

「健診受診者における受診間血圧変動と腎機能低下および

新規高血圧発症の関連：後方視的コホート研究」

研究(試験)または調査実施計画書

研究(試験)または調査実施責任者

医師名：溝口 達也

役職：助教

施設名：名古屋市立大学大学院医学研究科循環器内科学

住所：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

電話番号：052-853-8221

FAX 番号：052-852-3796

分担研究者（共同研究者）

医師名：白木 茂博

役職：院長

施設名：ミッドタウンクリニック名駅

研究(試験)または調査実施事務局

名称：名古屋市立大学大学院医学研究科循環器内科学

住所：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

電話番号：052-853-8221

FAX 番号：052-852-3796

担当者名：溝口 達也

作成： 2025 年 10 月 14 日 （第 1 版）

- 研究（試験）または調査責任者（および求めがあった場合は研究分担者）の履歴書
（様式 2）

2012 年 4 月～2014 年 3 月 名古屋市立東部医療センター 臨床研修医

2014 年 4 月～2018 年 3 月 名古屋市立東部医療センター 循環器内科

2018 年 4 月～2022 年 3 月 名古屋市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 臨床研究医

2022 年 4 月～2022 年 8 月 名古屋市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 病院助教

2022 年 9 月～ 現在 名古屋市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教

- 研究（試験）または調査分担施設一覧
（様式 3）

名古屋市立大学、ミッドタウンクリニック名駅

- 研究（試験）または調査分担者・協力者リスト
（様式 4）

研究者氏名	所属	職名	研究責任者等の別	役割分担
瀬尾 由広	名古屋市立大学大学院 医学研究科 循環器内科学	主任教授	研究分担者	研究の指導、論文統括、 指導
鶴田 芳朗	名古屋市立大学大学院 医学研究科 循環器内科学	病院助教	研究分担者	論文執筆、統計解析
林 宏祐	名古屋市立大学大学院 医学研究科 循環器内科学	臨床研究医	研究分担者	論文執筆、統計解析
澤崎 司	名古屋市立大学大学院 医学研究科 循環器内科学	臨床研究医	研究分担者	論文執筆、統計解析

秘密保護について

〇〇〇〇〇研究(試験)または調査実施計画書は、本調査に関わる、倫理審査委員会、研究(試験)または調査実施責任者、その協力者、及びその実施施設である〇〇〇〇〇〇〇〇〇、その附属各部署に限定して提供される秘密情報として取り扱うこととする。

1. 研究(試験)または調査の概要・目的

高血圧は主要な心血管イベントの原因であり、その管理において従来は単一時点の平均血圧 (mean BP) が主要な指標として用いられてきた。しかし近年、血圧は一定ではなく、生体反応性・自律神経活動・血管機能などを反映した「変動性」を持つ動的な指標であるという理解が広がり、血圧変動性 (blood pressure variability: BPV) は平均血圧とは独立した情報を持つリスク指標として注目されている [1, 2]。

なかでも、年単位での受診間血圧変動 (visit-to-visit variability: VVV) は、交感神経活動、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系 (RASS 系) の変動、血管スティフネス、塩分感受性といった血行動態の不安定性 (hemodynamic instability) を反映する可能性があり [1, 3]、循環器領域における新たなリスク層別化軸と考えられている。

VVV と臓器障害の関連については、すでに高血圧患者や CKD 患者のような治療介入後の集団を対象に、VVV が高いほど eGFR 低下が速く腎予後が不良であることが示されている [4, 5]。Yang らによるメタ解析でも、VVV の上昇は CKD 進行リスクと有意に関連すると結論づけられている [6]。しかし、これらの知見は介入後の患者集団を対象にしており、未治療・前高血圧 (pre-hypertensive) 段階の一般健診集団において VVV が臓器に影響を与え始めるのかという問いには、十分な検証がなされていない。

日本の健診制度は、年 1 回の標準化された血圧と eGFR 測定が、「治療介入前の血圧自然歴」を持つ一般住民に対して実施されるという点で、VVV の本来の生理学的意義を評価するうえで極めて適したデータ基盤である。健診受診者の中には、平均血圧は正常～境界域であるにもかかわらず、年次血圧の揺らぎが大きい“血行動態不安定群 (High-VVV phenotype)”が存在する可能性がある。このような集団が臓器ストレスの早期兆候を示すかどうかを検証することは、高血圧自然史の理解と一次予防戦略の刷新につながる。

