disease_and_stroke_statistics_update_fact_sheet_at_a_glance.pdf?la=en)

[5] 厚生労働省(2021) 「令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況」.

[6] 労働厚生省(2021) 「令和元(2019)年度 国民医療費の概況」.

[7] AHA (2016) “Understand Your Risks to Prevent a Heart Attack.”

<https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/understand-your-risks-to-prevent-a-heart-attack>

[8] Centers Disease Control and Prevention (CDC, 2019) “What Health Conditions Increase the Risk of Heart Disease?”

[https://www.cdc.gov/heartdisease/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/heartdisease/risk_factors.htm)

[9] WHO (2022) “Cardiovascular Diseases (CVDs).”

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

[10] CDC (2022) “Heart Disease and Stroke.”

[https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/heart-](https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/heart-disease-)

[stroke.htm#:~:text=The%20Nation%E2%80%99s%20Risk%20Factors%20and%20CDC%E2%80%99s%20Response%20Leading,physical%20inactivity.%20High%20Blood%20Pressure%20and%20High%20Cholesterol](https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/heart-disease-stroke.htm#:~:text=The%20Nation%E2%80%99s%20Risk%20Factors%20and%20CDC%E2%80%99s%20Response%20Leading,physical%20inactivity.%20High%20Blood%20Pressure%20and%20High%20Cholesterol)

[11] Chobanian A V, Bakris G L, Black H B, et al. (2003) “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure,” *Hypertension*, 42, 1206-1252.

[12] National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Department of Health and Human Services (2004) “National High Blood Pressure Education Program: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (Complete Report).”

<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf>

[13] Whelton P K, Carey R M, Arrow W S, et al. (2018) “2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report

of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,” *Hypertension*, 71, e13-e115.

[14] Nawata K and Kimura M (2018) “Does high systolic blood pressure truly increase medical expenditure? An empirical analysis of the new 2017 ACC/AHA hypertension guideline,” *Health*, 2018, 10, 1044-1065.

[15] Nawata K and Kimura M (2018), “Empirical studies of effects of high blood pressure on medical costs and heart disease: Is the 2017 ACC/AHA guideline supported by enough evidence?” *Health*, 10, 1498-1519.

[16] 縄田和満、松本章邦、木村もりよ「健康診断・レセプトデータを用いた血圧と医療費の関連に関する分析」独立行政法人経済産業研究所 (RIETI) デスカッション・ペーパー, デスカッション・ペーパー, 2019, Series 19-J-031.

[17] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension,” *European Heart Journal*, 39, 3021-3104.

[18] Nerenberg K A, Zarnke K B, Leung A A, et al. “Hypertension Canada’s 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children,” *Canadian Journal of Cardiology*, 34, 506-525.

[19] Goupil R, Lamarre-Cliché M, Vallee M, et al. (2018), “The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association vs Hypertension Canada High Blood Pressure Guidelines and Potential Implications,” *Canadian Journal of Cardiology*, 34, 665-669.

[20] American Diabetes Association (2018) “Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018,” *Diabetes Care*, S86-S104.

[21] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(2019)『高血圧治療ガイドライン 2019』日本高血圧学会.

[22] JMDC (2022) 「JMDC Claims Database」  
<https://www.jmdc.co.jp/jmdc-claims-database/>

[23] National Heart, Lung and Blood Institute (2021) “Know the Difference Fact Sheet.”

<https://www.nhlbi.nih.gov/resources/know-differences-cardiovascular-disease-heart-disease-coronary-heart-disease>

[24] Boston University and the National Heart, Lung, & Blood Institute (2022) “Framingham Heart Study.” <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/>

[25] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. (Prospective Studies Collaboration) (2002) “Age-Specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: A

Meta-analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies,” *Lancet*, 360, 1903-1913.

[26] SPRINT Research Group (Wright J T, Williamson J D, Whelton P K, et al.) (2015) “A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control,” *New England Journal of Medicine*, 373, 2103-2116.

