

SERIAL BLOOD PRESSURE MEASUREMENTS AND CARDIOVASCULAR  
DISEASE IN A JAPANESE COHORT

日本人集団における一連の血圧測定値と心臓血管疾患

ROSS L. PRENTICE, Ph.D.  
YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. 清水由紀子  
CHOWHOW LIN, M.D. 林朝河  
ARTHUR V. PETERSON, Ph.D.  
HIROO KATO, M.D.,M.P.H. 加藤寛夫  
MARK W. MASON, B.Eng.  
TED P. SZATROWSKI, B.S.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所

A Cooperative Japan - United States Research Organization

日米共同研究機関

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

*Am J Epidemiol* 116:1-28, 1982

#### RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放射線影響研究所業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

---

*The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.*

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米國はエネルギー省との契約に基づく米國学士院の補助金とをもって運営されている。

SERIAL BLOOD PRESSURE MEASUREMENTS AND CARDIOVASCULAR  
DISEASE IN A JAPANESE COHORT

日本人集団における一連の血圧測定値と心臓血管疾患

ROSS L. PRENTICE, Ph.D.<sup>1</sup>; YUKIKO SHIMIZU, D.M.Sc. (清水由紀子)<sup>1</sup>;  
CHOWHOW LIN, M.D. (林朝河)<sup>2</sup>; ARTHUR V. PETERSON, Ph.D.<sup>1</sup>;  
HIROO KATO, M.D., M.P.H. (加藤寛夫)<sup>1</sup>; MARK W. MASON, B.Eng.<sup>1</sup>; TED P. SZATROWSKY, B.S.<sup>1</sup>*Departments of Epidemiology & Statistics<sup>1</sup> and Medicine<sup>2</sup>*疫学統計部<sup>1</sup>及び臨床部<sup>2</sup>

## SUMMARY

A cohort of 16,711 residents of Hiroshima and Nagasaki have participated in a program of biennial clinical examination and history taking that began in 1958. During 1958-74 a total of 621 confirmed cases of cerebrovascular disease and 218 confirmed cases of coronary heart disease (CHD) were incident. This study makes a detailed examination of the relationship between a series of biennial examination blood pressure (BP) measurements and cardiovascular disease risk. Two aspects are emphasized, 1) the quantitative relationship between risk and both systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and 2) the predictive value of BP levels some years in the past, given more recent BP determinations. Cerebral hemorrhage incidence is shown to depend very markedly on recent DBP level, while earlier DBP levels make an additional important contribution to risk prediction. Corresponding SBP levels have little additional predictive value. With cerebral infarction (CI), SBP is the more important predictor, though elevated DBP conveys some additional risk at high SBP levels. Recent BP levels are less strongly predictive for CI than are BP levels some years earlier. Elevated SBP is also an important predictor of CHD risk in this population, while elevated DBP does not appear to be predictive at specified SBP. SBP levels several years in the past are more closely associated with CHD risk than are recent SBP readings. The dependence of BP relative risk functions on sex and age is examined and some departures from the results just listed are noted at younger ages. Implications for disease mechanism and hypertensive therapy are discussed.

## 要約

1958年に始まった2年ごとの精密検診に、広島・長崎合わせて16,711人が受診した。1958-74年の間に、621人の診断確実な脳卒中症例、218人の診断確実な冠動脈性心疾患症例が認められた。この研究では、2年ごとの検診時に測定された連続する血圧値と心臓血管疾患の関係を詳細に検討した。特に以下の2点に重点を置いた。1) 心臓血管疾患と収縮期血圧、拡張期血圧の量的関係、2) 最近の血圧値のほかに、心臓血管疾患の予測因子としての数年前の血圧値の価値。脳出血発生率は、最近の拡張期血圧に極めて顕著に依存することが観察されたが、更に以前の拡張期血圧もリスクの予測に重要な貢献をなしている。しかしそれに対応する収縮期血圧は、追加的予測価値をほとんどもたない。脳梗塞では、収縮期血圧が高いとき、拡張期血圧の上昇と共にリスクは上がるが、収縮期血圧はより重要な予測因子となっている。最近の血圧値は、数年前の血圧値よりも脳梗塞との関連が弱い。高い収縮期血圧は、この集団において、冠動脈性心疾患においても重要な予測因子であるが、高い拡張期血圧は、特定の収縮期血圧レベルにおける予測因子としては観察されなかった。最近の収縮期血圧よりも数年前の収縮期血圧と冠動脈性心疾患との関連が強かった。性・年齢別に同様のことを観察したが、若年齢において、上記の調査結果から若干逸脱するものが認められた。疾患の発生機序と高血圧治療に対する上記の所見の意義について考察を加えた。

## INTRODUCTION

Many epidemiologic studies have shown elevated BP to be an extremely important predictor of CHD<sup>1-9</sup> and cerebrovascular disease (CVA, cerebrovascular accidents, stroke) events.<sup>9-16</sup> With either disease class, the risk has usually been found to depend monotonically and smoothly on the level of either SBP or DBP, and any designation into normotensive and hypertensive categories is necessarily arbitrary. A number of these studies have attempted to examine the simultaneous relationship of SBP and DBP to cardiovascular disease (CVD) risk, usually through the inclusion of linear terms in each in a binary logistic regression model. Almost uniformly, SBP has emerged as the more important risk factor of the two for both CHD and CVA. As a possible exception, two studies<sup>6,9</sup> suggest that DBP may be more closely related to ischemic heart disease in young persons.

Elucidation of the relationship between various BP measures and CVD risk is important, both toward an understanding of the disease processes and toward the clinical management of hypertension. For example, differential dependence of disease subtypes on SBP and DBP, or dependence of the relative importance of SBP and DBP on age, sex, or other individual characteristics, can give rise to incisive hypotheses on the nature of vascular damage and disease mechanism. On the clinical side, quantitative estimation of the CVD risk as a function of both SBP and DBP may provide a more comprehensive aid to patient management than does such a risk function for either BP measure alone. Similar remarks apply to other univariate BP measures derived from SBP and DBP.

The relationship between CVD risk and the temporal pattern of BP levels and changes in preceding years<sup>17,18</sup> is also an important topic in relation to disease mechanism and hypertensive therapy. From the patient management point of view, it is of interest to know whether elevated BP levels some years in the past convey additional risk, given recent BP levels. Regarding disease mechanism, it is of interest to learn, for example, whether BP must be elevated for a substantial period of time before disease incidence rates are noticeably increased.

## 緒言

血圧上昇が冠動脈性心疾患(CHD)<sup>1-9</sup>及び脳卒中(CVA)<sup>9-16</sup>の極めて重要な予測因子であることは、多くの疫学的調査によって報告されている。いずれの疾患においても、リスクは通常収縮期又は拡張期血圧の値に従って単調増加傾向を示すことが認められており、正常血圧又は高血圧の分類は必然的に恣意的なものとなる。これらの調査の一部では、通常二値のロジスティック回帰モデルの各々に一次項を含めることによって、心臓血管疾患(CVD)リスクに対する収縮期・拡張期血圧の関係を同時に調査することが試みられた。これらの調査では、ほぼ一様に収縮期血圧の方がCHD及びCVAの兩者にとって重要なリスク因子として認められている。例外として、拡張期血圧は若年者の虚血性心疾患とより密接な関係があり得ることを、二つの調査<sup>6,9</sup>が示唆している。

疾患過程の理解、並びに高血圧症の臨床的管理のためには、各血圧測定値とCVDリスクとの関係を究明することが肝要である。例えば、小分類した疾患の収縮期及び拡張期血圧に対する関連性の差異、あるいは年齢、性その他の個人的特性に対する収縮期及び拡張期血圧の関連性の相対的重要性は、血管障害及び疾患の発生機序について明解な仮説を提供し得る。臨床面では、収縮期及び拡張期血圧双方の関数としてのCVDリスクの量的推定を行うことは、患者の管理上、いずれか一方の血圧測定値のみによるリスク関数よりも広範に役立つかもしれない。収縮期及び拡張期血圧から得られたその他の一変量の血圧測定値についても同様のことが言える。

また、血圧値の経年的パターン及びその間における変化とCVDリスクとの関係<sup>17,18</sup>も、疾患の機序及び高血圧治療との関係を示す上で重要な問題である。患者管理の観点から、最近の血圧値が得られている場合、過去数年間における血圧値の上昇が付加的风险をもたらすかどうかを知ることは興味深いことである。疾患の機序については、例えば、疾患発生率が著しく増加する前に、相当な期間にわたって血圧が上昇していなければならないかどうかを知ることは興味深い問題である。

The high incidence of CVA in Japan<sup>13,19</sup> provides particular motivation for the study of disease risk factors and disease mechanisms in Japanese populations. Partially because of this high incidence, sufficient endpoint data exist with the Hiroshima and Nagasaki cohorts, considered herein, to allow comprehensive BP relative risk estimation to be carried out, not only for total CVA incidence, but also for the two major subcategories, cerebral hemorrhage (CH) and CI. A recent study based on these cohorts<sup>16</sup> indicated baseline BP to be more strongly predictive for CH than for CI. With both disease types, SBP appeared to be the stronger predictor of the two baseline BP measures. DBP appeared to have some additional predictive value for CH but not for CI. Another Japanese study<sup>20</sup> also reported SBP and DBP to be predictive for both diseases, though only univariate analyses were carried out. The incidence of CHD, on the other hand, is low in Japan in comparison to that among Japanese Americans.<sup>19,21,22</sup> This difference in rates has only been partially explained on the basis of differential levels of known risk factors.<sup>23</sup>

Readers interested in data analysis methodology will note that the work described herein represents one of the first reported uses of the Cox regression model<sup>24,25</sup> for the analysis of longitudinal risk factor data from a large epidemiologic cohort study. Though not fundamentally different from binary logistic regression methods that have frequently been used in such problems, the application does incorporate a number of desirable features that are described below.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Population

The ABCC/RERF has, since 1950, utilized a so-called Life Span Study cohort of over 100,000 persons with residence in Hiroshima or Nagasaki (as of 1 October 1950), in order to ascertain the effects of atomic bomb exposure on mortality. This cohort includes a comparison group who were residents of, but not in either city at the time of the bomb (ATB) in 1945. In July 1958, a program of biennial examination, termed the Adult Health Study (AHS), began on a subset of this cohort. A primary motivation for the AHS is examination of the relationship between radiation exposure and a variety of health effects. The size of the sample and the follow-up

日本における CVA 発生率が高いことは、<sup>13,19</sup> 日本人集団における疾患のリスク因子及び疾患の機序について調査を行う特別の理由付けとなる。この高い発生率の故に、本報の対象である広島・長崎集団に十分な資料が得られており、全 CVA 発生率のみならず、その二つの主要小分類、すなわち脳出血及び脳梗塞についても、広範な血圧相対リスク推定を行うことができる。これらの集団を対象にした最近の調査<sup>16</sup>では、基準(初診時)血圧値は、脳梗塞よりも脳出血の方により強く予測因子として作用することが認められた。両疾患の予測に対して、収縮期・拡張期の二つの初診時血圧測定値の中では収縮期血圧の方がより強く作用するようであった。拡張期血圧値は脳出血の予測に強く作用するが、脳梗塞に対してはそのような作用はないようである。別の日本の調査<sup>20</sup>でも、一変量のみによる解析ではあったけれども、収縮期及び拡張期血圧値双方に脳出血及び脳梗塞のいずれをも予測できたと報告している。一方、CHD 発生率は、日本では日系米国人に比べると低い。<sup>19,21,22</sup> 既知のリスク因子の値における差では、この率における差の一部しか説明できない。<sup>23</sup>

資料解析法に興味のある読者は、ここで述べる解析が、大規模な疫学的集団調査における縦断的なリスク資料に初めて Cox 回帰モデル<sup>24,25</sup>を使用した報告の一つであることに気付かれるであろう。このような問題にしばしば用いられている二値のロジスティック回帰法とは基本的には異ならないが、その応用に当たっては、下記の優れた特徴を幾つかもっている。

### 材料及び方法

#### 調査集団

ABCC-放射線研では1950年以来、原爆被爆が死亡率に及ぼす影響を確認するため、1950年10月1日現在広島及び長崎に居住する100,000人以上の対象者からなるいわゆる寿命調査集団を用いている。この集団は広島又は長崎の居住者ではあるが、1945年の原爆時にそのいずれの市にもいなかった対照群をも含んでいる。1958年7月から2年ごとに検診を受ける成人健康調査がこの集団中の一部のものについて開始された。成人健康調査を実施する主な理由は、放射線被曝と色々な健康上の影響との関係を調査することにある。集団の規模及び調査期間の長さ

duration make the corresponding data valuable for a variety of other epidemiologic purposes. Occasional epidemiologic surveys have enhanced this value.

Selection of the AHS sample is described elsewhere.<sup>26,27</sup> Nearly 5,000 proximally exposed (<2,000 m from the hypocenter) subjects with early radiation symptoms were matched by age and sex to an equal number who were either proximally exposed without symptoms, more distally exposed, or not-in-city ATB. The sample of about 20,000 is, in most respects, thought to be representative of these geographically defined populations. Periodic data analyses, including the present work, have failed to identify any consistent relationship between CVD incidence and radiation exposure. The present analyses, therefore, make no accommodation for radiation dose level in studying BP in relation to CVD.

This study is based on 16,711 persons who were examined at least once during the follow-up period 1958-74. This reduction in number from the original sample size occurs primarily because of death or outmigration from the two cities between the early 1950s, when the population was defined, and 1958 when the examination program began. Of persons eligible for examination (alive, still resident in their city of origin) about 85%-90% were examined in each cycle of this study period.

### General Procedures

Participants in the AHS program are scheduled for biennial examination that includes clinical history taking, physical examination, BP measurement, urinalysis, complete blood count, blood chemistry (including serum cholesterol), chest X-ray, electrocardiogram, stool examination, and special tests to confirm suspected diagnosis.<sup>27</sup> BP was obtained in a standard fashion with mercury manometers, and regular cuffs were applied to the subjects' left arms at heart level in the sitting position. The BP measurements used here were typically taken near the beginning of the examination. SBP and DBP were defined as pressures at the point of onset and cessation of Korotkoff's sounds, that is, Swan's first and fifth points.

After the medical records are completed and reviewed by a senior study physician, diagnosis

それに相応する資料を他の色々な疫学的調査にとっても貴重なものにしていく。また、随時実施している疫学的調査はその価値を更に高めている。

成人健康調査集団の抽出については別に述べている。<sup>26,27</sup> 近距離被爆者(爆心地から2,000m未満)で急性放射線症状を呈した者約5,000人と、近距離被爆者で症状のない者、遠距離被爆者、又は原爆時市内にいなかった者とを年齢及び性別に同数選んである。約20,000人から成るこの集団は、これらの地域に在住する集団をほぼ代表するものと考えられている。今回の調査を含め、定期検診資料の解析では、CVD発生率と放射線被曝との間に一貫した関係は何ら確認されていない。したがって、血圧とCVDとの関係を調査する本解析においては、放射線量を取り入れなかった。

今回の調査は、1958～74年の経過観察期間中に少なくとも1回は受診している16,711人の対象者を基にしたものである。対象集団がこのように減少したのは、主として、この集団が設定された1950年代初期から診察計画が開始された1958年までの間における死亡又は両市からの転出によるものである。診察該当者(生存していて、被爆した都市内にまだ居住していた者)のうち、約85%～90%はこの調査期間中の各診察周期に受診していた。

### 全般的要領

成人健康調査の対象者には、2年ごとに検診が予定され、病歴聴取、全身検査、血圧測定、検尿、完全血球数算定、血液化学的検査(血清コレステロール検査を含む)、胸部X線検査、心電図検査、検便、及び疑わしい所見がある場合、診断を確認するための特別検査<sup>27</sup>が行われる。血圧測定は水銀圧力計を用い、座位で心臓の高さで左腕にマンシュートを巻きつけて測定する標準的な方法で行った。本報で用いた血圧測定値は、常に検診の開始時に測定したものである。収縮期血圧及び拡張期血圧はコロトコフ音の開始点及び消失点、すなわち、スワンの第1点及び第5点における血圧とした。

医学記録への記入が完了し、筆頭研究担当医による検討が終われば、診断及びその他の資料は記号化

and other data are coded and computerized. Mortality information is obtained by making periodic koseki (family register) checks on the entire sample and by obtaining death certificates. The mortality data are thought to be essentially 100% complete. An autopsy rate of 30% was maintained during the study period.