腎臓は高血圧による標的臓器のひとつであり、その初期障害は GFR の大きな低下ではなく、eGFR スロープという緩やかな変化として現れることが知られている。eGFR スロープは KDIGO 2024 ガイドラインにおいて「臨床的に意味のあるサロゲートエンドポイント」として正式に位置づけられており [7]、平均血圧が正常であっても VVV が高い群でスロープが悪化するならば、それは「介入前に臓器障害を検出する新たな循環器学的視点」と言える。さらに VVV が将来的な新規高血圧発症 (incident hypertension) のリスクと関連するならば、VVV は「高血圧発症前の血行動態的リスク層別化指標」として臨床応用可能である。

2. 研究(試験)または調査実施場所、期間、症例数

実施場所：名古屋市立大学

研究期間：倫理委員会承認日（許可日）～2026 年 12 月 31 日

症例数：約 10000 例 20 歳以上の男女 健康状態は良好

3. 研究(試験)または調査の方法

方法：本研究は、ミッドタウンクリニック名駅に蓄積されている既存の健診データ (SBP、eGFR、血液検査項目など) を用いた後方視的観察研究である。新たな検査・採血・介入は一切行わない。

使用データ：健診時に ルーティーンで取得される以下の既存情報：

- ・血圧 (SBP, DBP)：標準化された健診手順に基づき、自動血圧計にて年 1 回測定された値
- ・血清クレアチニン値 (eGFR 算出に使用)
- ・尿蛋白 (尿定性試験)
- ・血液検査項目：HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、尿酸、BMI 等

- ・生活習慣情報：喫煙歴、飲酒歴など（健診問診票情報）
- ・降圧薬使用歴（自己申告）：基準年時の未治療状態の確認および、基準年以降の新規高血圧発症の判定に使用

※これらはすべて診療・健診目的で取得された既存データであり、研究のために新たに採取されるものではない。

●データ抽出・匿名化・解析の流れ

フェーズ	内容	担当者	時期
① IRB 承認後	ミッドタウンクリニック名駅・情報管理担当者へデータ抽出依頼	研究責任者（溝口）	2025 年-2026 年
② データ抽出	健診 DB から 2017～2020 年初回健診者のリスト抽出	情報管理担当	2025 年-2026 年
③ ID 連結可能匿名化	氏名・生年月日等を削除し、研究用 ID を付与	情報管理担当	2025 年-2026 年
④ 匿名化データ引き渡し	パスワード付データとして研究責任者に送付	情報管理担当→研究責任者	2025 年-2026 年
⑤ データ整形	VVV（SD, CV, ARV）算出／eGFR 時系列整理**／新規高血圧発症フラグの付与**	研究責任者・解析担当	2025 年-2026 年
⑥ 主解析（LMM）	eGFR スロープ推定／VVV との関連評価	研究責任者・統計支援	2026 年
⑦ 副次解析（Cox モデル）	VVV と新規高血圧発症（incident hypertension）の関連評価	同上	2026 年
⑧ 感度解析	eGFR2 点症例の Δ eGFR/年解析	同上	2026 年
⑨ 結果まとめ	論文化／学会報告用の図表作成	研究責任者	2026 年

備考

- ・新たな採血や受診者への接触は一切行わない
- ・用いるデータはすべて健診で標準的に取得された既存情報
- ・匿名化後に研究責任者が解析を行い、個人特定は不可能な方法で管理
- ・解析は院内（統計ソフト：R または Stata）で実施し、外部送信は行わない

4. 研究(試験)または調査対象者

- 1) **対象者**：研究対象者は、以下の選択基準の全てを満たす者とする。但し、除外基準の 1 項目以上を満たす場合は除外する。
 1. 2017 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日にミッドタウンクリニック名駅で初回健診を受診した者
 2. 20 歳以上の成人
 3. 上記期間から連続して 3 回以上健診を受診し、年次の SBP/DBP 記録がある者（VVV 算出に必要なデータがある者）
 4. 基準年において、降圧薬未使用であり、SBP <140 mmHg かつ DBP <90 mmHg（未治療・前高血圧相当）
 5. 基準年以降に、eGFR が 3 回以上測定されている者（主解析対象）または 2 回測定されている者（感

度解析対象)