[27] Shmerling R H (2020) “The placebo effect: Amazing and Real,” Harvard Health Blog. <https://www.health.harvard.edu/blog/the-placebo-effect-amazing-and-real-201511028544>

[28] Leung A A, Chang H J, McAlister D A, et al. (2018) “Applicability of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) to the Canadian Population,” *Canadian Journal of Cardiology* 34, 670-675.

[29] Ettehad D, Emdin C A, Kiran A, et al. (2016) “Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Lancet*, 387, 957-967.

[30] Joffres M R, Mamet P, MacLean D R, et al. (2001) “Distribution of Blood Pressure and Hypertension in Canada and the United States,” *Journal of Hypertension*, 14, 1099-1105.

[31] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. (2014) “Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1.25 Million People,” *Lancet*, 383, 1899-1911.

[32] Muntner P, Carey R M, Gidding S, et al. (2018) “Potential U.S. Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline,” *Journal of the American College of Cardiology*, 71, 109-118.

[33] Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. (2020) “Modifiable Risk Factors, Cardiovascular Disease, and Mortality in 155722 Individuals from 21 High-income, Middle-income, and Low-income countries (PURE): A Prospective Cohort Study,” *Lancet*, 395, 795-808.

[34] Ihm S H, Bakris G, Sakuma I. et al. (2019) “Controversies in the 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines: Who Can Be Eligible for Treatments Under the New Guidelines? - An Asian Perspective-,” *Circulation Journal*, 83, 504-510.

[35] 滋賀医科大学NCD疫学研究センター(2022) 「NIPPON DATA 2010」

<https://shiga-publichealth.jp/nippon-data/outline2010/>

[36] Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. (2012) “Blood Pressure Categories and Log-term Risk of Cardiovascular Disease According to Age Group in Japanese Men and Women,” *Hypertension Research*, 35, 947-953.

[37] Asayama K, Satoh M, Murakami Y, et al. (2014), “Cardiovascular Risk with and

without Antihypertensive Drug Treatment in the Japanese General Population Participant-Level Meta-Analysis,” *Hypertension*, 63, 1189-1197

[38] 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野久山町研究室(2022) 「久山研究」  
<https://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/>

[39] Honda T, Yoshida D, Hata J, et al. (2018) “Development and Validation of Modified Risk Prediction Models for Cardiovascular Disease and its Subtypes: The Hisayama Study,” *Atherosclerosis*, 279, 38-44.

[40] Kaneko H, Yano Y, Ito H, et al. (2021) “Association of Blood Pressure Classification Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline with Risk of Heart Failure and Atrial Fibrillation” *Circulation*, 143, 2244-2253.

[41] Fuchs F D and Whelton P K(2020) “High Blood Pressure and Cardiovascular Disease,” *Hypertension*, 75, 285-292.

[42] ACCORD Study Group (Cushman W C, Evans G W, R. Byington R P, et al.) (2010) “Effect of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus,” *New England Journal of Medicine*, 362, 1575-1585.

[43] Saiz L C, Gorricho J, Garjón J, et al. (2020) Blood Pressure Targets for the Treatment of People with Hypertension and Cardiovascular Disease,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD010315.

[44] Nawata K, Sugano H, Kimura M (2019) “An Analysis of the Effects of Blood Pressure and Antihypertensive Drugs on Heart Disease,” *Health*, 11, 792-816

[45] Nawata K (2020) “Risk Factors Affecting Ischemic Stroke: Potential Side Effect of Antihypertensive Drugs,” *Health*, 12, 437-455.

[46] Vinyoles E, Puig C, Roso-Llorach A, et al. (2022) “Role of Ambulatory Blood Pressure on Prediction of Cardiovascular Disease. A Cohort Study.” *Journal of Human Hypertension*, <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00679-9>

[47] Akbay, E., A. Çoner, S. Akıncı, et al. (2021) “Which is Responsible for Target Organ Damage in Masked Hypertension? Is it an Increase in Blood Pressure or a Disruption of the Circadian Rhythm?” *Clinical and Experimental Hypertension*, April 18:1-7.