#### Case Ascertainment and Criteria

Case ascertainment and review criteria for both CVA and CHD have been described previously in detail.<sup>16,28</sup> Briefly, all medical records were reviewed when there was an indication of stroke or CHD from any one of the following sources: AHS clinical diagnosis, electrocardiogram, death certificate, or autopsy findings, regardless of the principal diagnosis. Of the 16,711 attending at least one examination in 1958-74, approximately 3,500 study subjects were indexed by this procedure. The review of indexed medical records used fixed detailed criteria which were applicable to the entire study period.<sup>28</sup>

CVA is limited to degenerative disease manifested by clinical or autopsy evidence of cerebral hemorrhage, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, or cerebral embolus. Clinical diagnosis of stroke required a history of abrupt onset of localized neurological deficit (e.g., hemiparesis or aphasia) with confirming signs on physical examination; in those surviving the acute episode, the criteria required that signs and symptoms persist for at least one week and that subsequent gradual progression not occur. The unexpected onset of unconsciousness with BP elevation, but without fever, progressing to death was considered to be stroke unless there was evidence of another disease such as trauma or cancer. A death certificate diagnosis of CVA was not accepted unless there was confirming clinical evidence such as hemiplegia. In reviewing autopsy records, simple lacunae were not considered evidence of stroke.

CHD was defined as angina pectoris, myocardial infarction (MI), or death from CHD. Angina pectoris diagnosis required steady substernal discomfort, consistently brought on by exertion, persisting between 2 and 30 minutes, relieved by rest or nitroglycerin and not attributable to gastrointestinal, pulmonary, or musculoskeletal disease. MI diagnosis required the appearance of changes in follow-up electrocardiogram, as described by Robertson et al.<sup>22</sup> When the

され、コンピューターに入力される。集団全員の戸籍照合と死亡診断書の入手によって死亡に関する情報が収集される。この死亡情報はほとんど100%完全であると考えられている。調査期間中は30%の剖検率が維持された。

#### 症例確認と基準

CVA 及び CHD 双方に関する症例確認と検討基準については、以前に詳述した。<sup>16,28</sup> 簡単にいえば、主要診断のいかにかわらず、成人健康調査の臨床診断、心電図、死亡診断書、又は剖検所見のいずれかに脳卒中あるいは CHD の所見が示されたときは、その対象者の医学記録すべてを検討した。1958～74年の期間中に少なくとも1回は受診している者16,711人のうち、約3,500人の対象者がこれによって抽出された。抽出された対象者の医学記録の検討には、調査の全期間にわたって一定の詳細な基準を適用した。<sup>28</sup>

CVA は臨床所見又は剖検で、脳出血、脳梗塞、蜘蛛膜下出血、又は脳塞栓を示す変性性疾患に限定した。脳卒中の臨床診断には、限局性神経欠損(例えば片麻痺、又は失語症)の急性発作、並びにそれを裏付ける全身検査上の徴候が必要であった。この基準では、急性発作で死亡しなかった者は、徴候及び症状が少なくとも1週間持続し、その後漸次進行のない者と規定した。不意に意識不明となり、血圧上昇はあるが熱がなく、外傷や癌のような他の疾患が認められないで死亡する場合は脳卒中と考えた。死亡診断書による CVA の診断は、片麻痺のような裏付けとなる臨床所見がない場合は採択しなかった。剖検記録の検討に当たり、単純なラクネは脳卒中の所見とは考えなかった。

CHD は狭心症、心筋梗塞、又は CHD による死亡と定義した。狭心症の診断には、常に労働により誘発される一定の胸骨下不快感が2分から30分間持続し、休息又はニトログリセリンにより緩解するものであることが必要であった。心筋梗塞の診断には、Robertson ら<sup>22</sup> が報告したように、発作後の心電図に変化が認められることを必要とした。臨床的心筋

history of prolonged chest pain was typical of clinical MI, electrocardiographic changes not meeting these strict criteria were accepted. Death from CHD was defined as death within 24 hours of the onset of chest pain in an ambulatory individual, or, in the absence of chest pain, death within three hours of the onset of the terminal illness. Once again death certificate diagnosis alone was not accepted. Cases were excluded if there was evidence of another serious disease such as pneumonia or ruptured aortic aneurysm. MI diagnosis by autopsy required the finding of an area of necrosis or discrete fibrosis measuring at least 1 cm in greatest dimension, or an unmeasured area of necrosis or fibrosis associated with 75% or more narrowing of the diameter of an extramural coronary artery.

Cases meeting the above criteria will be referred to as confirmed cases. A few analyses are also given for all indexed cases. A total of 220 persons had some evidence of CVA at their first attended examination and are excluded from the analyses discussed below. Of the remaining 16,491 subjects, 1,162 subsequently developed some evidence of stroke during the study period, of whom 621 met the criteria described above. Of these 621 cases, 108 were classified as CH and 469 as CI.

A total of 421 persons had some evidence of CHD at their first attended examination and are excluded from the analyses of the disease given below. Of the remaining 16,290 persons, 1,003 subsequently developed some evidence of CHD, of whom 218 were confirmed cases by the above criteria. Of these, about one-third had angina pectoris as their initial CHD event during the study period. Some of the angina pectoris cases subsequently developed MI; in fact, by the end of the study period, 175 of the 218 CHD cases had experienced a confirmed MI.

#### Risk Period Definition

The present analyses relate CVD incidence in a particular examination cycle to BP levels in one or more of the immediately preceding cycles. A subject was taken to be at risk in a specific cycle if the preceding examinations that enter the analysis were attended and the necessary BP measurements were taken. The risk period terminates at the earliest CVA (or CHD) diagnosis, death, or the end of 1974. The study

梗塞に典型的な胸部疼痛が持続した場合は、心電図にこれら厳密な基準を満たす変化がなくても心筋梗塞と認めた。CHDによる死亡は、歩行可能な患者では胸痛発症後24時間以内に死亡した場合、又は胸痛がなく、死因となった疾患の発病後3時間以内の死亡と定義した。この場合も、死亡診断書の診断のみの場合は採択しなかった。肺炎又は大動脈瘤破裂などの重篤な疾患がほかにあった場合は、除外した。剖検により心筋梗塞と診断するには、最大直径が少なくとも1 cmの壊死又は明確な線維巣があるか、壊死又は線維化の範囲は測定されていないが壁外冠動脈の直径に75%以上の狭窄があることを必要とした。

上記の基準を満たす例を確認例と言う。医学記録を検討した症例のすべてについても若干の解析を行った。初診時で既にCVAの徴候を示した者は合計220人おり、これらは下記の解析から除外した。残り16,491人のうち、1,162人はその後調査期間中に脳卒中の徴候を発現し、そのうち621人は上記の基準を満たした。これら621人のうち108人は脳出血例、469人は脳梗塞例として分類した。

初診で既にCHDの徴候を示した者は合計421人であったが、これらは下記の疾患解析から除外した。残り16,290人のうち、1,003人はその後CHDの徴候を発現し、そのうち218人は上記基準による確認例であった。これらのうち、調査期間中に最初のCHD徴候として狭心症を発現したのは約1/3であった。この狭心症例の幾人かは、その後心筋梗塞を発現した。事実、この調査期間の終わりまでに、CHD 218例中175例は診断確実な心筋梗塞を経験している。

#### 観察期間の定義

今回の解析は、特定の診察周期におけるCVD発生率と直前の1周期又は複数周期における血圧値とを関連付けるものである。解析に含まれる周期以前に検診を受け、必要な血圧測定が行われていた場合は、その対象者はその特定の周期に対して観察対象者となる。観察期間はCVA(又はCHD)の診断、死亡、又は1974年末のうち最初に生じたものをもって終了する。



period was not extended beyond 1974 since the necessary adjudication of the diagnostic information was incomplete for more recent data.

As an example of these risk period definitions, consider an analysis to relate CVA incidence to BP levels in the immediately preceding cycle. A person attending, for example, the first, second, and fourth examinations only will be at risk in the second, third, and fifth cycles if CVA diagnosis or death does not intervene. This person will not be at risk during the fourth cycle since the required preceding cycle BP level is unavailable. The subject will not be considered at risk after the fifth cycle since, once again, the preceding cycle BP level is unavailable and, also, the subject is no longer up-to-date in biennial examination attendance. This means, in particular, that persons experiencing CVA mortality will contribute case information to this analysis provided death occurs prior to the end of the cycle following the last attended examination.

These definitions presume the biennial examination to be the principal source for the ascertainment of nonfatal CVD events. Persons not up-to-date on their biennial examination attendance are therefore not assumed to be up-to-date in regard to CVD event ascertainment. The definitions implicitly assume CVD incidence data to be brought up-to-date when a biennial examination is attended, even though some preceding examinations may have been missed.

### Statistical Methods

Study subjects were stratified on the basis of sex and age (in 1960) in 5-year classes. Let  $\lambda_s(t)$  denote the disease incidence rate for a particular diagnostic category in stratum  $s$  during cycle  $t$ . Let  $z(t) = \{z_1(t), \dots, z_p(t)\}$  denote BP and other characteristics for a subject in cycle  $t$ , while  $Z(t) = \{z(1), \dots, z(t-1)\}$  denotes the collective covariate information on the individual from all cycles prior to  $t$ . The disease incidence rate in cycle  $t$  for a person in stratum  $s$  with covariate information  $Z(t)$  will then be denoted  $\lambda_s\{t; Z(t)\}$ . The analyses of this paper utilize a statistical model<sup>24,25</sup> given by

$$\lambda_s\{t; Z(t)\} = \lambda_{0s}(t) \exp\{x(t)\beta\} \quad [1]$$

最近の資料については、必要とする診断資料の判定が未完であったので、観察期間を1974年以降にまで延長しなかった。

これらの観察期間の定義の一例として、CVA 発生率と直前の周期の血圧値との関係に関する解析を考えてみよう。例えば第1, 第2, 及び第4診察周期のみに受診した者は、CVA と診断されたり、死亡しなかったならば第2, 第3, 及び第5診察周期には観察の対象となる。この対象者には、第4周期の前の周期の血圧値が得られていないので、第4周期は観察の対象にはならない。この対象者は、上記のように第5周期以前の周期の血圧値が得られておらず、また、その後の2年ごとの検診も受けていないので、第5周期以降は観察の対象にはならない。このことは、特に最終検診後で、しかもその周期が終了する前に死亡した場合には、それはCVA 死亡率としての本解析の症例資料中に含まれることを意味する。

これらの定義では、2年ごとの検診が非致死性CVD発作を確認するための主要な資料源であるとの推測に立脚している。したがって、最近までの2年ごとの検診を受けていない者は、CVD発症についても最新の確認が行われているとは考えられない。これらの定義では、たとえ以前の検診の一部のものを受けていなくても、2年ごとの検診を受けた時点ではCVD発生率資料は最新のものとなることが示唆される。

### 統計的方法

調査対象者は性及び年齢(1960年現在の)に基づいて各5歳年齢階級別に層化した。 $\lambda_s(t)$ は周期 $t$ 中の層 $s$ における特定の疾患発生率を示すものとする。また、 $z(t) = \{z_1(t), \dots, z_p(t)\}$ は、周期 $t$ における対象者の血圧及びその他の特性を示し、 $Z(t) = \{z(1), \dots, z(t-1)\}$ は $t$ 以前のすべての周期から得た対象者に関する集合共変数の資料を示すものとする。その場合、共変数資料 $Z(t)$ を有する層 $s$ の対象者に関する周期 $t$ における疾患発生率を $\lambda_s\{t; Z(t)\}$ として示す。本報の解析では、下記の統計的モデル<sup>24,25</sup>を用いる。

where, in any stratum  $s=1, 2, \dots, \lambda_{0s}(t) \geq 0$  is an arbitrary disease incidence function,  $x(t) = \{x_1(t), \dots, x_q(t)\}$  is a row vector consisting of functions of  $Z(t)$  such as SBP and DBP levels in cycle  $t-1, t-2, \dots$ , and  $\beta' = (\beta_1, \dots, \beta_q)$  is a corresponding  $q$ -vector of coefficients to be estimated. Note, particularly, that the relative risk associated with a covariate value  $Z(t)$ , as compared to that at some standard covariate value  $Z_0(t)$  is

$$\lambda_s \{t; Z(t)\} / \lambda_s \{t; Z_0(t)\} = \exp \{x(t) - x_0(t)\} \beta \quad [2]$$

In fact, since the basic incidence functions  $\lambda_{0s}(\cdot)$ ,  $s=1, 2, \dots$  are completely unrestricted, equation [1] is equivalent to specifying the parametric form, equation [2], for the relative risk. The relative risk as a function of BP level can be allowed to depend on such characteristics as sex, attained age, and cycle number by suitable definition of  $x(t)$ .

The partial likelihood function<sup>29</sup> was used as a basis for estimation of  $\beta$  along with standard asymptotic likelihood procedures. Strictly speaking, the partial likelihood argument applied to equation [1] would require  $\lambda_s \{t; Z(t)\}$  to be the instantaneous disease incidence rate at follow-up time  $t$ . The partial likelihood approximation<sup>30</sup> to accommodate grouped failure time data is quite appropriate here, however, since the fraction of persons at risk that develops disease is small (typically less than 1%) in a particular cycle for each of the disease types considered. Further detail on this statistical method can be found elsewhere.<sup>25</sup>

The regression method just outlined is, in this application, quite similar to the specification of a binary logistic regression model for the probability of disease development for each person at risk in each examination cycle. In fact, if equation [2] were specified as the odds ratio function and if the logistic location parameter were allowed to be arbitrary in each cell specified by a specific sex, cycle, and 5-year age cohort, the model would be essentially equivalent to equation [1]. Ordinary asymptotic likelihood methods applied to such a logistic model would be questionable because of the large number of nuisance parameters, and numerical convergence problems could be expected. The partial likelihood approach

この場合、 $\lambda_{0s}(t) \geq 0$  は、任意の層  $s=1, 2, \dots$  における任意の疾患発生率関数であり、 $x(t) = \{x_1(t), \dots, x_q(t)\}$  は、周期  $t-1, t-2, \dots$  における収縮期及び拡張期血圧値のような  $Z(t)$  の関数からなる行ベクトルであり、 $\beta' = (\beta_1, \dots, \beta_q)$  は推定しなければならない対応する  $q$  ベクトルの係数である。特に注目すべきことは、ある基準共変数値  $Z_0(t)$  における相対リスクに比べて共変数値  $Z(t)$  と関連ある相対リスクは、次のとおりである。

基礎的な発生率関数  $\lambda_{0s}(\cdot)$ ,  $s=1, 2, \dots$  は全く制限されていないので、方程式 [1] は相対リスクにパラメーターの方程式 [2] を定めるのと同じである。血圧値の関数としての相対リスクは、 $x(t)$  の適当な定義付けにより、性、対象者年齢及び診察周期数などの特徴に依存させることができる。

$\beta$  の推定には、部分尤度関数を標準漸近尤度法と同様に扱って使用した。厳密に言えば、方程式 [1] に適用される部分尤度法には、 $\lambda_s \{t; Z(t)\}$  を経過観察期間  $t$  における発生疾患の瞬時発生率とする必要がある。しかし、特定の周期において検討の対象となる各疾患型に罹患する観察例は小さいので（一般に 1%未満）、まとめた failure time 資料を処理する部分尤度の近似<sup>30</sup> は、ここでは全く妥当である。この統計的方法に関する詳細は他<sup>25</sup> に述べられている。

本報で概説したこの回帰方法は、その適応において各診察周期における各観察例の疾患発現の確率に関する二値のロジスティック回帰モデルの明細な記述にかなり類似している。実際、方程式 [2] が見込み比関数と定められ、また特定の性、周期及び 5 歳年齢集団別に分類された各セル（区分）内でロジスティックロケーションパラメーターを任意なものにさせておいた場合、このモデルは方程式 [1] とほとんど等しいものになる。多くの nuisance パラメーター及び数値の収束問題が予想されるので、このようなロジスティックモデルに通常の漸近尤度法を適用することには疑問がある。上記の部分尤度法は、対応する観察例の

mentioned above obviates these problems by conditioning in each stratum and cycle on covariate functions for the corresponding set of persons at risk. The partial likelihood then permits a more thorough than usual accommodation of such confounding factors as age, sex, and calendar year and it does so with little sacrifice in estimation efficiency. This data analysis method can also be viewed as a case-control analysis in which cases and controls are matched on sex, age (5-year intervals), and chronological time (2-year intervals) and in which every available control in the cohort is utilized in each matched set. Other desirable features of this Cox regression method include the convenient accommodation of late entries and early losses to follow-up during the study period, convenient accommodation of missing covariate data, and convenient accommodation of competing risks and multivariate failure time data. Concerning missing covariate data, one must assume, as usual, that persons with available covariate data, in cycle  $t$  and stratum  $s$ , are representative of cohort members having the same covariate value  $Z(t)$ .