6. 基準年以降の新規降圧薬開始は「イベント（新規高血圧発症）」として扱い、除外は行わない

2) 除外基準：

1. 透析導入または腎移植の既往がある者
2. 基準年時点で $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の者
3. 明らかな構造的腎疾患（例：多発性嚢胞腎）と診断されている者
4. 悪性腫瘍治療を受けている者（必要に応じ感度分析で対応）
5. データ欠損が大きく、VVV または $eGFR$ スロープが算出不可能な者
6. 基準年時点で既に降圧薬を服用している者（VVV が治療により修飾されるため）

3) 登録：

本研究では、新規の症例登録手続き（同意取得を伴う登録作業）は実施しない。

「4. 対象者」に該当する者を、既存の健診データベースから後方視的に抽出する。データ抽出は以下の手順で行う：

1. ミッドタウンクリニック名駅情報管理担当者が、2017 年～2020 年に初回健診を受診した全受診者のリスト（氏名・生年月日・健診年度）を作成する。
2. 同担当者が、降圧薬未使用者に絞り込んだうえで、VVV 算出に必要な 3 回以上の年次 SBP/DBP 値が存在する者を機械的に抽出し、その中から $eGFR$ 測定が 2 回以上ある者をリスト化する。
 - $eGFR$ が 3 回以上の者 → 主解析対象候補
 - $eGFR$ が 2 回の者 → 感度解析対象候補
3. 上記抽出作業の段階で、個人識別情報（氏名・生年月日等）と健診データを紐づけるための一時的 ID 連結表を作成し、情報管理部署内で厳重に管理する。
4. 情報管理担当者は、研究責任者がアクセスできる形式（匿名 ID+健診データのみを含むデータセット）に変換し、氏名・生年月日等を含まない匿名化済データのみを研究責任者に提供する。基準年以降の降圧薬新規開始情報は「新規高血圧発症」の解析に使用するため、除外は行わない。
5. 研究責任者は、匿名化済みデータに対してのみ解析（VVV 算出・ $eGFR$ スロープ推定・新規高血圧発症のイベント解析）を実施する。個別の症例登録作業や ID 採番作業は行わない。

したがって、本研究は「症例登録手続き」を伴わず、匿名化後データに対して直接解析を実施する形式（後方視的観察研究）である。

4) 中止・脱落：

本研究は、既に取得されている健診データ（診療情報）を二次利用する後方視的観察研究であり、研究のために新たに診療・観察・介入を行うものではない。

そのため、観察の継続・中止という概念は基本的に生じない。ただし、以下の場合には、当該対象者のデータを解析対象から除外する（研究データセットから削除する）。

【中止または除外に相当する条件】

- 1) オプトアウト揭示期間中に、研究対象者本人またはその代理人から研究不参加の意思表示（データ利用拒否）があった場合
- 2) データ抽出後に、選択基準または除外基準を満たしていないことが判明した場合
- 3) 匿名化のためにデータ欠損が生じ、VVV または $eGFR$ スロープの算定が不可能と判断された場合
- 4) 本研究全体が中止された場合
- 5) その他、研究責任者が解析から除外することが妥当と判断した場合

本研究では新たな診療行為は伴わず、研究の継続・中止が対象者の医療や健康状態に影響することはない。

5) 中止基準：4)を参照

5. 研究対象者の募集手順（広告等）

本研究では新たな対象者の募集（リクルート）は行わない。

研究対象者は「5.4 研究対象者の選定基準」に該当する、2017年～2020年の間に当ミッドタウンクリニック名駅で健診を受診した既存の受診者データより抽出する。

個別の同意取得は行わず、院内掲示（オプトアウト）により研究実施を周知し、研究への不参加の意思表示の機会を保障する。

対象者の抽出は、ミッドタウンクリニック名駅情報管理担当者が匿名化IDを付した上でを行い、研究責任者が匿名化済みデータを受領し解析に用いる。

本研究のための直接接合・問い合わせ・説明会・ポスター募集などの能動的リクルートは行わない。

6. 同意について

本研究は、当院ミッドタウンクリニック名駅で過去にルーティーンに取得された既存情報（血圧、血液検査、問診情報など）を匿名化して二次利用する後方視的観察研究であり、研究のための新たな検査や介入は行わない。既存情報の二次利用であり、すべての対象者から個別に文書同意（IC）を取得することは現実的に困難であるため、「オプトアウト方式（研究情報の公開と拒否機会の保障）」を採用する。