[48] 関沢洋一(2017)「第5回 エビデンスに基づく医療がハイジャックされている？」エビデンスに基づく医療 (EBM) 探訪、経済産業研究所。

<https://www.rieti.go.jp/users/sekizawa-yoichi/serial/005.html>

[49] Nawata K, Sekizawa Y, Kimura M(2018) “Evaluation of Blood Pressure Control Medicines using Health and Medical Checkup Data in Japan: Alternative Methods for Randomized Controlled Trials,” *Health*, 10, 587-603.

- [50] Nawata K (2021) “An Analysis of Blood Pressure Situations in Japan Using the Large-Scale Medical Checkup Dataset,” *Health*, 13, 736-756.
- [51] Woods D R, Coker R K, Ind P, et al. (2021) “Pulmonary Hypertension and Outcomes in a Single-Centre IPF Cohort,” *Thorax*, 76 (Supplement 1), A161-162.
- [52] Vachiéry J, Tedford R J, Rosenkranz S, et al. (2019) “Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease,” *European Respiratory Journal*, 53, 1801897.
- [53] Tampakakis E, Shah S J, Borlaug B A, et al. (2018) “Pulmonary Effective Arterial Elastance as a Measure of Right Ventricular Afterload and Its Prognostic Value in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease,” *Circulation Heart Failure*, 11, e004436.
- [54] Liu S and Yan Y (2022) “Animal Models of Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease,” *Animal Models and Experimental Medicine*, 00:1-10.
- [55] Nawata K (2022) “Heart Diseases, Hypertension and Effects of Antihypertensive Medications: Is Hypertension a True Risk Factor of Heart Diseases?” *Frontiers in Public Health*, 10:929840.
- [56] WHO (2022) “Raised Cholesterol.”  
<https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236>
- [57] CDC (2021) “Cholesterol Myths and Facts.”  
[https://www.cdc.gov/cholesterol/myths\\_facts.htm](https://www.cdc.gov/cholesterol/myths_facts.htm)
- [58] CDC (2021) “Preventing High Cholesterol.”  
<https://www.cdc.gov/cholesterol/prevention.htm>
- [59] Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, et al. (2004), “Animal Protein, Animal Fat, and Cholesterol Intakes and Risk of Cerebral Infarction Mortality in the Adult Health Study,” *Stroke*, 35, 1531-1537.
- [60] Colantonio L D, Booth J N, Bress A P, et al. (2018) “2017 ACC/AHA Blood Pressure Treatment Guideline Recommendations and Cardiovascular Risk,” *Journal of the American College of Cardiology*, 72, 1187- 97.
- [61] Musini V M, Tejani A M, Bassett K, et al. (2019) “Pharmacotherapy for Hypertension in Adults 60 Years or Older. (Review),” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, Art. No.: CD000028.
- [62] WHO (2020) “World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals.”
- [63] Loha Y C, Chana S Y, Tewb W Y, et al. (2020) “New Flavonoid-Based Compound Synthesis Strategy for Antihypertensive Drug Development,” *Life Sciences*, 249, 117512.
- [64] Laurent S (2017) “Antihypertensive Drugs,” *Pharmacological Research*, 124,

116-125.

[65] Li W, Moore M J, Vasilieva N, et al. (2003) “Angiotensin-Converting Enzyme 2 is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus,” *Letters to Nature*, Nature, 426, 450-454.

[66] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. (2005) “A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury,” *Nature Medicine*, 11, 875-879

[67] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. (2020) “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, 181, 271-280. e8.

[68] Bourgonje A R, Abdulle A E, Timens W, et al. (2020) “Angiotensin - Converting Enzyme 2 (ACE2), SARS - CoV - 2 and the Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19),” *Journal of Pathology*, 251, 228-248.

[69] 縄田和満・井伊雅子・葛西龍樹 (2022) 「糖尿病健診における過剰と過少-医療資源の効率利用に関する研究-」フィナンシャルレビュー、令和4年(2022年)第2号(通巻第148号), 5-34.

[70] European Medicines Agency (EMA) (2020) “Latest Data Support Continued Use of ACE Inhibitors and ARB Medicines during COVID-19 Pandemic.”