## RESULTS

### Sample Descriptors

Table 1 shows the sex and age composition of the sample along with the corresponding number of confirmed CH, CI, and CHD cases. With each disease class, persons dying or with disease onset in the first examination cycle are excluded from the table since they do not contribute to the study of risk as a function of BP levels in preceding cycles. Table 2 gives, for each examination cycle, the number of persons at risk and the number of contributing cases for analyses that relate risk to BP levels in one, two, three, or four preceding cycles. The small number of cases in cycle 9 occurs because the study period extends only six months into this cycle.

### CVD Risk as a Function of BP in the Preceding Cycle

Consider first the topic of short-term risk prediction on the basis of recent BP determinations. In particular, consider how the risk in the 2-year cycle  $t$  depends on BP levels, SBP ( $t-1$ ) and DBP ( $t-1$ ), in the immediately preceding cycle. This topic is clinically important and may more effectively suggest hypotheses concerning vascular problems that precipitate CVD events than would longer term predictions.

共変関数について各層及び各周期で調節を行うことにより、これらの問題を取り除く。したがって、この部分尤度によって年齢、性、及び暦年など交絡因子が普通以上にうまく調整でき、しかも推定効率にほとんど犠牲を払うことなく行える。この方法は、症例と対照例を性、年齢(5歳間隔)、及び暦年期間(2年間隔)について組み合わせ、集団中の利用可能な対照例はすべて各組み合わせに利用する症例-対照例解析ともみなされる。このCox回帰法における別の優れた側面は、調査期間中における記入の遅れや対象者の経過観察中の早期脱落、欠落した共変数資料、並びに競合するリスク及び多変量 failure time 資料等々の簡便な処理を含むことである。欠落した共変数資料については、従来どおり、周期  $t$  及び層  $s$  に共変数資料が得られている例は、同じ共変数値  $Z(t)$  を有する集団内の各対象者を代表するものであると想定しなければならない。

## 結 果

### 調査集団の説明

表1は、調査集団の性別及び年齢構成と、それに対応する脳出血、脳梗塞及びCHDの確認例の数を示す。各疾患分類によって、最初の診察周期に死亡又は既に発病していた者は、それ以前の各周期における血圧値の関数としてのリスクの調査に寄与しないので、この表から除外した。表2は、各診察周期における観察例数、並びに1, 2, 3, 又は4周期前の血圧値とリスクとの関係を調べる解析に役立つ例数を示す。第9周期の例数が少ないのは、この調査では第9周期のうち6か月だけが含まれているためである。

### 前周期における血圧の関数としてのCVDリスク

まず、最近の血圧値に基づく短期リスク予測の問題を考える。特に、いかに2年周期  $t$  におけるリスクが直前の周期における血圧値、すなわち収縮期血圧( $t-1$ )及び拡張期血圧( $t-1$ )に依存するかを考えてみる。この問題は臨床的に重要であり、CVD発作をもたらす血管問題についての仮説を長期の予測よりも効果的に示唆するかもしれない。

TABLE 1 PERSONS AT RISK AND CVD INCIDENCE BY AGE AND SEX  
表1 観察例数及び心臓血管疾患発生率，年齢及び性別

	Age in 1960						Total
	<35	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	
<b>Male</b>							
At Risk for CVA	2436	782	1172	1242	513	112	6257
CH Cases	3	4	11	21	6	4	49
CI Cases	1	11	48	106	85	19	270
At Risk for CHD	2422	775	1139	1209	501	107	6153
CHD Cases	1	12	25	56	28	7	129
<b>Female</b>							
At Risk for CVA	3536	2307	1757	1728	633	174	10135
CH Cases	2	6	14	16	9	8	55
CI Cases	5	9	12	84	54	22	186
At Risk for CHD	3532	2291	1722	1699	629	171	10044
CHD Cases	1	3	16	31	27	7	85

For either CVA or CHD prevalent cases and persons with death or disease onset during the first examination cycle are excluded.

初診時において脳卒中又は冠動脈性心疾患のいずれかで死亡又は発病していた者は除外した。

TABLE 2 PERSONS AT RISK AND CVD INCIDENCE IN EACH EXAMINATION CYCLE  
表2 各診察周期における観察例数及び心臓血管疾患発生率

	Examination Cycle								Total cases
	2	3	4	5	6	7	8	9	
<b>Analyses based on preceding cycle BP</b>									
At risk for CVA	11720	13476	12976	12684	12037	11155	10608	10067	
CH cases	14	16	24	13	11	4	10	0	92
CI cases	53	92	64	65	43	52	35	2	406
At risk for CHD	11552	13296	12837	12558	11913	11031	10519	9972	
CHD cases	25	50	27	24	25	15	20	1	187
<b>Analyses based on BP from two preceding cycles</b>									
At risk for CVA		9761	11569	11551	11231	10368	9719	9306	
CH cases		12	23	12	11	4	9	0	71
CI cases		74	59	60	36	46	31	2	308
At risk for CHD		9598	11427	11432	11113	10245	9613	9210	
CHD cases		39	25	24	24	14	20	1	147
<b>Analyses based on BP from three preceding cycles</b>									
At risk for CVA			8671	10446	10412	9841	9176	8676	
CH cases			16	9	11	4	8	0	48
CI cases			44	56	31	44	31	1	207
At risk for CHD			8544	10325	10298	9724	9070	8574	
CHD cases			19	22	23	13	19	1	97
<b>Analyses based on BP from four preceding cycles</b>									
At risk for CVA				7911	9477	9214	8763	8252	
CH cases				6	8	4	7	0	25
CI cases				46	30	42	28	1	147
At risk for CHD				7806	9363	9098	8664	8154	
CHD cases				19	21	13	17	1	71

Among persons at risk for CVA (Table 2), the average value of SBP ( $t-1$ ) ranged from 124 in cycle 3 to 129 in cycle 9. The corresponding range for DBP ( $t-1$ ) was from 75 in cycle 1 to 80 in cycle 9. In contrast the average SBP ( $t-1$ ) and DBP ( $t-1$ ) values for the 92 CH cases were 164 and 96, respectively. With CI, the average SBP ( $t-1$ ) and DBP ( $t-1$ ) values were 160 and 89, respectively. The ranges of values for persons at risk for CHD were virtually identical to those given for stroke. The average SBP ( $t-1$ ) and DBP ( $t-1$ ) values for the 187 contributing CHD cases were 149 and 85, respectively. For either stroke or CHD, the sample standard deviations based on all BP values that contribute to these analyses were 25.2 for SBP ( $t-1$ ) and 13.8 for DBP ( $t-1$ ). These simple calculations suggest BP to be a stronger predictor for CH than for CI, and a stronger predictor for CI than for CHD. They also suggest SBP ( $t-1$ ) to be the more predictive of the two BP measures for CI and CHD. These suggestions are readily confirmed in the regression analyses that follow.

Linear and quadratic terms in previous cycle SBP and DBP were included in the multiplicative relative risk function given in equation [2] for each of the endpoints, total confirmed CVA, total CVA, confirmed CH, confirmed CI, total confirmed CHD, and total CHD. Table 3 gives the maximum (partial) likelihood estimators for regression coefficients when the log-relative risk is either a general linear or a general quadratic function of previous cycle SBP and DBP levels. Significance levels for testing each coefficient equal to zero are also given. Note that risk factor standardization has not been carried out here since we wish to display the estimated relative risks directly in terms of the measured BP levels. The asymptotic significance levels permit comparison of the certainty of relationship between specific factors and disease, while simultaneously adjusting for the other factors in the regression equation.

Table 3 shows a highly significant relationship between the incidence rate of confirmed CVA and both SBP and DBP in the previous cycle. On the basis of this linear log-relative risk model one would, for example, estimate a (SBP, DBP) value of (180, 110) to be associated with an incidence rate that is  $\exp\{0.0157(180-110) + 0.0141(110-70)\} = 5.3$  times that at (SBP, DBP) = (110, 70). These coefficient estimates and their relative risks can also be used to study

CVAに関する観察例(表2)においては、収縮期血圧( $t-1$ )の平均値は、第3周期の124から第9周期の129までの範囲であった。それに対応する拡張期血圧( $t-1$ )の範囲は、第1周期の75から第9周期の80までであった。これに対して、脳出血92例の収縮期血圧( $t-1$ )及び拡張期血圧( $t-1$ )値の平均はそれぞれ164及び96であった。脳梗塞では収縮期血圧( $t-1$ )及び拡張期血圧( $t-1$ )の平均値はそれぞれ160及び89であった。CHDに関する観察例の値の範囲は、脳卒中に関するものとほとんど同じであった。対象とするCHD 187例の収縮期血圧( $t-1$ )及び拡張期血圧( $t-1$ )の平均値は、それぞれ149及び85であった。脳卒中又はCHDのいずれについても、これらの解析に用いたすべての血圧値に基づく調査集団の標準偏差は、収縮期血圧( $t-1$ )では25.2、拡張期血圧( $t-1$ )では13.8であった。これらの単純計算では、血圧は脳梗塞よりも脳出血に対して、またCHDよりも脳梗塞に対して強い予測因子となることを示唆する。また両血圧値中、収縮期血圧( $t-1$ )の方が、脳梗塞及びCHDをより強く予測することも示唆する。これらの示唆は、次の回帰解析でも容易に確認できる。

前診察周期の収縮期及び拡張期血圧における一次項及び二次項を疾病、すなわちCVAの全確認例、CVA全例、脳出血の確認例、脳梗塞の確認例、CHDの全確認例、及びCHD全例に関する式[2]における相乗相対リスク関数に含めた。表3は、対数-相対リスクが以前の周期の収縮期及び拡張期血圧値の一般的な一次又は二次関数である場合の、回帰係数の最大(部分)尤度推定値を示す。また、各係数がゼロに等しいか否かを調べるための有意水準も示した。血圧測定値によって直接に推定相対リスクを示したいので、ここではリスク因子の標準化は行っていないことに注意すべきである。漸近有意水準によって、回帰式中のその他の因子を同時に調整しながら、特定の因子と疾患との関係の確実性を比較することができる。

表3は、CVA確認例の発生率と前周期の収縮期及び拡張期血圧との間にみられる極めて有意な関係を示す。この一次対数-相対リスクのモデルによって、例えば、(収縮期・拡張期血圧) = (180, 110)の場合の発生率は(収縮期・拡張期血圧) = (110, 70)の場合の5.3倍、すなわち  $\exp\{0.0157(180-110) + 0.0141(110-70)\}$  と推定する。これらの係数推定値及びその相対リスクは、中間血圧(MBP = 2/3拡張

TABLE 3 COX REGRESSION ANALYSIS OF CVD INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE  
SBP AND DBP LEVELS

表3 心臓血管疾患発生率のCox回帰解析と前の周期診察における収縮期及び  
拡張期血圧値との関係

Covariate	Confirmed CVA*		All CVA		CH	
	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$
SBP ( $t-1$ )	1.57 ( $<0.0001$ )	7.39 ( $<0.0001$ )	1.28 ( $<0.0001$ )	4.99 ( $<0.0001$ )	0.58 (0.30)	5.23 (0.14)
DBP ( $t-1$ )	1.41 (0.001)	-4.69 (0.07)	1.32 ( $<0.0001$ )	-4.96 (0.005)	5.48 ( $<0.0001$ )	3.23 (0.60)
SBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>		-0.0282 (0.0002)		-0.0151 (0.003)		-0.0365 (0.09)
DBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>		-0.0059 (0.79)		0.0197 (0.17)		-0.0593 (0.34)
SBP ( $t-1$ ) $\times$ DBP ( $t-1$ )		0.0407 (0.08)		0.0015 (0.32)		0.0810 (0.23)
Maximized log-likelihood	-2961.581	-2949.712	-5306.949	-5297.469	-482.973	-480.582

Covariate	CI		Confirmed CHD		All CHD	
	$\hat{\beta}^\dagger(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$
SBP ( $t-1$ )	1.77 ( $<0.0001$ )	7.22 ( $<0.0001$ )	1.15 (0.003)	7.02 (0.02)	0.60 (0.002)	2.95 (0.01)
DBP ( $t-1$ )	0.46 (0.36)	-3.43 (0.32)	-0.46 (0.56)	6.52 (0.32)	0.86 (0.03)	0.97 (0.67)
SBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>		-0.0322 (0.0004)		-0.0234 (0.08)		0.0026 (0.61)
DBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>		-0.0362 (0.23)		-0.0597 (0.27)		0.0311 (0.09)
SBP ( $t-1$ ) $\times$ DBP ( $t-1$ )		0.0603 (0.03)		0.0190 (0.67)		-0.0363 (0.02)
Maximized log-likelihood	-2239.347	-2229.063	-1071.092	-1064.701	-5192.227	-5187.746

The analysis is stratified on sex and age (5-year classes). Significance levels for testing  $\beta=0$  are given in parentheses. 性及び年齢(5歳階級別)について層化解析を行った。括弧内は $\beta=0$ 検定における有意性を示す。

\* CVA, cerebrovascular disease; CH, cerebral hemorrhage; CI, cerebral infarction; CHD, coronary heart disease.

C.V.A. 脳卒中; CH, 脳出血; CI, 脳梗塞; CHD, 冠動脈性心疾患。

† Each column represents a distinct analysis;  $\hat{\beta}$  values are the maximum likelihood estimates of regression coefficients in each analysis.

各欄に別個の解析を示す;  $\hat{\beta}$ 値は各解析における回帰係数の最尤推定量。

the predictive role for such linear combinations of SBP and DBP as mean arterial blood pressure (MBP=2/3DBP+1/3SBP) or pulse blood pressure (PBP=SBP-DBP). For example, the estimated log-relative risk function having linear terms in MBP and DBP is  $3\hat{\beta}_1\text{MBP}+(\hat{\beta}_2-2\hat{\beta}_1)\text{DBP}=0.0471\text{MBP}-0.0173\text{DBP}$ . The variance of  $\hat{\beta}_1$ , the variance of  $\hat{\beta}_2$ , and the covariance of  $\hat{\beta}_1$  and  $\hat{\beta}_2$  are estimated to be  $0.0453 \times 10^{-4}$ ,  $0.1930 \times 10^{-4}$ , and  $-0.0716 \times 10^{-4}$ , respectively. It follows, for example, that a test for no relationship between CVA incidence and DBP, given the inclusion of a linear term in MBP, will give rise to an asymptotic standard normal statistic of value  $-0.0173/[10^{-2} \cdot \{4(0.0453)+0.1930-4(-0.0716)\}^{1/2}] = -2.13$  ( $p=0.03$ ). This indicates that there is evidence for a (negative) contribution by DBP to risk prediction beyond its effect on MBP. The estimated log-relative risk function can similarly be written  $(\hat{\beta}_1 - \frac{1}{2}\hat{\beta}_2)\text{SBP} + \frac{3}{2}\hat{\beta}_2\text{MBP} = 0.0087\text{SBP} + 0.0212\text{MBP}$ . The coefficient of SBP again has significance level  $p=0.03$ . The second column of Table 3 adds quadratic terms in SBP and DBP and a product term between the two to the log-relative risk equation. A comparison of maximized log-likelihood shows that a significant improvement in fit corresponds to these inclusions [ $\chi_3^2 = 2(2961.581 - 2949.712) = 23.74$ ,  $p < 0.0001$ ]. There is evidence for a quadratic dependence of the log-relative risk on SBP with a negative quadratic coefficient. Similarly there is an indication ( $p=0.08$ ) that SBP and DBP may interact in this multiplicative relative risk model with greater risk corresponding to large values of both SBP and DBP than would be implied by a log-relative risk model that has only linear and squared terms in SBP and DBP. On the basis of this general quadratic log-relative risk function, one can compute, for example, (SBP, DBP) levels of (180, 110) to be associated with a risk of 7.9 times that at (SBP, DBP) = (110, 70). This relative risk function could also readily be used to induce a general quadratic log-relative risk function in MBP and DBP, for example.