研究責任者は、以下の方法でオプトアウト文書を公開する。

- ・ミッドタウンクリニック名駅内（受付・待合スペース）に掲示用A4文書を掲示
- ・名古屋市立大学病院（またはミッドタウンクリニック名駅）の公式ホームページ上に研究情報を掲載し、1クリックで当該文書にアクセスできる状態にする
- ・研究開始後にミッドタウンクリニック名駅を再受診する対象者には、受付時にオプトアウト案内文を紙面で配布し、拒否の機会を保障する

研究対象者が本研究へのデータ利用を拒否する場合には、研究責任者は、ミッドタウンクリニック名駅情報管理担当を通じて当該データを解析対象から除外（連結可能匿名化IDリストから除外）する。

本研究は介入研究ではなく、新たな説明・同意文書の交付や署名の取得は行わない。

オプトアウト方式に基づき、研究情報を公開し、研究対象者等が容易に拒否できる機会を確保する。

7. 研究(試験)または調査項目

本研究では、新たな検査・質問票の実施は行わない。

使用する情報はすべて健診において一般的に取得される既存データである。

以下の項目を健診データベースより抽出し、研究用に匿名化した上で解析に用いる。

(1) 収集するデータ項目一覧

分類	項目	用途
基本属性	年齢、性別	共変量（解析時の調整因子）
身体計測	身長、体重、BMI	共変量

血圧情報	SBP（収縮期血圧）、DBP（拡張期血圧）※年1回測定→3年分連続データより VVV（SD・CV・ARV）算出	**曝露指標（VVV）**および Mean SBP / Mean DBP（共変量・4象限解析に使用）
腎機能関連	血清クレアチニン（eGFRはCKD-EPI式で算出／施設算定値がある場合はそれを採用）	主要アウトカム（eGFR スロープ）
尿検査	尿蛋白（定性：陰性・±・1+など）	副次アウトカム（尿蛋白転化）※参考解析
代謝関連指標	HbA1c、LDL-C、HDL-C、中性脂肪（TG）、尿酸（UA）、血糖／脂質代謝指標	共変量（腎機能低下および高血圧発症関連因子）
生活習慣情報	喫煙歴（あり／なし）、飲酒歴（あり／なし）	共変量
服薬情報	降圧薬使用歴（自己申告）	基準年時の未治療確認、および新規高血圧発症判定に使用
新規高血圧判定データ	基準年以降の SBP/DBP が 140/90 以上となる年次データ、又は降圧薬新規開始情報	副次アウトカム（新規高血圧発症）判定に使用

(2) 実施タイミング

タイミング	取得項目	データの性質・解析への利用
初年度（登録年＝1回目健診）	基本属性、血圧、血液検査、尿検査	健診目的で取得された既存データ（研究のために新規取得しない）
2年目・3年目（VVV 算出期間）	年次 SBP・DBP	VVV（SD, CV, ARV）算出に使用
基準年以降（eGFR 観察期間）	血清 Cr / eGFR（年1回）	eGFR スロープ推定に使用（3回以上を主解析、2回は感度解析）
基準年以降（副次アウトカム観察期間）	SBP/DBP ≥ 140/90 の判定、および降圧薬新規開始情報	新規高血圧発症のイベント解析（Cox モデル）に使用
全期間共通	BMI、HbA1c、脂質、尿酸、喫煙・飲酒歴	共変量として使用（変動する場合は基準年の値で固定）

(3) 補足

- ・画像検査や追加採血は行わない
- ・研究のための質問票調査は行わない
- ・すべての情報はミッドタウンクリニック名前で日常的に記録されている既存データのみ
- ・eGFRはCKD-EPI式（または施設算出値）で統一計算する

8. 安全性

本研究は、新たな診療行為・介入・採血・質問票調査等を伴わず、既存の健診データを匿名化して二次利

用する後方視的観察研究である。

そのため、研究実施に起因する身体的・精神的侵襲は生じず、通常の臨床研究における「有害事象 (Adverse Event)」は発生しないものと判断される。

一般に、有害事象とは「研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた好ましくない出来事や症候（臨床検査値の異常を含む）」を指すが、本研究において対象者に対して新たな検査・投薬・介入は一切行わないため、有害事象の発生概念は適用しない（該当しない）。