<https://www.ema.europa.eu/en/news/latest-data-support-continued-use-ace-inhibitors-arb-medicines-during-covid-19-pandemic>

[71] WHO (2020) “COVID-19 and the Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Receptor Blockers.”

<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>

[72] Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B (2020) “HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19,” *American College of Cardiology*.

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfssa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>

[73] Emilsson V, Gudmundsson F E, Aspelund T, et al. (2020) “Antihypertensive Medication Uses and Serum ACE2 Levels ACEIs/ARBs Treatment does not Raise Serum Levels of ACE2,” Preprint. medRxiv. doi:10.1101/2020.05.21.20108738

[74] Fang L, Karakiulakis G, Roth M (2020) “Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection?” *Lancet Respiratory Medicine*, 8, e21

[75] Zhang H, Penninger J M, Li Y, et al. (2020) “Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic

- Target,” *Intensive Care Medicine*, 46, 586-590.
- [76] Gao C, Cai Y, Zhang K (2020) “Association of Hypertension and Antihypertensive Treatment with COVID-19 Mortality: A Retrospective Observational Study,” *European Heart Journal*, 41, 2058-2066.
- [77] Gracia-Ramos A E (2020) “Is the ACE2 Overexpression a Risk Factor for COVID-19 Infection?” *Archives of Medical Research*, 51, 345-346.
- [78] Gurwitz D (2020) “Angiotensin Receptor Blockers as Tentative SARS-CoV-2 Therapeutics,” *Drug Development Search*, 81, 537-540.
- [79] Kreutz R, Algharably E A E, Azizi M, et al. (2020) “Hypertension, the Renin-Angiotensin System, and the Risk of Lower Respiratory Tract Infections and Lung Injury: Implications for COVID-19,” *Cardiovascular Research*, 116, 1688-1699
- [80] Lee I T, Nakayama T, Wu C, et al. (2020) “ACE2 Localizes to the Respiratory Cilia and is not Increased by ACE Inhibitors or ARBs,” *Nature Communications*, 11, 5453.
- [81] Liu M, Wang T, Zhou Y, et al. (2020) “Potential Role of ACE2 in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Prevention and Management,” *Journal of Internal Medicine*, 8, 9-19.
- [82] Mourad J and Levy B I (2020) “Interaction between RAAS Inhibitors and ACE2 in the Context of COVID-19,” *Nature Reviews of Cardiology*, 17, 313.
- [83] Ryan J J, Melendres-Groves L, Zamanian R T et al. (2020) “Patients with Pulmonary Arterial Hypertension during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic,” *Pulmonary Circulation*, 10, 1-7.
- [84] Schiffrin E L, Flack J M, Ito S, et al. (2020) “Hypertension and COVID-19,” *American Journal of Hypertension* 33, 373-374.
- [85] Sriram K and Insel P A (2020) “Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in COVID-19: Evaluating the Evidence,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108, Number August 2020.
- [86] Tignanelli C J, Ingraham N E, Sparks M A, et al. (2020), “Antihypertensive drugs and risk of COVID-19?” *Lancet Respiratory Medicine*, 8, e31.
- [87] Wysocki J, Lores E, Ye M, et al. (2020) “Kidney and Lung ACE2 Expression after an ACE Inhibitor or an Ang II Receptor Blocker: Implications for COVID-19,” *Journal of American Society of Nephrology*, 31, 1941-1943, 2020
- [88] Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. (2020) “COVID-19 and the Cardiovascular System,” *Nature Reviews Cardiology*, 17, 259-260
- [89] Bonner C, Cvejic E, Ayre J et al. (2021) “The Psychological Impact of Hypertension During COVID-19 Restrictions: Retrospective Case-Control Study,”

*JMIRx Med*, 2, e25610.

[90] Bottino L G and Fuchsa F D (2021) “Response to the Letter to the Editor Entitled ‘Angiotensin-II Receptor Blockers or Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Hypertension amid COVID-19 Pandemic’ ,” *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 19, 189-190.

[91] Hosseinzadeh R, Goharrizi M A S B, Bahardoust M, et al. (2021) “Should All Patients with Hypertension be Worried about Developing Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)?” *Clinical Hypertension*, 27, 3.