The next two columns of Table 3 give corresponding results for all CVA, regardless of whether the diagnosis was confirmed. The general implication of these analyses is the same as those based on the confirmed CVA cases, though the relative risk function depends a little less markedly on BP levels.

期血圧 (DBP) + 1/3 収縮期血圧 (SBP) } 又は脈圧 (PBP) = SBP - DBP のような収縮期と拡張期血圧の一次結果に関する予測的役割の調査にも用いられる。例えば、中間血圧 (MBP) 及び DBP の一次項を有する推定対数-相対リスク関数は、 $3\hat{\beta}_1\text{MBP}+(\hat{\beta}_2-2\hat{\beta}_1)\text{DBP}=0.0471\text{MBP}-0.0173\text{DBP}$  である。 $\hat{\beta}_1$  の分散、 $\hat{\beta}_2$  の分散、並びに  $\hat{\beta}_1$  及び  $\hat{\beta}_2$  の共分散は、それぞれ  $0.0453 \times 10^{-4}$ 、 $0.1930 \times 10^{-4}$  及び  $-0.0716 \times 10^{-4}$  と推定される。例えば、CVA 発生率と拡張期血圧との間に関係のないことを示すための検査では、MBP の一次項を含めた場合は、漸近標準正規統計値、すなわち、 $-0.0173/[10^{-2} \{4(0.0453)+0.1930-4(-0.0716)\}^{1/2}] = -2.13$  ( $p=0.03$ ) が得られる。このことは、中間血圧に対する影響を除いても、拡張期血圧がリスク予測に寄与する(負の方向)ことを示す。同様に、推定対数-相対リスク関数も  $(\hat{\beta}_1 - \frac{1}{2}\hat{\beta}_2)\text{SBP} + \frac{3}{2}\hat{\beta}_2\text{MBP} = 0.0087\text{SBP} + 0.0212\text{MBP}$

と表わされる。収縮期血圧の係数も  $p=0.03$  の有意性を有する。表 3 の第 2 欄では、対数-相対リスク方程式に、収縮期及び拡張期血圧の二次項並びに両者間の乗積項が加えられる。最大対数尤度の比較で、これらを含めたモデルは、適合の有意な改善がみられた。すなわち、 $[\chi_3^2 = 2(2961.581 - 2949.712) = 23.74$ ,  $p < 0.0001$ ]。負の二次係数を有する収縮期血圧に対する対数-相対リスクに二次的な依存があるという証拠がある。同様に、収縮期及び拡張期血圧は、両者に一次項及び二次項のみを有する対数-相対リスクモデルに示唆されるものよりも、両者の高い値に相当するリスクが大きいこの相乗相対リスクのモデルにおいて、相互作用があり得ることを示唆している ( $p=0.08$ )。この一般的な二次対数-相対リスク関数に基づき、例えば、収縮期及び拡張期血圧がそれぞれ 180 及び 110 である場合は、収縮期及び拡張期血圧が 110 と 70 の場合におけるリスクの 7.9 倍であると計算できる。この相対リスク関数も、例えば中間血圧及び拡張期血圧における一般的な二次対数-相対リスク関数を誘導するのに容易に用いることができる。

表 3 における次の二つの欄は、診断が確認されているかどうかに関係なく、全 CVA 症例について対応する結果を示す。相対リスク関数はそれほど著しく血圧値に左右されないが、これらの解析の総体的な示唆は確認 CVA 症例に基づくものと同じである。

Some very clear-cut and informative results occur when the confirmed CVA analyses are carried out separately for the subtypes CH and CI. Linear terms in the CH log-relative risk function show a powerful relationship with previous cycle DBP, while the corresponding SBP value does not convey significant additional predictive value ( $p=0.30$ ). The addition of second order terms to the log-relative risk function does not give rise to a significantly improved fit [ $\chi^2_3 = 2(482.973 - 480.582) = 4.78$ ,  $p=0.09$ ]. An analysis with only a linear term in DBP gives a maximum likelihood estimate of 0.0638 ( $p<0.0001$ ) with corresponding maximized log-likelihood of  $-483.509$ . These analyses indicate that CH risk can be represented by only a linear term in DBP in the log-relative risk function. For example, the estimated CH incidence rates at DBP values of 80, 90, 100, and 110 are, respectively, 1.89, 3.58, 6.78, and 12.83 times that at DBP=70. It is perhaps surprising that one can even detect a significant role for DBP ( $p=0.04$ ) beyond its contribution to MBP. MBP on the other hand does not make a significant contribution ( $p=0.30$ ) beyond that attributable to DBP. This analysis implicates elevated DBP very specifically for short-term CH risk.

The next column of Table 3 indicates SBP to be an important predictor of CI incidence. On the basis of the analysis with only linear terms in SBP and DBP one can obtain an estimated log-relative risk function  $0.0154SBP + 0.0069MBP$ . There is evidence ( $p=0.001$ ) for greater risk the higher the SBP level, given a specified value for MBP. The addition of second-order terms to the relative risk function gives a significantly improved fit [ $\chi^2_3 = 20.6$ ,  $p<0.0001$ ], while the significant ( $p=0.03$ ) interaction term indicates the relationship between BP and CI to be rather complicated. Figure 1 gives estimated relative risk contours as a function of preceding cycle SBP and DBP with SBP=110 and DBP=70 taken as the standard. These contours indicate SBP to be an important risk predictor over a broad range of values, while DBP conveys some additional predictive information if SBP is large.

With confirmed CHD, previous cycle SBP is a highly significant predictor, while elevated DBP does not convey additional risk. The negative estimated DBP coefficient in the linear log-relative risk model suggests that pulse blood

確認 CVA 症例の解析が、脳出血及び脳梗塞の亜型について別々に行われた場合は、極めて明瞭で情報豊富な結果が得られる。脳出血の対数-相対リスク関数における一次項は前診察周期の拡張期血圧との間に強力な関係があることを示すが、対応する収縮期血圧値は予測値に対して、更に有意な追加的改良をもたらさない ( $p=0.30$ )。二次項を対数-相対リスク関数へ追加しても、有意に改善された適合 [ $\chi^2_3 = 2(482.973 - 480.582) = 4.78$ ,  $p=0.09$ ] は得られない。拡張期血圧の一次項のみによる解析では、最大尤度推定値 0.0638 ( $p<0.0001$ ) 並びにそれに対応する最大対数-尤度  $-483.509$  が得られる。これらの解析は、脳出血リスクが対数-相対リスク関数における拡張期血圧の一次項のみによって十分に表されることを示す。例えば、拡張期血圧値が 80, 90, 100 及び 110 である場合の推定脳出血発生率が拡張期血圧が 70 の場合のそれぞれ 1.89, 3.58, 6.78 及び 12.83 倍である。中間血圧の寄与のほかに、拡張期血圧 ( $p=0.04$ ) に有意な役割があるということは、あるいは驚きに値するであろう。他方中間血圧は、拡張期血圧による寄与以上に有意な寄与をなさない ( $p=0.30$ )。この解析は、上昇した拡張期血圧値が短期間の脳出血リスクに対して極めて特殊性のあることを示唆する。

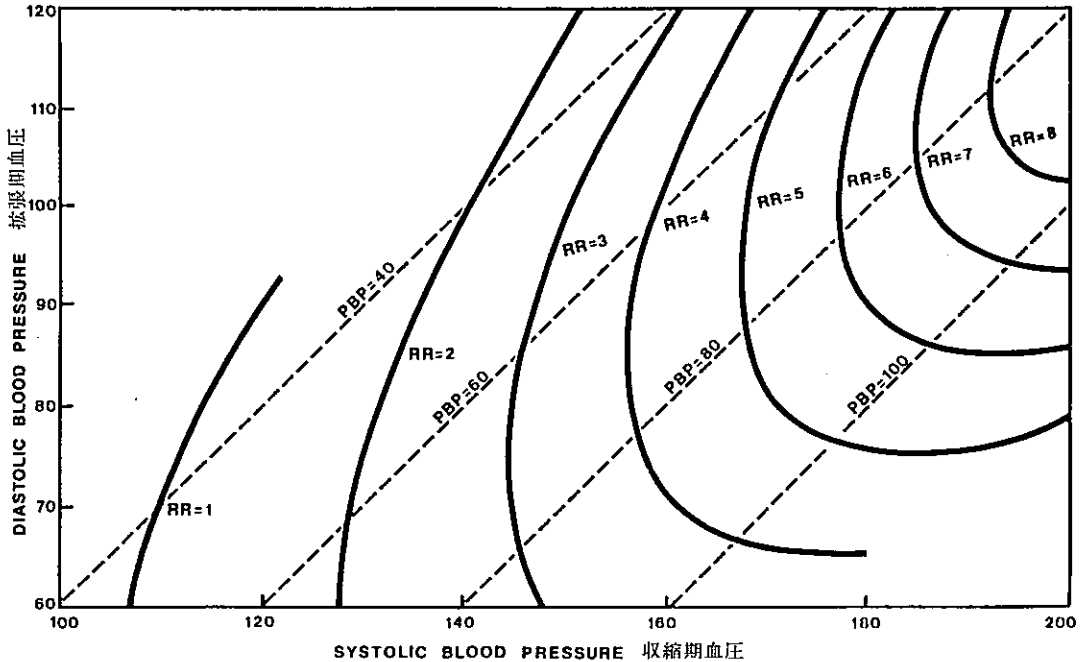
表 3 の次の欄は、収縮期血圧が脳梗塞発生率の重要な予測因子であることを示す。収縮期及び拡張期血圧における一次項のみによる解析を基に、推定対数-相対リスク関数  $0.0154SBP + 0.0069MBP$  の値が得られる。特定の間血圧の場合は、収縮期血圧値が高ければ高い程リスクが大きいという所見が認められる ( $p=0.001$ )。二次項を相対リスク関数に加えると、適合が有意に改善された、すなわち [ $\chi^2_3 = 20.6$ ,  $p<0.0001$ ] が得られるが、有意な ( $p=0.03$ ) 相互作用の項は血圧と脳梗塞との関係がやや複雑なものであることを示す。図 1 は、収縮期血圧が 110, 拡張期血圧が 70 を標準とした場合における前周期の収縮期及び拡張期血圧の関数としての推定相対リスクの等高線を示す。これらの等高線は、収縮期血圧が広範囲の値に対して重要なリスク予測因子であることを示すが、拡張期血圧は、収縮期血圧が大きい場合に幾つかの追加的な予測的資料であることを示している。

確認 CHD 例では、前周期の収縮期血圧は極めて有意な予測因子であるが、拡張期血圧に上昇があっても、それは追加的なリスクをもたらさない。一次対数-相対リスクのモデルにおける推定拡張期血圧係数が負であることは、脈圧が重要であるかもしれない



FIGURE 1 ESTIMATED RELATIVE RISK\* CONTOURS FOR CEREBRAL INFARCTION INCIDENCE, AS A FUNCTION OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE MEASUREMENTS TAKEN IN THE PRECEDING EXAMINATION CYCLE

図1 前周期診察に測定した収縮期及び拡張期血圧値の関数としての、脳梗塞に関する推定相対リスク\*の等高線



\* Defined to be one at SBP=110, DBP=70. PBP=pulse blood pressure.

収縮期血圧=110, 拡張期血圧=70の場合を1と定義する。PBP=脈圧

pressure (PBP) may be important. One can rewrite this estimated relative risk function as  $\exp(0.0068SBP+0.0046PBP)$ . A test for the SBP coefficient equal to zero gives  $p=0.22$ , while the corresponding test for PBP gives  $p=0.43$ , indicating that neither SBP nor PBP is clearly important after controlling for the other. The addition of quadratic terms to the CHD log-relative risk function again gives a significant improvement to the fit ( $p=0.002$ ), with an indication for a negative quadratic coefficient in SBP. An analysis with only linear and quadratic terms in SBP gives an estimated risk function  $\exp\{0.0810SBP-0.000226SBP^2\}$  with both coefficients significantly ( $p<0.01$ ) different from zero. The addition of linear and quadratic terms in DBP and a product term in SBP and DBP do not yield further improvement in the fit ( $p=0.48$ ). This quadratic log-relative risk function in SBP, for example, gives estimated CHD incidence rates at SBP

ことを示唆する。この推定相対リスク関数は  $\exp(0.0068SBP+0.0046PBP)$  と書き換えることができる。収縮期血圧係数がゼロの検定では  $p=0.22$  の値が得られるが、対応する脈圧の検定では  $p=0.43$  となり、互いにコントロールした後では、収縮期血圧も脈圧も明らかな重要性をもたないことが分かった。CHDの対数-相対リスク関数に二次項を加えると、またしても適合に有意な改善が得られ ( $p=0.002$ )、また収縮期血圧には負の二次係数が認められる。収縮期血圧についての一次項及び二次項のみによる解析では、推定リスク関数  $\exp\{0.0810SBP-0.000226SBP^2\}$  が得られ、いずれの係数も0との差は有意 ( $p<0.01$ ) であった。拡張期血圧では一次項及び二次項、並びに収縮期及び拡張期血圧に乘積項を追加しても、適合にはそれ以上の改善はもたらされない ( $p=0.48$ )。例えば、収縮期血圧におけるこの二次対数-相対リスク関数

values of 120, 140, 160, and 180 that are, respectively, 1.34, 2.09, 2.72, and 2.95 times that at SBP=110.

The final two columns of Table 3 concern all CHD without regard to the certainty of diagnosis. These analyses are similar to those based on confirmed CHD though the quadratic coefficient in SBP is not significantly negative.

#### Dependence of BP Relative Risk Functions on Sex and Age

Table 4 compares the BP relative risk functions between males and females. These and all subsequent analyses are based on confirmed CVD events. In general, there is excellent agreement between the male and female relative risk functions, both in respect to the relative importance of SBP and DBP and in respect to the magnitude of the estimated relative risks. With CH, the SBP coefficient is somewhat larger in males than females, but is not significantly different from zero for either sex. A likelihood ratio test of equality of SBP and DBP coefficients between males and females is, however, not significant ( $p=0.52$ ). Similarly, a test of equality between sexes of all five coefficients in the CI relative risk function gives  $p=0.75$ . A corresponding test of equality of the linear and quadratic coefficients in SBP in the CHD relative risk function gives  $p=0.07$ , indicating mild evidence for a difference in relative risk functions. For example, relative risk estimates at SBP values of 120, 140, 160, and 180 are, respectively, 1.52, 2.69, 3.37, and 2.99 for males and 1.20, 1.66, 2.14, and 2.59 for females, with SBP=110 taken as standard.

The upper part of Table 5 gives similar analyses to compare the BP relative risk functions between persons less than 65 (at the beginning of the examination cycle in question) and persons 65 years of age or older. The relationship between DBP and CH is stronger ( $p<0.001$ ) among younger (<65) persons than among older. It appears that elevated SBP may contribute to CH risk among younger persons. Similarly, the CI relative risks, as a function of SBP level, appear to be larger ( $p=0.05$ ) among younger persons. There is also an indication ( $p=0.09$ ) that SBP is more closely related to CHD risk in younger (<65) as compared to older persons.