9. 研究(試験)または調査費、補助金の有無

本研究は、名古屋市立大学内部で実施する自主研究であり、特定の企業・団体・外部研究費による資金提供は受けていない。

健診データの提供に関しても、ミッドタウンクリニック名駅からのデータ提供は無償で行われる予定であり、本研究の実施に必要な費用は発生しない。したがって、本研究に専用の研究資金は必要としない。

10. 利益相反の有無

本研究の計画・実施・解析・発表に関連して、研究責任者および研究分担者に利害関係（企業からの資金提供、講演料、顧問料、株式保有などの利益相反関係）は存在しない。

名古屋市立大学大学院医学研究科の利益相反管理規程に基づき、全研究者は自己申告を行い、本研究に関連する利益相反は「無し」と確認されている。

11. 個人情報取得方法、個人情報の取り扱いについて

研究責任者および研究機関の長は、研究対象者の個人情報保護に関する関連法令（個人情報保護法等）および本学の個人情報管理規程を遵守する。

本研究では「匿名加工情報」や「仮名加工情報」を新たに作成することは行わず、ミッドタウンクリニック名駅側で連結可能匿名化処理（擬似 ID 付与）を行い、研究者は匿名化済みのデータのみを取り扱う。これにより、研究者が個人識別情報（氏名、生年月日、住所等）を直接取り扱うことはない。

個人情報の管理体制

- ・ミッドタウンクリニック名駅情報管理担当者が、対象者の氏名・生年月日等を含む原データから、個人を特定する情報を削除し、研究用 ID（連結可能匿名化 ID）を付与する。
- ・個人情報と研究用 ID の対応表（連結表）はミッドタウンクリニック名駅内のみで管理され、研究責任者は閲覧しない。
- ・研究責任者は、匿名化済みの解析用データベースのみを受領し、個人を再識別する操作は行わない。
- ・研究データはパスワード管理された院内専用端末で管理し、USB デバイス等への外部持ち出しは禁止する。

情報の分類

- ・氏名・生年月日・住所 → 抽出時点で削除（研究データセットには含まれない）
- ・SBP / eGFR / 血液検査値等の健診データ → 匿名化後に解析対象として使用する

個人情報漏洩防止対策

- ・アクセス権は研究責任者・解析担当者のみ限定し、アクセスログを管理する。
- ・データ解析は院内環境で完結し、外部機関・クラウドサーバー等へデータを提供しない。

本研究で得られた知見は、統計的に集計された形で公表し、いかなる場合も個人が特定されることはな

い。

加工の有無及び方法

本研究では、新たな試料の採取は行わず、ミッドタウンクリニック名駅に保存されている既存の健診データ（血圧、血液検査値、生活習慣情報など）を用いる。

電子健診データの抽出にあたっては、ミッドタウンクリニック名駅情報管理担当者が以下の加工を行う：

- ・ 本人を識別可能な情報（氏名、生年月日、住所、電話番号、カルテ番号など）は抽出段階で削除する
- ・ 研究用の連結可能匿名化 ID（例：HTBP_0001 など）を付与する
- ・ ID と原データ（本人情報）の対応表はミッドタウンクリニック名駅内で管理し、研究責任者・研究分担者はアクセスしない

加工のタイミング：

- ・ ミッドタウンクリニック名駅側でデータ抽出・ID 付与を行った段階で匿名化を完了させ、その後に研究者にデータが提供される
- ・ 研究者が個人情報を含むデータに触れることはない

研究者側では、匿名化後のデータのみを用いて解析を行い、個人を再識別する操作は一切行わない

安全管理措置

本研究で用いるデータは、ミッドタウンクリニック名駅にて連結可能匿名化（研究用 ID 付与）された後に研究責任者へ提供される。

研究責任者および研究分担者は、以下の安全管理措置に基づき、提供された匿名化データを管理する。

物理的安全管理措置

- ・ 研究データは院内ネットワークに接続された専用端末に保存し、端末は研究室内の施錠可能な場所に保管する
- ・ USB メモリ等の外部記録媒体へのコピーは禁止する
- ・ 端末が保管される研究室は入退室管理されており、関係者以外の立ち入りを制限する

技術的安全管理措置

- ・ 研究端末には個別パスワードを設定し、研究責任者・研究分担者のみアクセス権を持つ
- ・ ウイルス対策ソフトおよび院内セキュリティポリシーに準じたアクセス制御を適用する
- ・ データは外部クラウドサーバーや個人所有端末には保存しない

組織的安全管理措置

- ・ 研究責任者がデータ管理責任者となり、アクセス権限を持つ者（研究分担者）を限定し、記録として保管する
- ・ 連結表（ID 対応表）はミッドタウンクリニック名駅のみで管理し、研究者側には提供されない

人的安全管理措置

- ・ 研究責任者および研究分担者は個人情報保護およびデータ管理に関する教育を受けた者に限定する
- ・ 研究関係者には守秘義務を課し、研究終了・退職後も同様に適用することを周知する

なお、データのバックアップおよび廃棄方法については、院内情報管理規程に準じて適切に実施する。

12. 知的財産権、成果の公表について

本研究により得られる研究成果（統計解析結果、学術的知見、論文・学会発表内容等）に関する知的財産権は、研究責任者が所属する名古屋市立大学に帰属する。

本研究は共同研究・受託研究ではなく、外部機関との契約に基づくものではないため、成果の権利は本学に一元的に帰属する。

なお、研究の成果は学術的目的でのみ利用され、営利目的での使用は行わない。

本研究は介入を伴わない後方視的観察研究であるため、Japan Registry of Clinical Trials (JRCT) などの公開データベースへの登録義務はない。

本研究はオプトアウト方式を採用するため、研究の概要およびデータ利用の拒否方法を記載したオプトアウト文書を、以下の方法で公開する。

- ミッドタウンクリニック名駅内（受付・待合エリア）への掲示

なお、本研究の成果（統計的に集計されたデータ）は、個人が特定されない形で学会発表および査読付き学術誌への投稿を予定している。

13. 研究(試験)または調査結果の解析について

評価・解析の方法

本研究では、健診データに含まれる血圧と腎機能（eGFR）の経年変化の関係を解析する。

血圧の受診間血圧変動（VVV：Visit-to-Visit Variability）は、3年連続で記録された収縮期血圧（SBP）から算出し、以下の3指標（SD:標準偏差、CV:変動係数、ARV:平均実変動量）を用いる。

1. SD-SBP（標準偏差）：血圧値のばらつき的大小さ

$$SD = \sqrt{\sum (SBP_i - \bar{SBP})^2 / (n - 1)}$$

2. CV-SBP（変動係数）：平均値で補正した相対的変動率

$$CV = SD / \bar{SBP} \times 100$$

3. ARV-SBP（平均実変動量）：測定順序に沿った実際の年次変動

$$ARV = \sum |SBP_i - SBP_{i-1}| / (n - 1)$$

解析ではARV-SBPを主要曝露指標として用い、SD-SBPおよびCV-SBPは副次的に評価する。

拡張期血圧（DBP）については同様の計算を行い、感度解析として扱う。

※ARV-SBPを主要指標暴露として用いる根拠

血圧変動の評価指標としてはSDやCVが用いられてきたが、これらは測定順序を考慮しないため、実際の血圧の揺らぎを十分に反映しない可能性が指摘されている。

ARVは、Menaら〔8〕により提唱された指標であり、近年のVVV研究では実測変動を表す指標として推奨されることが多い。

本研究ではこの知見を踏まえ、ARV-SBPを主要なVVV指標としてあらかじめ解析計画に定義する。

その後のeGFRの変化の速さ（スロープ）は、3回目の健診（基準年）以降の年次eGFRからLMM（線形混合効果モデル）により推定する。モデルではARV-SBP（連続値、および四分位分類）とtimeの交互作用係数（time × VVV）を主要な評価対象（ β_3 ）とする。

ARV-SBPを1SD増加あたりの効果量として標準化して評価し、四分位群（Q4 vs Q1）の比較および線形傾向検定（trend p）も行う。

本研究では、健診データに含まれる血圧と腎機能（eGFR）の経年変化の関係を解析する。

個々の受診者の血圧値の変動（VVV：変動係数、標準偏差、ARV）は、3年間の連続した健診血圧値から計

算される。

その後の eGFR の変化の速さ（スロープ）は、基準年以降の 2～5 回の eGFR 値から、時間とともにどの程度腎機能が低下しているか（年間低下率）を統計モデルで推定する。

※eGFR スロープについて

「血圧の変動が大きい人は、その後の腎機能がより早く低下していないか」という疑問を検証するために、時間の流れを考慮できる統計手法（線形混合効果モデル）を使用する。これは、人によって健診の回数やタイミングが異なっても解析できる方法である。