は、推定 CHD 発生率が収縮期血圧120, 140, 160及び180の場合、同血圧値が110のときのそれぞれ1.34, 2.09, 2.72及び2.95倍である。

表3の最後の2欄は、診断の確実性と関係のない全CHD症例に関するものである。収縮期血圧の二次係数は有意に大きい負ではないが、これらの解析結果は確認CHDを基にした場合と同様である。

#### 血圧の相対リスク関数の性及び年齢への依存

表4は男女間の血圧の相対リスク関数の比較である。これらとそれ以降の全解析は、確認CVD症例に基づくものである。おおむね、収縮期及び拡張期血圧の相対的重要性、並びに推定相対リスクの大きさ、の2点において男女の間に極めてよい一致がみられる。脳出血については、収縮期血圧の係数は女性より男性の方が幾らか大きい、いずれの性においても0との差は有意でない。男女間における収縮期血圧係数と拡張期血圧係数の相等性に関する尤度比検定の結果は、有意でない( $p=0.52$ )。同様に、脳梗塞の相対リスク関数における五つの係数のすべてに関する男女間の相等性検定では $p=0.75$ の値が得られるが、それに対応する検定では、CHDの相対リスク関数の収縮期血圧における一次及び二次係数の相等性に関するものの結果は $p=0.07$ で、これは相対リスク関数における差がわずかなものであることを示す。例えば、収縮期血圧の標準を110とした場合、男性では120, 140, 160及び180の収縮期血圧値における相対リスクの推定値は、それぞれ1.52, 2.69, 3.37及び2.99であるが、女性では1.20, 1.66, 2.14及び2.59である。

表5の上部は、当該診察周期の開始時に65歳未満であった者と65歳以上の者の血圧の相対リスク関数を比較した同様の解析を示す。拡張期血圧と脳出血との関係は、高齢者よりも低年齢者(<65歳)の場合の方が強い( $p<0.001$ )。低年齢者では、収縮期血圧の上昇は脳出血のリスクに寄与するようである。同様に、収縮期血圧値の関数としての脳梗塞の相対リスクも、低年齢者の方が大きい( $p=0.05$ )ように思われる。低年齢者(<65歳)では、高齢者に比べて収縮期血圧とCHDとの関係はより密接であるという徴候( $p=0.09$ )も見受けられる。

TABLE 4 CVD INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE SBP AND DBP LEVELS BY SEX

表4 心臓血管疾患発生率と前の周期診察における収縮期及び拡張期血圧値との関係, 性別

Covariate	CH				CI			
	Male (43 cases)		Female (49 cases)		Male (247 cases)		Female (159 cases)	
	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$
SBP ( $t-1$ )		1.23 (0.15)		0.13 (0.86)	1.83 ( $<0.0001$ )	9.39 (0.0002)	1.68 ( $<0.0001$ )	4.60 (0.07)
DBP ( $t-1$ )	5.97 ( $<0.0001$ )	4.07 (0.01)	6.72 ( $<0.0001$ )	6.52 ( $<0.0001$ )	0.62 (0.33)	-5.29 (0.23)	0.20 (0.80)	-0.35 (0.95)
SBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>						-0.0417 (0.001)		-0.0234 (0.07)
DBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>						-0.0344 (0.35)		-0.0524 (0.33)
SBP ( $t-1$ ) $\times$ DBP ( $t-1$ )						0.0705 (0.07)		0.0573 (0.20)
Maximized log-likelihood	-229.544	-228.562	-253.770	-253.754	-1325.551	-1317.035	-913.228	-910.710

Covariate	CHD			
	Male (118 cases)		Female (69 cases)	
	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$	$\hat{\beta}(\times 10^3)$
SBP ( $t-1$ )	1.03 (0.04)	14.12 (0.0004)	1.30 (0.03)	3.71 (0.23)
DBP ( $t-1$ )	-0.36 (0.72)		-0.61 (0.63)	
SBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>		-0.0433 (0.001)		-0.0081 (0.39)
DBP ( $t-1$ ) <sup>2</sup>				
SBP ( $t-1$ ) $\times$ DBP ( $t-1$ )				
Maximized log-likelihood	-671.960	-660.884	-402.782	-402.487

The Cox regression analyses are stratified on sex and age (5-year classes). Significance levels for testing  $\beta=0$  are given in parentheses.  
Cox 回帰解析は性及び年齢(5歳階級別)の層化したものについて行った。括弧内は  $\beta=0$  検定における有意性を示す。

See footnote Table 3. 表3の脚注参照。

TABLE 5 CVD INCIDENCE IN RELATION TO PREVIOUS CYCLE SBP AND DBP LEVELS BY ATTAINED AGE  
 表5 心臓血管疾患発生率と前の周期診察における収縮期及び拡張期血圧値との関係、現在の年齢別

Covariate	CH				CI			
	Age <65 (50 cases)		Age ≥65 (42 cases)		Age <65 (121 cases)		Age ≥65 (285 cases)	
	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$	$\beta(\times 10^2)$
SBP ( $t - 1$ )		1.71 (0.02)		-0.56 (0.41)	2.59 ( $<0.0001$ )	11.41 (0.001)	1.49 ( $<0.0001$ )	4.52 (0.03)
DBP ( $t - 1$ )	8.20 ( $<0.0001$ )	5.52 ( $<0.0001$ )	3.59 (0.0004)	4.47 (0.006)	0.22 (0.82)	-12.36 (0.02)	0.33 (0.57)	4.52 (0.34)
SBP ( $t - 1$ ) <sup>2</sup>						-0.0547 (0.02)		-0.0201 (0.04)
DBP ( $t - 1$ ) <sup>2</sup>						-0.0238 (0.68)		-0.0647 (0.10)
SBP ( $t - 1$ ) × DBP ( $t - 1$ )						0.1002 (0.14)		0.0428 (0.20)
Maximized log-likelihood	-266.894	-264.512	-201.363	-201.118	-709.037	-703.312	-1488.010	-1482.643
	Age							
	<55	55-64	65-74	≥75	<55	55-64	65-74	≥75
SBP ( $t - 1$ )	0.58 (0.70)	2.02 (0.02)	-0.26 (0.83)	-0.75 (0.48)	5.06 ( $<0.0001$ )	1.83 (0.002)	1.56 ( $<0.0001$ )	1.35 (0.0002)
DBP ( $t - 1$ )	8.57 (0.002)	4.35 (0.01)	4.10 (0.08)	4.63 (0.04)	-2.74 (0.13)	0.92 (0.44)	0.29 (0.70)	0.379 (0.71)
Maximized log-likelihood	-100.267	-159.660	-115.026	-83.388	-197.969	-499.227	-1016.005	-433.483
Cases	19	31	20	22	36	85	182	103

The Cox regression analyses are stratified on sex and age (5-year classes). Significance levels for testing  $\beta=0$  are given in parentheses.  
 Cox 回帰解析は性及び年齢(5歳階級別)の層化したものについて行った。括弧内は  $\beta=0$  検定における有意性を示す。

See footnote Table 3. 表3の脚注参照。

TABLE 5—Continued 表5 続き

Covariate	CHD			
	Age <65 (84 cases)		Age ≥65 (103 cases)	
	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$	$\hat{\beta}(\times 10^2)$
SBP ( $t - 1$ )	2.01 (<0.001)	8.32 (0.02)	0.67 (0.16)	7.20 (0.03)
DBP ( $t - 1$ )	-1.30 (0.30)		-0.22 (0.43)	
SBP ( $t - 1$ ) <sup>2</sup>		-0.0221 (0.06)		-0.0209 (0.05)
DBP ( $t - 1$ ) <sup>2</sup>				
SBP ( $t - 1$ ) × DBP ( $t - 1$ )				
Maximized log-likelihood	-503.111	-501.423	-544.997	-542.723
	<55	55-64	Age 65-74	≥75
SBP ( $t - 1$ )	0.09 (0.96)	2.29 (0.0002)	1.39 (0.02)	-0.46 (0.56)
DBP ( $t - 1$ )	3.24 (0.28)	-2.32 (0.08)	-1.16 (0.35)	1.05 (0.54)
Maximized log-likelihood	-110.831	-377.538	-366.930	-160.584
Cases	19	65	66	37

The lower part of Table 5 gives a further breakdown by attained age with emphasis on the relative importance of SBP and DBP. Of particular interest is their relative importance among very young (relative to CVD risk) subjects. In spite of the small number of contributing cases (19), a significant relationship between CH risk and DBP can be detected among persons less than 55. In fact, the corresponding estimated relative risks, as a function of DBP, are enormous, while there is no indication that SBP makes a further contribution. Elevated DBP is a strong CH risk predictor over a broad range of ages. SBP appears to be less strongly predictive of CI risk among very old (75+) subjects as compared to younger subjects. It is interesting to note that in persons less than 55 there is a strong relationship between CI risk and SBP with a corresponding substantial, but not significant ( $p=0.13$ ), negative DBP coefficient. This suggests young persons with elevated SBP and large PBP to be at particularly increased risk for CI. The youngest age-group also appears to differ from the other age-groups in respect to CHD risk. Among persons <55, there is a large positive, but not significant, coefficient for DBP with no additional contribution from SBP. The number of contributing cases (19) is, however, too small for precise estimation. The calculations of Table 5 can readily be used to display BP relative risk functions in specific age classes.

#### Cerebral Hemorrhage Risk as a Function of BP Levels in Several Preceding Cycles

Consider now the relationship between BP levels in two or more preceding cycles and the risk of CVD. The incremental predictive value of earlier BP levels, given recent BP measurements, can provide information on the importance of such characteristics as marked fluctuations in individual BP over time or the length of time that BP levels have been elevated. These in turn can provide insight into disease mechanism.

Table 6 gives selected relative risk estimates for CH as a function of BP levels in two, three, or four preceding examination cycles. In an analysis in which log-relative risk is a linear function of DBP ( $t-1$ ) and DBP ( $t-2$ ), (the DBP levels in the two preceding cycles), the coefficient of DBP ( $t-2$ ) is positive and significant ( $p=0.05$ ), while the coefficient of the more recent DBP reading is highly significant

表5の下部は、収縮期と拡張期血圧の相対的重要性に重点を置いて、現在の年齢別を更に細分類したものを示す。特に興味深いのは、非常に若い対象者における(CVDリスクとの関係における)それらの相対的重要性である。症例は少ない(19例)にもかかわらず、55歳未満の者では脳出血リスクと拡張期血圧との間に有意な関係が認められる。事実、それに対応する拡張期血圧の関数としての推定相対リスクは膨大なものであるが、収縮期血圧が更に寄与する徴候はない。拡張期血圧の上昇は、広範囲の年齢にわたって強力な脳出血リスクの予測因子である。極めて高年齢の者(75+歳)では、収縮期血圧はそれより低年齢の者に比べると、脳梗塞リスクの予測因子としては強くないように思われる。55歳未満の者では、脳梗塞リスクと収縮期血圧との間に強い関係があり、それに対応して相当大きい有意でない( $p=0.13$ )負の拡張期血圧係数が認められることは興味深い。このことは、収縮期血圧の上昇と高い脈圧がみられる低年齢者では、脳梗塞のリスクが特に高くなっていることを示唆する。また最若年群においても、CHDリスクについては他の年齢群と差があるように思われる。55歳未満の者では、拡張期血圧については大きい正の係数ではあるが有意ではなく、収縮期血圧による追加的影響も受けない。しかし、利用できる症例数(19例)は正確な推定を得るには少な過ぎる。表5の計算は、特定の年齢分類における血圧の相対リスク関数を示すのに容易に利用できる。

前数周期における血圧値の関数としての脳出血リスクここで発症以前の2回以上の周期における血圧値とCVDリスクとの関係を考えてみることにする。初期の血圧値に最近の血圧測定値を加えることによって予測の値が上昇し、経過期間内における個々の血圧値の著しい変動、又は血圧値が上昇している期間の長さなどの特徴の重要性に関する資料も得られる。ひいては、これらによって疾患発生機序についての知見も得られる。

表6は、前2、3又は4診察周期における血圧値の関数としての脳出血に関する相対リスク推定値を選定して示したものである。対数-相対リスクが前2周期の拡張期血圧値( $t-1$ )及び( $t-2$ )の一次関数である解析では、拡張期血圧( $t-2$ )の係数は正であり有意であるが( $p=0.05$ )、これに対してごく最近の拡張期血圧の係数は極めて有意なものである

TABLE 6 CH INCIDENCE IN RELATION TO BLOOD PRESSURE LEVELS IN TWO OR MORE PRECEDING EXAMINATION CYCLES  
 表 6 脳出血の発生率と以前の2回以上の周期診察における血圧値との関係

Covariate	Analyses based on two preceding cycles		Analyses based on three preceding cycles		Analyses based on four preceding cycles	
	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$
SBP ( $t-1$ )		0.18 (0.81)		-0.78 (0.41)		-0.61 (0.66)
DBP ( $t-1$ )	4.73 ( $<0.0001$ )	4.53 (0.001)	3.23 (0.01)	4.38 (0.01)	2.13 (0.29)	2.80 (0.30)
SBP ( $t-2$ )		-0.14 (0.84)		-1.39 (0.17)		-0.89 (0.55)
DBP ( $t-2$ )	2.02 (0.05)	2.17 (0.12)	-1.07 (0.45)	0.52 (0.79)	-1.18 (0.57)	-0.23 (0.93)
SBP ( $t-3$ )				1.50 (0.10)		2.08 (0.15)
DBP ( $t-3$ )			4.77 ( $<0.0001$ )	3.07 (0.07)	3.27 (0.10)	0.84 (0.75)
SBP ( $t-4$ )						-0.69 (0.61)
DBP ( $t-4$ )					1.09 (0.57)	1.89 (0.48)
Maximized log-likelihood	-367,900	-367,865	-239,415	-237,231	-128,064	-129,394

The Cox regression analyses are stratified on sex and age (5-year classes). Significance levels for testing  $\beta=0$  are given in parentheses.

Cox 回帰解析は性及び年齢(5歳階級別)の層化したものについて行った。括弧内は $\beta=0$ 検定における有意性を示す。

See footnote Table 3. 表3の脚注参照。

( $p < 0.0001$ ). The addition of SBP ( $t-1$ ) and SBP ( $t-2$ ) to the regression equation does not improve the fit. The addition of second-order terms in SBP ( $t-1$ ) and DBP ( $t-1$ ) to these and subsequent analyses (not shown) had virtually no effect on the coefficients of SBP and DBP from earlier cycles.

When DBP values from the three preceding cycles are considered, one can identify a highly significant contribution to risk associated with DBP ( $t-3$ ), the DBP 4-6 years in advance, beyond that attributable to the two more recent DBP levels. For example, the estimated CH risk for a subject with DBP=110 at each of the three most recent biennial examinations is estimated to be 16.0 times that for a subject with DBP=70 at each of the three visits.

The number of cases involved is rather small for the four-cycle CH analyses, and the predictive variables are highly correlated. It is, therefore, not possible to identify a clear predictive role for any of the four most recent DBP values beyond that attributable to the others. The final column of Table 6 shows that, in the absence of intermediate BP data, DBP level 6-8 years in advance of the cycle in question may be predictive of CH risk ( $p=0.10$ ), while the corresponding SBP value does not contribute further. DBP is implicated specifically for short- or long-term CH prediction.

#### Cerebral Infarction Risk as a Function of BP Level in Several Preceding Cycles

Corresponding analyses are given for cerebral infarction in Table 7, where it is indicated that SBP level two cycles (2-4 years) earlier, as well as the more recent SBP value, is strongly predictive of CI risk. Either SBP level makes a significant contribution beyond that attributable to the other. When SBP levels from three preceding cycles are simultaneously considered, the most recent SBP level is significant ( $p=0.001$ ) as is the next most recent ( $p=0.03$ ), while an additional predictive role for SBP three cycles back is not identified. When both SBP and DBP levels from three preceding cycles are considered, the correlations among the six predictors are such that only SBP ( $t-2$ ) can be seen to make a significant contribution to risk beyond that attributable to the other covariates. Once again, the inclusion (not shown) of quadratic and cross-product terms in SBP ( $t-1$ ) and DBP

( $p < 0.0001$ ). 回帰方程式へ収縮期血圧 ( $t-1$ ) 及び ( $t-2$ ) を加えても、適合は改善されない。また、これらやその後の解析 (ここでは示していない) に、収縮期血圧 ( $t-1$ ) 及び拡張期血圧 ( $t-1$ ) の二次項を追加しても、初期の周期における収縮期及び拡張期血圧の係数には事実上影響は認められなかった。

前3回の周期における拡張期血圧の値を考えるに当たり、最近の二つの拡張期血圧値よりも4~6年前の拡張期血圧値である ( $t-3$ ) の方にリスクへの極めて有意な寄与が認められる。例えば、最近3回の2年周期検診で拡張期血圧がいずれも110であった者の推定脳出血リスクは、3回とも70であった者の16.0倍と推定される。

対象例数は、4回の周期における脳出血の解析を行うにはやや少なく、予測変数には相関性が高い。したがって、最近4回の拡張期血圧値のいずれにも、その他のもの以上に明白な予測的役割は確認できない。表6の最後の欄では、中間の血圧資料がない場合、当該周期より6~8年前の拡張期血圧値からは脳出血リスク ( $p=0.10$ ) を予測できるが、対応する収縮期血圧値からはそれ以上に寄与しないことが認められる。拡張期血圧は、短期又は長期の脳出血リスクの予測に対して特に示唆的である。

前数周期における血圧値の関数としての脳梗塞リスク脳梗塞について対応する解析を表7に示した。本表では2周期 (2~4年) 前の収縮期血圧値、並びにその後の収縮期血圧値は、脳梗塞リスクを強く予測するものであることを示している。いずれの収縮期血圧値も、もう一方の周期の値の寄与とは別に脳梗塞に有意に寄与する。前3周期の収縮期血圧値を同時に考えると、最も最近の収縮期血圧値は有意 ( $p=0.001$ ) であり、その次に新しい値も有意 ( $p=0.03$ ) であるが、更に3周期さかのぼったものでは予測的役割は認められない。前3周期の収縮期及び拡張期血圧の両者を同時に考えると、六つの予測因子間の相関性では、収縮期血圧 ( $t-2$ ) だけが他の共変数よりもリスクに有意に寄与する。ここでも収縮期血圧 ( $t-1$ ) 及び拡張期血圧 ( $t-1$ ) に二次及びクロス乗積項を含めても (本報では示していない)、 $t-2$  又はそれ以前の



TABLE 7 CI INCIDENCE IN RELATION TO BLOOD PRESSURE LEVELS IN TWO OR MORE PRECEDING EXAMINATION CYCLES  
表 7 脳梗塞の発生率と以前の 2 回以上の周期診察における血圧値との関係

Covariate	Analyses based on two preceding cycles		Analyses based on three preceding cycles		Analyses based on four preceding cycles	
	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$
SBP (t - 1)	1.23 (<0.0001)	1.35 (<0.0001)	1.13 (0.001)	1.22 (0.004)	1.12 (0.006)	1.24 (0.02)
DBP (t - 1)		-0.49 (0.46)		-0.34 (0.69)		-0.50 (0.62)
SBP (t - 2)	0.95 (0.0002)	0.57 (0.09)	0.80 (0.03)	0.39 (0.40)	1.03 (0.02)	0.70 (0.19)
DBP (t - 2)		1.17 (0.09)		1.33 (0.13)		1.10 (0.30)
SBP (t - 3)			0.35 (0.30)	0.44 (0.32)	0.04 (0.93)	0.02 (0.97)
DBP (t - 3)				-0.37 (0.67)		-0.06 (0.96)
SBP (t - 4)					0.18 (0.67)	0.13 (0.82)
DBP (t - 4)						0.12 (0.91)
Maximized log-likelihood	-1655.270	-1653.783	-1104.746	-1103.593	-769.837	-769.197
						-773.010
						1.25 (0.005)
						0.43 (0.67)
						0.49 (0.59)

The Cox regression analyses are stratified on sex and age (5-year classes). Significance levels for testing  $\beta=0$  are given in parentheses.

Cox 回帰解析は性及び年齢(5歳階級別)の層化したものについて行った。括弧内は  $\beta=0$  検定における有意性を示す。

See footnote Table 3. 表 3 の脚注参照。

( $t-1$ ) leaves the estimators and significance levels for BP levels in cycles  $t-2$  or earlier virtually unchanged.

The analyses based on BP levels in four preceding cycles fail to show a predictive value for BP measurements 6-8 years in advance of the cycle in question, even if the two intermediate sets of BP readings are omitted from the analysis. The final column shows that SBP rather than DBP is an important predictor of CI risk 6-8 years later, in the absence of more recent BP measurements.

#### Coronary Heart Disease Risk as a Function of BP Levels in Several Preceding Cycles

Table 8 provides estimates of CHD relative risk as a function of BP levels in two or more preceding examination cycles. The SBP reading two cycles back is more strongly predictive of CHD risk than are the more recent SBP levels; in fact, the estimated coefficients for the more recent SBP level is negative, given the preceding SBP reading. The inclusion of quadratic and cross-product terms in previous cycle SBP and DBP (not shown) improved the model fit, but had virtually no effect on the coefficients for the earlier cycle. The analyses based on data from three preceding cycles fail to show ( $p=0.22$ ) that SBP levels 4-6 years prior to the cycle in question have predictive values, given the data from the two intermediate cycles.

In spite of the correlations among predictor variables in the four-cycle analyses, a role for SBP ( $t-2$ ), the SBP 2-4 years in advance of the risk examination cycle, can be distinguished from that attributable to the other BP measurements. When only BP ( $t-1$ ) and BP ( $t-4$ ) levels are considered, a negative coefficient estimate for DBP ( $t-1$ ) again emerges. This suggests elevated BP with subsequent increase in PBP to be indicative of CHD risk. The final column of Table 8 indicates that neither SBP or DBP is significantly associated with CHD risk 6-8 years later, given the corresponding SBP or DBP value. On the other hand, (not shown) SBP ( $t-3$ ) is significantly ( $p=0.02$ ) related to CHD risk when DBP ( $t-3$ ) is simultaneously included in the log-relative risk function.

#### Other Analyses

A number of other analyses were also carried out on the relationship between a sequence of

周期の血圧値に関する推定値及び有意水準は事実上変わらない。

前4周期の血圧値に基づく解析では、たとえ2組の中間血圧値を解析から除外したとしても、当該周期より6~8年前の血圧測定値については予測的価値は認められない。最後の欄は、最近の血圧測定値がない場合は、拡張期血圧よりも収縮期血圧の方が6~8年後の脳梗塞リスクの重要な予測因子であることを示す。

#### 前数周期における血圧値の関数としての冠動脈性心疾患リスク

表8は、2回以上前の診察周期における血圧値の関数としてのCHD相対リスクの推定値を示す。前2周期の収縮期血圧値は、最近の値よりもCHDリスクを強く予測する。事実、以前の収縮期血圧値が得られている場合は、最近の収縮期血圧値の推定係数は負となる。前周期の収縮期血圧及び拡張期血圧(ここでは示していない)に二次及びクロス乗積項を含めることは、モデルの適合を改善させるが、それ以前の周期の係数にはほとんど影響がなかった。前3周期の資料に基づく解析では、中間の2周期の資料が得られている場合は、当該周期より4~6年前の収縮期血圧値に予測的価値は認められない( $p=0.22$ )。

この4周期の解析において予測変数間に相関がみられるにもかかわらず、収縮期血圧( $t-2$ )、すなわち、リスク診察周期より2~4年前の収縮期血圧の役割は、その他の血圧測定値からのものと区別できる。血圧( $t-1$ )及び( $t-4$ )の値のみを考慮した場合、拡張期血圧( $t-1$ )に対して負の係数推定値が再び得られる。これは、血圧の上昇とその後の脈圧の増加がCHDリスクを示唆するものである。表8の最後の欄は、対応する収縮期又は拡張期血圧値が入手されている場合、収縮期又は拡張期血圧のいずれも6~8年後のCHDリスクと有意な関係がないことを示す。反面、拡張期血圧( $t-3$ )が同時に対数-相対リスク関数に含められている場合(ここでは示さない)は、収縮期血圧( $t-3$ )はCHDリスクと有意な( $p=0.02$ )関係がある。

#### その他の解析

このほかに、一連の血圧測定値とCVDリスクとの

TABLE 8 CHD INCIDENCE IN RELATION TO BLOOD PRESSURE LEVELS IN TWO OR MORE PRECEDING EXAMINATION CYCLES  
 表 8 冠動脈性心疾患発生率と以前の 2 回以上の周期診察における血圧値との関係

Covariate	Analyses based on two preceding cycles		Analyses based on three preceding cycles		Analyses based on four preceding cycles		
	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	$\hat{\beta}(\times 10^4)$	
SBP (t - 1)	-0.42 (0.30)	-0.13 (0.81)	-1.01 (0.06)	-0.75 (0.28)	-1.09 (0.09)	-0.78 (0.34)	0.20 (0.78)
DBP (t - 1)		-0.89 (0.38)		-0.85 (0.52)		-0.92 (0.55)	-1.64 (0.25)
SBP (t - 2)	1.70 ( $<0.0001$ )	1.44 (0.005)	1.46 (0.007)	1.02 (0.15)	1.28 (0.05)	1.64 (0.04)	
DBP (t - 2)		0.80 (0.43)		1.41 (0.29)		-0.98 (0.54)	
SBP (t - 3)			0.64 (0.22)	0.85 (0.22)	0.43 (0.53)	1.05 (0.23)	
DBP (t - 3)				-0.63 (0.64)		-1.85 (0.26)	
SBP (t - 4)					0.07 (0.92)	-0.62 (0.48)	0.37 (0.63)
DBP (t - 4)						2.08 (0.20)	1.19 (0.42)
Maximized log-likelihood	-817.355	-816.882	-531.727	-531.067	-379.645	-377.783	-381.758
							-382.623

The Cox regression analyses are stratified on sex and age (5-year classes). Significance levels for  $\beta=0$  are given in parentheses.

Cox 回帰解析は性及び年齢(5歳階級別)の層化したものについて行った。括弧内は  $\beta=0$  検定における有意性を示す。

See footnote Table 3. 表 3 の脚注参照。

BP measurements and CVD risk. For brevity, the results will only be verbally summarized: Many of the analyses of Tables 6-8 were repeated with the linear terms in SBP and DBP replaced by hypertension indicator variables that take value one if SBP 160+ or DBP 95+, and value zero otherwise. With each disease class, linear terms in SBP and DBP make a highly significant contribution when added to a log-relative risk model that contains only hypertension indicator variables, whereas the converse is not true. This reinforces the importance of examining the actual BP level rather than simply categorizing persons as normotensive or hypertensive.

As another means of examining the relationship between CVD incidence and BP levels in the four preceding cycles, regression analyses were carried out in which the log-relative risk function included linear terms in preceding cycle SBP and DBP along with the least squares slope and deviation from regression mean squares terms that were calculated from BP levels from four preceding cycles, for each of SBP and DBP. In general, larger values of the rate of BP increase, as measured by the least square slopes, appeared to be predictive of increased risk, given the most recent BP levels, while the extent of BP fluctuation, as measured by deviation from regression mean squares, did not make an additional significant contribution to risk prediction.

The question of risk as a function of BP change was considered further by generalizing the two-cycle analyses of Tables 7 and 8 to include a general quadratic function of SBP ( $t-1$ ) and SBP ( $t-2$ ) in the log-relative risk function. The inclusion of quadratic terms tends to give larger relative risk estimates at elevated SBP values, as compared with the linear log-relative risk analyses in column 1 of Tables 7 and 8. There is, however, little indication that change in BP level between the two cycles is, in itself, indicative of risk; for example, values of (185, 150), (170, 170) and (155, 190) for [SBP ( $t-2$ ), SBP ( $t-1$ )] give nearly identical CI relative risk estimates, in the range of 3.68-3.72 with (110, 110) as standard, on the basis of the first column in Table 7. The corresponding relative risk estimates based on the general quadratic model are 5.60, 5.66, and 5.73, respectively. These are larger than those given by linear model, but the three values are still quite similar in magnitude.

関係についても幾つかの解析を行った。簡略化のために、その結果は要約して示す。すなわち、表6～8の解析の多くは、収縮期及び拡張期血圧における一次項を収縮期血圧が160+又は拡張期血圧が95+の場合は値を1とし、そのほかの値の場合は0とする高血圧指標に代えて、これらの解析を繰り返して行った。各疾患群とも、収縮期及び拡張期血圧における一次項は、高血圧指標変数のみを含む対数-相対リスクのモデルに加えられる場合には極めて有意に寄与するが、その逆は真でない。このことは、症例を単に正常血圧又は高血圧として分類するよりも、実際の血圧値を調べる方がますます重要であることを示す。

前4周期におけるCVD発生率と血圧値との関係を調べる別の方法として回帰解析が実施され、その中で対数-相対リスク関数に、前周期の収縮期及び拡張期血圧における一次項、並びに前4周期の血圧値から算定した最小二乗の勾配と回帰平均二乗項による偏差を含めた。ごく最近の血圧値が得られている場合は、おおむね、最小二乗の勾配によって測定した血圧上昇率の値が大きいことは、リスクの増加を示すものと思われるが、回帰平均二乗による偏差から測定した血圧変動の範囲は、リスク予測にそれ以上有意な寄与をなさなかった。

血圧変化の関数としてのリスクの問題について、表7及び8の2周期の解析を一般化し、収縮期血圧( $t-1$ )及び( $t-2$ )の一般の二次関数を対数-相対リスク関数に含めて更に検討を行った。表7及び8の第1欄における一次対数-相対リスク解析に比べて、二次項を含めた場合は、高い収縮期血圧値では相対リスク推定値が大きくなる傾向がある。しかし、2回の周期間の血圧値の変化が、それ自体リスクを示す徴候はほとんどない。例えば、[収縮期血圧( $t-2$ ), ( $t-1$ )]に関する(185, 150), (170, 170)及び(155, 190)の値は、表7の第1欄に基づいて(110, 110)を標準とした場合は、3.68～3.72の範囲でほとんど同じ脳梗塞の相対リスク推定値をもたらす。一般の二次モデルに基づく対応する相対リスク推定値は、それぞれ5.60, 5.66, 及び5.73である。これらの値は一次モデルで示したものより大きい、この三つの値は依然として大ききさがかなり近似している。

## DISCUSSION

Elevated BP is the strongest known predictor of major forms of CVD.<sup>1</sup> CVD risk is strongly and quantitatively related to the levels of casual BP determinations in spite of the effects of diurnal variation, lability, and hypertension medication on BP levels.<sup>1,31,32</sup> A number of studies have examined the joint relationship of SBP and DBP to CVD risk and have typically found SBP to be the stronger predictor, both for CHD and stroke.<sup>1,4-10,15,16</sup> In the present study, this joint relationship was examined in somewhat greater generality than in the previous studies through the inclusion of second-order terms in SBP and DBP in the log-relative risk function, and through a more flexible accommodation of the confounding influences of age and sex. Another distinguishing feature of the analyses presented here is the emphasis on short-term risk prediction. Specifically, CVD incidence in a given 2-year examination cycle is related to BP levels in one or more previous cycles.

An original finding arising from this approach is the extremely strong dependence of short-term risk of CH on DBP level, while the corresponding SBP level appeared to make little, if any, additional contribution to disease prediction. The specificity and strength of this relationship is such that one can even identify a significant role for DBP beyond that attributable to MBP. There is no evidence for departure from a log-relative function that is simply a linear function of DBP at least in comparison to more general models that include second-order terms in SBP and DBP. This simple function gives, for example, estimated CH relative risks of 6.78 and 12.83 at DBP=100 and 110, respectively, when DBP=70 is taken as standard.

In comparison, the short-term risk of CI depends most strongly on SBP, with elevated DBP making an additional positive contribution to risk only if SBP is large. The CI log-relative risk function is decidedly nonlinear (Figure 1) with estimated relative risks, for example, of 4.20 and 8.66 at (SBP, DBP) values of (160, 95) and (200, 110), respectively, with (110, 70) taken as standard.