統計学的記載（主要アウトカム：eGFR スロープ）

- 主要解析には線形混合効果モデル： Linear Mixed-Effects Model (LMM) を用いる
$$\text{eGFR}_{\{it\}} = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{time}_{\{\text{postLM}, it\}} + \beta_2 \cdot \text{VVV}_i + \beta_3 \cdot (\text{time} \times \text{VVV}) + \sum \gamma \cdot \text{共変量} + u_{0i} + u_{1i} \cdot \text{time} + \varepsilon_{\{it\}}$$
とモデル化する。
- β_3 (time \times VVV の交互作用項) を主要な評価対象とし、**VVV が高いほど eGFR 低下が早い (スロープが急になるか) **を検証する。
- eGFR が 3 回未満 (2 回) の症例については、 $\Delta \text{eGFR}/\text{年} = (\text{eGFR}_2 - \text{eGFR}_1) / \text{経過年数}$ を従属変数とした感度解析（重回帰モデル）を行う。

副次解析（新規高血圧発症）

- 基準年以降に SBP ≥ 140 mmHg または DBP ≥ 90 mmHg となった年次測定、または降圧薬新規開始を「新規高血圧発症 (incident hypertension)」と定義する。
- Cox 比例ハザードモデルを用いて、VVV と incident hypertension リスクとの関連（ハザード比）を推定する。
- **Mean SBP/DBP と VVV の 4 象限解析 (High/Low \times High/Low) **を行い、**平均血圧が正常であっても VVV が高い群が高リスクであるか (High-VVV phenotype) **を視覚的に評価する。

共変量・欠測対応

- 共変量として 年齢、性別、BMI、HbA1c、尿酸、脂質 (LDL, HDL, TG)、喫煙・飲酒歴、Mean SBP (3 年間の平均 SBP)、基準年時 eGFR を調整する。
- 欠測は Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) を用いて補完し、完全症例解析との一致性を確認する。

評価項目（エンドポイント）

主要評価項目

年次血圧変動 (VVV : SD \cdot CV \cdot ARV) と、基準年以降の eGFR スロープ (mL/min/1.73m²/年) との関連を評価する。

指標：LMM における time \times VVV の交互作用項の回帰係数 (β_3)

解釈： β_3 が負方向である場合、「VVV が高いほど eGFR 低下速度が速く、腎標的臓器ストレスが大きい」と判断する。

副次評価項目

- VVV 値の四分位群 (Quartile 分類) ごとの eGFR スロープの比較
- DBP を用いた VVV (SD \cdot CV \cdot ARV) と eGFR スロープの関連 (SBP での結果の感度分析)
- 尿蛋白 (陰性 \rightarrow 陽性) 転化率と VVV との関連 (ロジスティック回帰/GLMM)
- Mean SBP と VVV の交互作用評価 (「血圧レベル」と「血圧変動」の独立性の検証: 4 象限解析 High/Low \times High/Low)

5. eGFR が 2 回のみの症例における Δ eGFR/年 と VVV の関連（線形回帰モデル）
6. 新規高血圧発症と VVV との関連（Cox 比例ハザードモデルによるハザード比推定）
 - 定義：基準年以降に SBP \geq 140 mmHg または DBP \geq 90 mmHg を満たす年次測定、または降圧薬新規開始
 - Outcome 解析：VVV（連続値および四分位）を曝露として HR を算出する

14. 有害事象の取扱い

有害事象の定義

本研究は、新たな診療行為・介入・採血・質問票調査等を伴わず、既存の健診データを匿名化して二次利用する後方視的観察研究である。

そのため、研究実施に起因する身体的・精神的侵襲は生じず、通常の臨床研究における「有害事象 (Adverse Event)」は発生しないものと判断される。

一般に、有害事象とは「研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた好ましくない出来事や症候（臨床検査値の異常を含む）」を指すが、

本研究において対象者に対して新たな検査・投薬・介入は一切行わないため、

有害事象の発生概念は適用しない（該当しない）。

予測される有害事象

本研究は、既に健診目的で取得されている情報を匿名化して二次利用する後方視的観察研究であり、研究のための新たな採血・検査・介入・質問票調査は一切実施しない。

したがって、本研究に伴う医学的・身体的・精神的な侵襲は存在せず、有害事象が発生する可能性はない。

よって、予測される有害事象はないものと判断する。

有害事象の評価

本研究は既存の健診データを用いた後方視的観察研究であり、新たな検査や介入は行わないため、有害事象の発生は想定されない。

よって、有害事象の評価は行わず、本項目は該当しないものとする。

※Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) などの評価基準の適用は行わない。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、一般に「死亡、生命の危機、入院または入院期間の延長、永続的障害、先天異常」などに該当する事象を指し、研究との因果関係にかかわらず発生時には報告が求められる。

しかし、本研究は既に健診目的で取得された情報を匿名化して解析する後方視的観察研究であり、研究のための介入・検査・薬剤投与・心理的介入などは一切実施しない。

重篤な有害事象発現時の報告の手順

本研究は既存の健診データを匿名化して用いる後方視的観察研究であり、研究のための採血、投薬、心理的介入等は一切行わない。

したがって、本研究に起因する重篤な有害事象が発生する可能性はない。

よって、重篤な有害事象に対する報告体制は設定しない。

ただし、オプトアウトの手続きにより研究参加の拒否があった場合は、対象者のデータを解析対象から速やかに除外し、当該データの二次利用を停止する。

15. 参加者への補償

臨床研究保険の加入の有無：☐ あり ☒ なし

本研究は、既存の健診データを匿名化して解析する後方視的観察研究であり、対象者に対して新たな薬剤投与・検査・介入等は一切行わない。

したがって、研究に起因する健康被害が発生する可能性はなく、補償制度（臨床研究保険等）の適用対象とはならない。

よって、本研究における健康被害に対する補償は「該当しない」ものとする。

なお、本研究に関連する一切の診療行為は行わず、研究により通常診療が変更されることもない。

16. 参加者への負担軽減費の支払い

本研究は、既存の健診データを匿名化して解析する後方視的観察研究であり、対象者に対して新たな薬剤投与・検査・介入等は一切行わない。

したがって、研究に起因する新たな負担費用が発生する可能性はない。そのため負担軽減費の支払いはない。

17. 監査に関する手順

本研究は、既存の健診データを匿名化して二次利用する非介入型の後方視的研究であり、新規の医療行為・介入・薬剤使用を伴わないため、専任の監査担当者による監査体制は設置しない。

研究の遵守状況およびデータ管理の適正性については、研究責任者が責任をもって管理し、必要に応じて研究機関の長および倫理審査委員会に報告する。

よって、監査は実施しないものとする。

18. 個人情報管理責任者

氏名： 溝口達也

施設名：名古屋市立大学大学院医学研究科循環器内科学

住所：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

電話番号：052-853-8221

19. 問い合わせ先

名称：名古屋市立大学大学院医学研究科循環器内科学

住所：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

電話番号：052-853-8221

問合せ可能時間：平日 9:00-17:00

担当：氏名 溝口 達也

20. 予算

本研究は、名古屋市立大学内部で実施する自主研究であり、特定の企業・団体・外部研究費による資金提供は受けていない。

健診データの提供に関しても、ミッドタウンクリニック名駅からのデータ提供は無償で行われる予定であり、本研究の実施に必要な費用は発生しない。したがって、本研究に専用の研究資金は必要としない。

引用論文：

1. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardiol. 2013 Mar;10(3):143-55. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1. Epub 2013 Feb 12. Erratum in: Nat Rev Cardiol. 2014 Jun;11(6):314. PMID: 23399972.

2. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Aug 9;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098. PMID: 27511067; PMCID: PMC4979357.
3. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005 Mar;23(3):505-11. doi: 10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a. PMID: 15716690.
4. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2013 Feb;36(2):151-7. doi: 10.1038/hr.2012.145. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23013884.
5. Chia YC, Lim HM, Ching SM. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Renal Function Decline in Patients With Hypertension Over 15 Years. *J Am Heart Assoc*. 2016 Nov 7;5(11):e003825. doi: 10.1161/JAHA.116.003825. PMID: 27821404; PMCID: PMC5210361.
6. Yang L, Li J, Wei W, Pu Y, Zhang L, Cui T, Ma L, Wang B, Zhao Y, Fu P. Blood Pressure Variability and the Progression of Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2023 Apr;38(5):1272-1281. doi: 10.1007/s11606-022-08001-6. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36650323; PMCID: PMC10110830.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
8. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005 Mar;23(3):505-11. doi: 10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a. PMID: 15716690.