Short-term CHD risk completes the progression in that it depends fairly strongly on SBP risk, as in many other studies, while there is no indication, except possibly at young ages, that an

## 考 察

血圧の上昇はCVDの主要な疾患について知られている予測因子中最も強力なものである。<sup>1</sup> CVDリスクは日々の変化、不安定性、及び高血圧治療が血圧値に及ぼす影響<sup>1,31,32</sup>にもかかわらず、平常時の血圧測定値と密接かつ量的な関係がある。幾つかの調査では、CVDリスクに対する収縮期及び拡張期血圧の共同の関係を調べており、典型的な所見として、収縮期血圧の方がCHD及び脳卒中の双方に対して強力な予測因子となることを認めている。<sup>1,4-10,15,16</sup> 今回の調査では、収縮期及び拡張期血圧の二次項を対数-相対リスク関数に含め、また一層柔軟に年齢や性による複雑な影響を含めることによって、この相互関係を、以前の調査よりも広い総合的な見地から調べた。今回の解析のもう一つの顕著な特徴は、短期間リスクの予測に重点が置かれたことである。具体的には、ある特定の2年に1回の診察周期におけるCVD発生率と、それ以前の1回以上の周期における血圧値との関係を調べることである。

この方法に基づく最初の所見は、脳出血の短期間リスクが特に強く拡張期血圧値に依存するというものであるが、対応する収縮期血圧値は疾患の予測に対して、たとえ寄与するとしても付加価値はごくわずかなものようである。この関係の特殊性及び強さのため、拡張期血圧には中間血圧値による寄与よりも有意な役割が認められる。少なくとも、収縮期及び拡張期血圧における二次項を含むような一般的なモデルとの比較では、単に拡張期血圧の一次関数で表わされる対数-相対危険関数から逸脱する徴候は認められない。この単純な関数は、例えば拡張期血圧=70を標準とすれば、拡張期血圧=100及び110の場合にはそれぞれ6.78及び12.83の推定脳出血相対リスクが得られる。

これに対し、脳梗塞の短期リスクは収縮期血圧に最も強く依存し、拡張期血圧の上昇は、収縮期血圧が大きい場合にのみリスクにそれ以上の寄与をする。推定相対リスクは、例えば収縮期及び拡張期血圧の標準値をそれぞれ(110及び70)とした場合、(160, 95)及び(200, 110)の値では、それぞれ4.20及び8.66となるので、脳梗塞の対数-相対リスク関数は疑いなく非線形的なものである(図1)。

他の多くの調査におけると同様、短期間のCHDリスクは、収縮期血圧リスクにかなり強く依存して進行を完了するが、恐らく若年齢の場合を除いて、特定の収縮期血圧で、拡張期血圧の上昇によって

elevated DBP level conveys additional risk at specified SBP. The log-relative risk as a function of SBP is significantly nonlinear with a negative quadratic coefficient. It gives estimated relative risks of 2.09 and 2.95 at SBP values of 140 and 180, respectively, with SBP=110 taken as standard.

In terms of relative risk, the dependence of CVD incidence on BP is clearly strongest for CH, intermediate for CI, and less remarkable for CHD. The estimated relative risk functions were generally quite similar for males and females in spite of differences in the corresponding incidence rates. This indicates the usefulness of a multiplicative relative risk model for a unified description of the relationship of BP to disease. However, some interesting dependency of the BP relative risk functions on attained age can be detected. DBP is a somewhat stronger CH predictor in younger persons than in older persons, while elevated SBP may make a contribution to risk in younger, but not in older, persons. BP is also a stronger CI relative risk predictor in younger as compared to older persons. In young (<55) subjects there is a suggestion that PBP makes a contribution to risk beyond that attributable to SBP. BP may also be a stronger CHD risk predictor in younger, as compared to older, subjects. In the youngest age-group (<55) considered, DBP rather than SBP has a large positive (not significant) regression coefficient estimate. This lends support to earlier reports<sup>6,9</sup> on the relative importance of DBP in respect to CHD risk among younger persons, though the number of cases here is small.

In all the analyses described above, some caution should be exercised in using the estimated relative risk functions noted above at extreme BP levels since paucity of data, modeling assumptions, and the substantial correlation between SBP and DBP can introduce instability in such estimates.

It is interesting to consider the consistency of these observations, with recent theories on the pathogenesis of CVD. In commenting upon the closer relationship of arterial BP level to CH than to CI, and upon the differential epidemiologic characteristics of the two diseases more generally, Pickering<sup>31</sup> offers the 'delightfully simple' explanation that CH is a disease of the

リスクが更に加わるという傾向はない。収縮期血圧の関数としての対数-相対リスクは、有意に非線形であり、負の二次係数を有する。収縮期血圧の標準値を110とすれば、同値が140及び180では、推定相対リスクはそれぞれ2.09及び2.95となる。

相対リスクでは、血圧に対するCVD発生率の依存度は、脳出血の場合が明らかに最大であり、脳梗塞では中間的で、CHDではさほど大きくない。推定相対リスク関数は、対応する発生率に差があるにもかかわらず、一般に男女間でおおむね類似していた。このことは、血圧と疾患の関係の統合的な記述に対して相乗相対リスクモデルの有用性を示す。しかしながら、血圧の相対リスク関数が現在の年齢に依存するという興味ある事実は一部で探知できる。拡張期血圧は、脳出血予測因子としては高齢者よりも低年齢者において幾らか強いが、収縮期血圧値の上昇は低年齢者のリスクに影響を与えるかもしれないが、高齢者には影響はない。血圧も、高齢者よりも低年齢者の場合に強い脳梗塞の相対リスク予測因子となる。低年齢者(<55歳)では、脈圧は収縮期血圧によるものよりもリスクに貢献することが示唆される。血圧はまた、高齢者に比べて低年齢者に対してより強いCHDリスク予測因子となるかもしれない。最低年齢群(<55歳)では、収縮期より拡張期血圧の方が大きい回帰係数推定値(有意でない)を示している。今回の対象例数は少ないけれども、上記の所見は、低年齢者のCHDリスクにおける拡張期血圧の相対的重要性についての初期の報告<sup>6,9</sup>を支持するものである。

上記いずれの解析においても、資料の不足、モデルの想定、及び収縮期血圧と拡張期血圧との大きい相関が不安定さをもたらす得るので、極端な血圧値に、推定相対リスク関数を用いる際には注意が必要である。

CVDの成因に関する最近の学説を念頭におき、これらの観察で一貫して認められた所見を考えると興味深い。動脈血圧値と脳出血との関係が脳梗塞との関係よりも密接であることについて、また、この両疾患の疫学的特徴の差異についての概説で、Pickering<sup>31</sup>は、脳出血は脳小動脈中膜に動脈瘤や破裂が生じる疾患であるが、脳梗塞は、大きな脳動脈

small cerebral arteries in which the media give way causing aneurysm and rupture, while CI is a disease of the larger cerebral arteries in which intimal plaques narrow the lumen and ultimately close the vessel. Recent comparative studies<sup>33</sup> of Japanese populations in the US and Japan, however, indicate that small vessel sclerosis and necrosis make an important contribution to CI in Japan. Pickering's view of pathological changes preceding CH is supported by Russell<sup>34</sup> who argues that aneurysm formation in the small resistance arteries arises from mechanical distension caused by elevated BP. Such aneurysms, which tend to be concentrated in small cerebral arteries that are close to high pressure arteries, allow plasma insudation into the vessel wall, finally leading to occlusion or rupture.

With this line of thinking, the simplest explanation for the extremely strong relationship between DBP and CH risk is that the measured DBP correlates most strongly, of the various univariate BP measures, with the pressure, and in particular the peak pressure, to which the small cerebral resistance arteries and arterioles are exposed. The higher relative risks in younger persons can presumably be explained by the greater background CH incidence in older persons with moderate DBP values. The positive, but generally not significant, SBP coefficients when SBP and DBP are jointly related to CH risk suggest some small partial correlation of measured SBP with peak pressure on the small cerebral arteries in proximity to high pressure arteries.

Consider now the importance of SBP, as compared to DBP, in regard to the incidence of CHD and CI. In discussing the prognostic importance of systolic hypertension, Koch-Weser<sup>35</sup> argues, contrary to some earlier opinions, that any increase in peripheral vascular resistance will affect SBP more than DBP. Further, the attitude that systolic hypertension is solely due to a loss of arterial elasticity is criticized since diminished elasticity, at specified cardiac output and peripheral resistance, would be associated not only with increased SBP but also reduced DBP, in view of the near constancy of MBP. In contrast, most hypertensive patients experience elevated levels of both SBP and DBP without increased cardiac stroke volume. The lack of clear association<sup>36</sup> between hypertension and coronary occlusive disease, as determined by

の疾患であって、動脈内膜プラックが管径を狭くし、最終的には血管に閉塞をもたらすという実に簡明な説明を行っている。しかし、日米両国の日本人集団に関する最近の比較調査<sup>33</sup>では、日本の脳梗塞には小血管硬化症や壊死が重要な寄与をしていることが指摘されている。脳出血に病理学的変化が先行するという Pickering の観察は、小動脈において動脈瘤が形成されるのは、血圧上昇による機械的拡張に起因すると主張する Russell<sup>34</sup> が支持している。このような動脈瘤は、高い血圧を受ける動脈に近い小さい脳動脈に集中しがちであり、血漿の血管壁への浸潤を許し、最終的には閉塞又は破裂をもたらす。

この考えに沿うと、拡張期血圧と脳出血リスクとの極めて強力な関係に対する最も簡単な説明は、拡張期血圧測定値が、いろいろの血圧測定値のうち、抵抗を示す小さい脳動脈及び細動脈が受ける血圧、特にその最高血圧と相関があることである。低年齢者の相対リスクが高いことは、恐らく、拡張期血圧値が中等度である高齢者における脳出血の自然発生率が高いことによって説明できるであろう。収縮期と拡張期血圧が共に脳出血リスクと関係がある場合に、正ではあるがおおむね有意でない収縮期血圧係数は、収縮期血圧測定値と、高い血圧を受ける動脈に近い小脳動脈の最高血圧とわずかな部分的相関があることを示唆する。

次に、CHD 及び脳梗塞の発生率に関連して、拡張期血圧に比較して収縮期血圧の重要性を考えてみたい。収縮期高血圧症の子後の重要性を論じるに当たって、Koch-Weser<sup>35</sup> は初期に述べられた意見に対して、末梢血管抵抗はいかなる増加でも拡張期血圧よりも収縮期血圧に影響を与えると述べている。更に、収縮期高血圧症が動脈弾性の喪失のみによるという意見に批判を加えている。その理由は、弾性減少は、特定の心臓拍出量と末梢血管抵抗のもとでは中間血圧がほとんど一定であるので、収縮期血圧の増加ばかりでなく拡張期血圧の減少とも関係があると考えられるからである。これに対して高血圧患者の大部分は、心拍出量が増加することなく収縮期及び拡張期血圧双方の値の上昇を示す。高血圧と冠動脈造影法で確認された冠動脈閉塞性疾患との間に明白な関係がない<sup>36</sup> ことは、収縮期血圧の

coronary arteriography, also supports the notion that elevated SBP is not necessarily indicative of arterial elasticity loss. With these ideas in mind, one might expect increased peripheral resistance, which is not caused by structural vascular changes, to give rise to increased levels of both SBP and DBP as well as increased cardiac and vascular stress. Structural vascular changes would be expected to have these same implications to the extent that such changes primarily increase peripheral resistance. Loss of major artery elasticity, on the other hand, may be expected to particularly contribute to increased SBP and PBP, with a possible decrease in DBP, depending on the cardiac response. In respect to cerebral arteries, BP elevation over a sustained period of time can affect the range of BP levels consistent with the autoregulation of cerebral blood flow,<sup>37</sup> thereby exposing the cerebral arteries to increased mechanical distension.

Such hemodynamic considerations can offer an explanation for the CHD and CI results noted above. Stress on the coronary arteries may arise both from increased peripheral resistance with consequent increased cardiac output, and from loss of elasticity of the aorta and the coronary arteries themselves. The above discussion suggests that both of these processes markedly increase SBP. The two processes, on the other hand, at a specified level of cardiac output, may have compensatory effects on DBP with peripheral resistance tending to increase DBP and loss of arterial elasticity tending to reduce DBP. Interaction between these two processes may then render DBP a very unstable predictor of CHD, given the corresponding SBP level. The CHD analyses presented above do not allow one to identify separate roles for SBP and PBP beyond that attributable to the other measure (though SBP was somewhat the more evident of the two). This may again reflect a dual disease mechanism in which CHD risk is increased either by increased peripheral vascular resistance or by loss of major artery elasticity. If so, it may be possible to identify separate contributions to CHD risk by SBP and PBP with sufficient sample size. The apparent importance of DBP<sup>6,9</sup> (Table 5) in young persons (<55) is consistent with increased peripheral resistance, rather than artery occlusion, being the primary contributor to coronary disease at young ages. The negative (not significant) DBP coefficient in the older age classes is consistent with a role for loss of

上昇が必ずしも動脈弾性の喪失を示さないとする考えをも支持する。これらの考えから、構造上の血管変化に起因しない末梢血管抵抗の増加が、収縮期及び拡張期血圧双方の値の増加、並びに心臓及び血管緊張の増加をもたらすと予想されるかもしれない。構造上の血管変化は、それが主として末梢抵抗を増加させるようなものであれば、同じような結果をもたらすと予想される。反面、主要な動脈弾性の喪失は、主として収縮期血圧及び脈圧の増加、並びに心臓の反応に応じた拡張期血圧の減少に寄与することが予想される。脳動脈については、一定期間にわたる血圧の上昇は、脳血流の自動調節に従って血圧値の範囲に影響を与え、<sup>37</sup> それによって脳動脈の機械的拡張が増加することが考えられる。

このような血液動態上の考察により、上記の CHD 及び脳梗塞の結果から説明が得られる。冠動脈のストレスは、末梢血管抵抗の増加とそれに伴う心臓拍出量の増加、並びに大動脈及び冠動脈それ自体の弾性の喪失から起こることもあり得る。上記の所見は、これら二つの過程が収縮期血圧を著しく増加させ得ることを示唆する。反面、この二つの過程には、特定の心臓拍出量のもとでは、拡張期血圧を増加させる傾向のある末梢血管抵抗をもたらし、また拡張期血圧を減少させる傾向のある動脈弾性の喪失をもたらすという互いに代償的な影響がある。したがって、この二つの過程間の相互作用により、ある収縮期血圧値に対して、拡張期血圧値が CHD の極めて不安定な予測因子となるかもしれない。収縮期血圧値の役割以上には、上記の CHD 解析では収縮期血圧及び脈圧について別々の役割は認められない(しかし、二つのうち収縮期血圧の方が幾分ははっきりしている)。このことはまた、末梢血管抵抗の増加又は主要動脈の弾性喪失のいずれかによって CHD リスクが増加するという二つの疾患機序の存在をも反映するかもしれない。それが事実であれば、十分な規模の集団を用いれば、CHD リスクに対する収縮期血圧及び脈圧のそれぞれの寄与を確認することが可能であるかもしれない。したがって、低年齢者(<55歳)における拡張期血圧の重要性(表5)は、<sup>6,9</sup> 一見、動脈閉塞よりむしろ末梢血管抵抗の増加と一致しており、低年齢者の冠動脈性疾患に対する主な寄与因子となっている。各高齢群における拡張期血圧係数が負(有意でない)であることは、CHD リスクを詳細に記述するに当たって、主要動脈の弾性喪失



elasticity in the major arteries in the specification of CHD.

As noted above, CI possesses an intermediate position to that of CHD and CH in its relationship to BP. More specifically, SBP is considerably the more important predictor of the two, while DBP had some additional predictive value at large values of SBP. Relative to the above discussion on CHD, this intermediate position may reflect the reduction in PBP that occurs as the blood branches out into the vascular bed. That is, the maximal BP that reaches the larger cerebral arteries may correlate most closely with SBP, while that reaching the smaller arteries and arterioles may correlate more closely with DBP, giving a relative risk function that depends on both SBP and DBP. In fact, the idea that risk may correlate closely with the peak pressure to which the relevant vessels are exposed in the cardiac cycle may offer a simple explanation for the sequence, noted above, for BP in relation to the three disease classes. That is, the peak pressure experienced by the coronary arteries may correlate most closely with the measured SBP alone (or even with a combination of SBP and DBP with negative contribution from DBP), the peak pressure experienced by the larger cerebral arteries may correlate most closely with SBP or a combination of measured SBP and DBP with much greater weight associated with SBP, while the peak pressure experienced by the small cerebral arteries may correlate most strongly with DBP. Empirical examination of such a hypothesis would be worthwhile. The relative importance of SBP and the (not significant) negative DBP coefficient for CI among persons less than 55 years of age (Table 5) may suggest cerebral artery occlusion with resulting increased PBP, rather than dramatically increased peripheral vascular resistance, to predominate for the small number (36) of cases at young ages. Alternatively, a highly elevated PBP, for reasons that are unrelated to vascular changes, could increase the likelihood of dislodgement of atherosclerotic lesions and thrombosis.

Now consider the implications of results on the predictive value of a series of BP measurements (Tables 6-8). Two aspects should be kept in mind in interpreting these results: 1) the difficulty in obtaining a representative BP reading for a study subject at a given point in time is likely to have the effect of spreading the

が一役果たすことと一致する。

上記のように、脳梗塞と血圧との関係は、CHD及び脳出血と血圧との各関係の中間に位置する。もっと具体的には、収縮期血圧は両者のうちではより重要な予測因子であるが、拡張期血圧は収縮期血圧値が高いときは更に予測的価値があった。CHDに関する上記の考察に関連して、この中間的關係は、血液が血管床へ分流していくときに起こる脈圧の減少を反映するかもしれない。すなわち、大きい脳動脈に達する最大血圧は収縮期血圧と最も密接な相関があり、小さい動脈及び細動脈に達する最大血圧は、拡張期血圧と密接な相関があるかもしれない。これに伴って、収縮期及び拡張期血圧の双方に依存する相対リスク関数が得られる。事実、リスクが心臓周期における関連血管の最高血圧と密接な相関があり得るという考えは、血圧と三つの疾患群との関係に関する上記の所見についての簡単な説明となるかもしれない。すなわち、冠動脈の最高血圧は、収縮期血圧測定値(又は拡張期血圧の寄与がみられない収縮期及び拡張期血圧の組み合わせの場合も含む)とのみ最も密接な相関があり、大きい脳動脈の最高血圧は、収縮期血圧値又は収縮期及び拡張期血圧測定値の結合(ただし、収縮期血圧にはるかに大きいウェイトがあるもの)と最も密接な関係があるかもしれない。これに対し、小さい脳動脈の最高血圧は拡張期血圧と最も強い相関があるかもしれない。このような仮説の経験的検討は有用である。55歳未満の者の脳梗塞における収縮期血圧の相対的重要性と、(有意でない)負の拡張期血圧係数(表5)は、少数(36)の低年齢者にもかかわらず末梢血管の抵抗の著しい増加よりも、結果的に脈圧の増加する脳動脈閉塞が多いことを示唆しているかもしれない。また、脈圧の著しい上昇は、血管の変化とは無関係の理由で粥状硬化性病変の剝離及び血栓の生ずる可能性を増加させることが考えられる。

ここで、一連の血圧測定値の予測的価値に関する結果が意味するものを考えてみることにする(表6~8)。これらの結果を解釈するにあたっては、次の二つの事柄を銘記すべきである: 1) ある特定の時点における各調査対象者の代表的な血圧測定値を入手することが困難であるため、血圧の予測値を2回以上の診察

predictive value of the BP levels over two or more examination cycles, and 2) hypertensive medication may effectively reduce BP levels, but without a proportionate decrease in CVD risk. Both of these limitations detract from the ability of the most recent available BP levels to be the sole risk predictors when a series of BP measurements are simultaneously considered.

In spite of these limitations, the most recent DBP level is a strong predictor of CH risk in the presence of SBP and DBP levels from two or three examination cycles. DBP levels 4-6 years in advance of the risk cycle make an additional important contribution to risk prediction. This suggests that aneurysm formation, lipohyalinosis, and ultimate hemorrhage of the small cerebral arteries and arterioles constitute a cumulative process that may involve a substantial period of time. In line with the simple mechanical distention explanation<sup>34</sup> mentioned above, these analyses (Table 6) are consistent with the notion that CH risk decreases when DBP levels are reduced by medication or other means. Data on hypertension medication in this cohort, however, have yet to be assembled in a retrievable form.

The greater predictive value, for CHD risk, of BP levels 2-6 years in advance, as compared to more recent values, suggests a progressive process of arterial change and deterioration that typically develops over a period of several years. As discussed by Hollander,<sup>38</sup> both the large and small arteries of hypertensive persons experience fibromuscular thickening of the intima and media with laminal narrowing of the smaller vessels. In addition, hypertension appears to increase the susceptibility of such arteries to atherosclerosis. Both of these processes lead to occlusive disease with corresponding increased risk of myocardial infarction. The relative lack of importance of the most recent BP levels, given BP levels from two or three earlier examination cycles could reflect, to some extent, a rather uniform rate (within age and sex categories) of progression of these vascular changes. More likely, however, the lack of importance of the most recent value reflects the more frequent administration of hypertensive medication among persons with elevated BP levels for a number of years. Such medication may effectively reduce BP levels but be only partially successful in bringing about

周期にまたがらせることになる可能性がある。2) 高血圧の治療により血圧値は効果的に減少するかもしれないが、CVD のリスクにはそれに匹敵する減少は得られない。これらの二つの制約により、一連の血圧測定値を同時に考える場合に、最も新しく入手した血圧値が唯一のリスク予測因子となる可能性を少なくする。

これらの制約にもかかわらず、2～3の診察周期の収縮期及び拡張期血圧値が入手されている場合は、最も新しい拡張期血圧値が脳出血リスクの極めて強力な予測因子となる反面、リスク周期の4～6年前の拡張期血圧値は更にリスク予測に重要な寄与をなす。このことは小さい脳動脈及び細動脈における動脈瘤形成、脂肪硝子様変性、並びに究極的な出血が累積的に、かなりの期間に起こるかもしれないことを示唆するものである。上記の単純な機械的拡張とする説明<sup>34</sup>に従えば、これらの解析(表6)は、投薬やその他の方法によって拡張期血圧が減少すれば脳出血のリスクも減少するという考えと一致する。しかし、本調査集団における高血圧症に対する投薬に関する資料は、まだ検索できる形で整理されていない。

2～6年前における血圧値のCHDリスクに関する予測的価値が最近の値に比べて大きいことは、数年間にわたって動脈に典型的な変化や劣化が進行することを示唆する。Hollander<sup>38</sup>が述べているように、高血圧症例における大小の動脈は、いずれも動脈内膜及び中膜の線維筋性肥厚とそれによる小血管層の狭窄をきたす。更に、高血圧によりこのような動脈にアテローム性硬化が生じやすくなるようである。これら二つの過程は閉塞性疾患をもたらす、それに伴って心筋梗塞のリスクも増加する。最も新しい血圧値にそれほど重要性がなくとも、現診察周期より2～3回前の周期の値があれば、これらの血管変化の比較的均一的な進行の度合い(年齢及び性の区分内で)をある程度まで反映するものと考えられた。しかし、ごく最近の値に重要性がみられない理由としてもっと可能性があるのは、数年間にわたって血圧値が上昇していた者に対して高血圧治療の投薬がしばしば行われ、より高い頻度で投与されていることを反映している。この投薬は血圧値を効果的に降下させるかもしれないが、CHDのリスクにそれに相当するだけの減少をもたらすには部分的な成功

a corresponding decrease in CHD risk. Note that the impact of antihypertensive drug therapy on CHD incidence and mortality is controversial.<sup>39,40</sup>

The most recent SBP level is the strongest predictor of CI incidence, while SBP levels 2-4 years in advance of the risk cycle make an additional important contribution to risk prediction. In the absence of intermediate BP data, SBP readings taken as long as 6-8 years earlier are closely associated with CI incidence. These analyses suggest that occlusive disease develops over a period of several years in hypertensive persons. The relative importance of a recent SBP reading, given such earlier readings, suggests BP control to be an important objective in the prevention of CI.

On the whole, these results emphasize the importance of both SBP and DBP control in the clinical management of hypertension. When overall CHD and stroke incidence is considered, it is evident that SBP is a much stronger risk indicator than DBP. DBP, however, is an extremely important risk indicator for CH. CH is an important cause of morbidity and mortality in Japanese populations which may be largely preventable by therapy.

A number of the analyses described above were repeated with other known CVD risk factors, such as serum cholesterol level and smoking habits added to the regression equation. Such analyses can provide further insight into the mechanism that links hypertension to disease incidence, though the BP relative risk functions described above are largely unchanged by these inclusions. A detailed presentation of the joint relationship of BP and serum cholesterol level to CVD in this cohort will be given elsewhere.

しか得られないであろう。CHD 発生率や死亡率に及ぼす抗高血圧剤による治療の影響が議論されていることに注目されたい。<sup>39,40</sup>

ごく最近の収縮期血圧値は、脳梗塞発生率の最強の予測因子であるが、リスク周期の2～4年前の収縮期血圧値はリスク予測に更に重要な寄与をする。中間期間の血圧資料がない場合でも、6～8年前に得られた収縮期血圧値は脳梗塞発生率と密接な関連がある。これらの解析から高血圧の人には、閉塞性疾患が数年間かけて発現することが示唆される。このように以前の血圧値が得られている場合には、最近の収縮期血圧値の相対的重要性は、血圧の管理が脳梗塞の予防にとって重要な目標であることを示唆する。

全体として、これらの結果は、高血圧の臨床的管理において収縮期及び拡張期血圧の両方の調整が重要であることを強調するものである。CHD 及び脳卒中の総発生率を考える場合、収縮期血圧が拡張期血圧よりもはるかに強いリスク指標であることは明らかである。しかし、拡張期血圧は脳出血にとって極めて重要なリスク指標である。脳出血は日本人集団における罹病及び死亡の重要な因子であり、治療によって大いに予防できる。

上述した幾つかの解析については、血清コレステロール値や喫煙習慣など、他の既知のCVDリスク因子を回帰式に加えて繰り返し行った。これらの解析によって高血圧と疾患発生率とを結びつける機序について更に知見は得られるが、これらを含めても、血圧の相対リスク関数はこれによって大きく変わることはない。本調査集団における血圧及び血清コレステロール値のCVDとの関係に関する詳細については、別に報告する。

## REFERENCES

## 参考文献

1. KANNEL WB: Role of blood pressure in cardiovascular mortality and morbidity. *Prog Cardiovasc Dis* 17:5-24, 1974
2. STAMLER J, BERKSON DM, MORJONNER L, LINBERT HA, HALL Y, LEVINSON M, BURKEY F, MILLER W, EPSTEIN MB, ANDELMAN SC: Epidemiological studies on atherosclerosis, coronary heart disease, causative factors and consequent preventive approaches. *Prog Biochem Pharmacol* 4:30-49, 1968
3. KLEINBAUM DG, KUPPER LL, CASSEL JC, TYROLER HA: Multivariate analysis of risk of coronary heart disease in Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 128:943-8, 1971
4. MORRIS JN, KAGAN A, PATTISON DC, GARDNER MJ: Incidence and prediction of ischemic heart disease in London busmen. *Lancet* 2:553-9, 1966
5. KEYS A, TAYLOR HL, BLACKBURN H, BRAZEK J, ANDERSON JT, SIMONSON E: Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 128:201-14, 1971
6. KANNEL WB, GORDON T, SCHWARTZ MJ: Systolic versus diastolic blood pressure and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 27:335-46, 1971
7. WILHELMSEN L, WEDEL H, TIBBLIN G: Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 38:950-8, 1973
8. ROSENMAN RH, SHOTZ MS, BRAND RJ: A study of comparative blood pressure measures in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation* 54:51-8, 1976
9. RABKIN SW, MATHEWSON FAL, TATE B: Predicting risk of ischemic heart disease and cerebrovascular disease from systolic and diastolic blood pressures. *Ann Intern Med* 88:342-5, 1978
10. KANNEL WB: Current status of the epidemiology of brain infarction associated with occlusive arterial disease. *Stroke* 2:295-318, 1971
11. CHAPMAN JM, REEDER LG, BORUN ER, CLARK VA, COULSON AH: Epidemiology of vascular lesions affecting the central nervous system. The occurrence of stroke in a sample population under observation for cardiovascular disease. *Am J Public Health* 56:191-201, 1966
12. HEYMAN A, KARP HR, KEYDEN S, BARTEL A, CASSEL JC, TYROLER HA, HAMES CG: Cerebrovascular disease in the biracial population of Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 128:949-55, 1971
13. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Cerebral vascular disease in Hiroshima, Japan. *J Chronic Dis* 20:545-59, 1967 (ABCC TR 23-66)
14. BERKSON DM, STAMLER J: Epidemiological findings on cerebrovascular diseases and their implications. *J Atheroscler Res* 5:189-202, 1965
15. KANNEL WB, DAWBER TR, SORLIE P, WOLF PA: Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: The Framingham Study. *Stroke* 7:327-31, 1976
16. LIN CH, SHIMIZU Y, KATO H, ROBERTSON TL, FURONAKA H, FUKUNAGA Y: Cerebrovascular diseases in a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, with special reference to the relationship between type and risk factors. *Stroke* 15:653-60, 1984 (RERF TR 7-80)
17. TRUETT J, SORLIE P: Changes in successive measurements and the development of disease: The Framingham Study. *J Chronic Dis* 24:349-61, 1971

18. RABKIN SW, MATHEWSON FAL, TATE RB: Longitudinal blood pressure measurements during a 26-year observation period and the risk of ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 109:650-62, 1979
19. WORTH RM, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, SYME SL: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: Mortality. *Am J Epidemiol* 102:481-90, 1975 (ABCC TR 9-74)
20. TAKESHITA M, HIROTA Y, KATSUKI S, NAKANO M, TANAKA S, IKEDA H, HIYOSHI Y, UEDA K: Epidemiological study of hypertension. 3. Blood pressure changes and development of cerebrovascular disturbances - Results of follow-up study based on autopsy of general residents of Hisayama-cho. *Jpn J Clin Exp Med - Rinsho to Kenkyu* 49:712-8, 1972
21. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima, Japan: A report of a 6-year period of surveillance, 1958-64. *Am J Public Health* 58:1355-67, 1968 (ABCC TR 24-66)
22. ROBERTSON TL, KATO H, RHOADS GG, KAGAN A, MARMOT M, SYME SL, GORDON T, WORTH RM, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 39:239-43, 1977 (RERF TR 2-76)
23. ROBERTSON TL, KATO H, GORDON T, KAGAN A, RHOADS GG, LAND CE, WORTH RM, BELSKY JL, DOCK DS, MIYANISHI M, KAWAMOTO S: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke among Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 39:244-9, 1977 (RERF TR 1-76)
24. COX DR: Regression models with life tables (with discussion). *J Roy Statist Soc B* 34:187-220, 1972
25. KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, John Wiley and Sons Inc., 1980
26. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
27. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: The health of atomic bomb survivors: A decade of examination in a fixed population. *Yale J Biol Med* 46:284-96, 1973 (ABCC TR 9-71)
28. ROBERTSON TL, SHIMIZU Y, KATO H, KODAMA K, FURONAKA H, FUKUNAGA Y, LIN CH, DANZIG MD, PASTORE JO, KAWAMOTO S: Incidence of stroke and coronary heart disease in atomic bomb survivors living in Hiroshima and Nagasaki, 1958-74. RERF TR 12-79
29. COX DR: Partial likelihood. *Biometrika* 62:269-76, 1975
30. BRESLOW NE: Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* 30:89-99, 1974
31. PICKERING G: Hypertension: Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 52:570-83, 1972
32. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213:1143-52, 1970
33. MITSUYAMA Y, THOMPSON LR, HAYASHI T, LEE KK, KEEHN RJ, RESCH JA, STEER AA: Autopsy study of cerebrovascular disease in Japanese men who lived in Hiroshima, Japan and Honolulu, Hawaii. *Stroke* 10:389-95, 1979 (RERF TR 6-78)
34. RUSSELL RW: How does blood pressure cause stroke? *Lancet* 2:1283-5, 1975
35. KOCH-WESER J: The therapeutic challenge of systolic hypertension. *N Engl J Med* 289:481-3, 1973
36. ANDERSON AJ, BARBORIAK JJ, RIMM AA: Risk factors and angiographically determined coronary occlusion. *Am J Epidemiol* 107:8-14, 1978

37. STRANDGAARD S, OLESEN J, SKINHOJ E, LASSEN NA: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J, Part 1*:507-10, 1973
38. HOLLANDER W: Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 38:786-800, 1976
39. Hypertension Detection and Follow-up Program Co-operative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program: 1. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242:2562-77, 1979
40. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Report by the management committee. *Lancet* 1:1261-7, 1980