

知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特願 2000-292852 臨床治療・治験の支援方法及びその支援プログラムを記録した記録媒体。(審査請求中)

図表

図 1. 研究登録・第 1 ステップの指令までの作業フローチャート

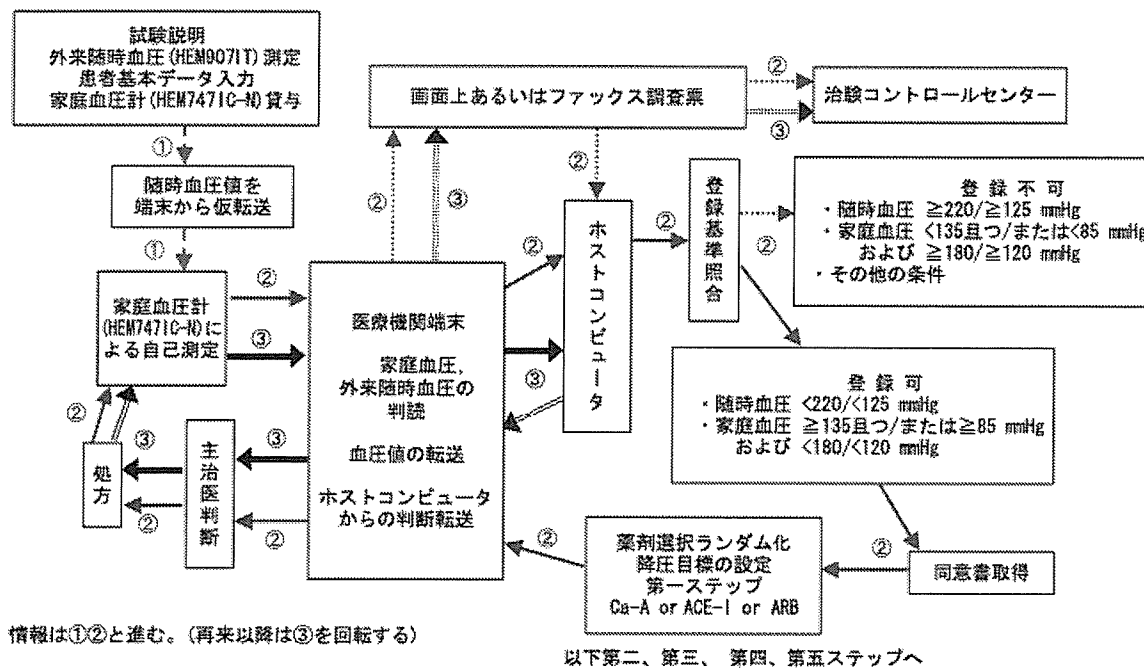
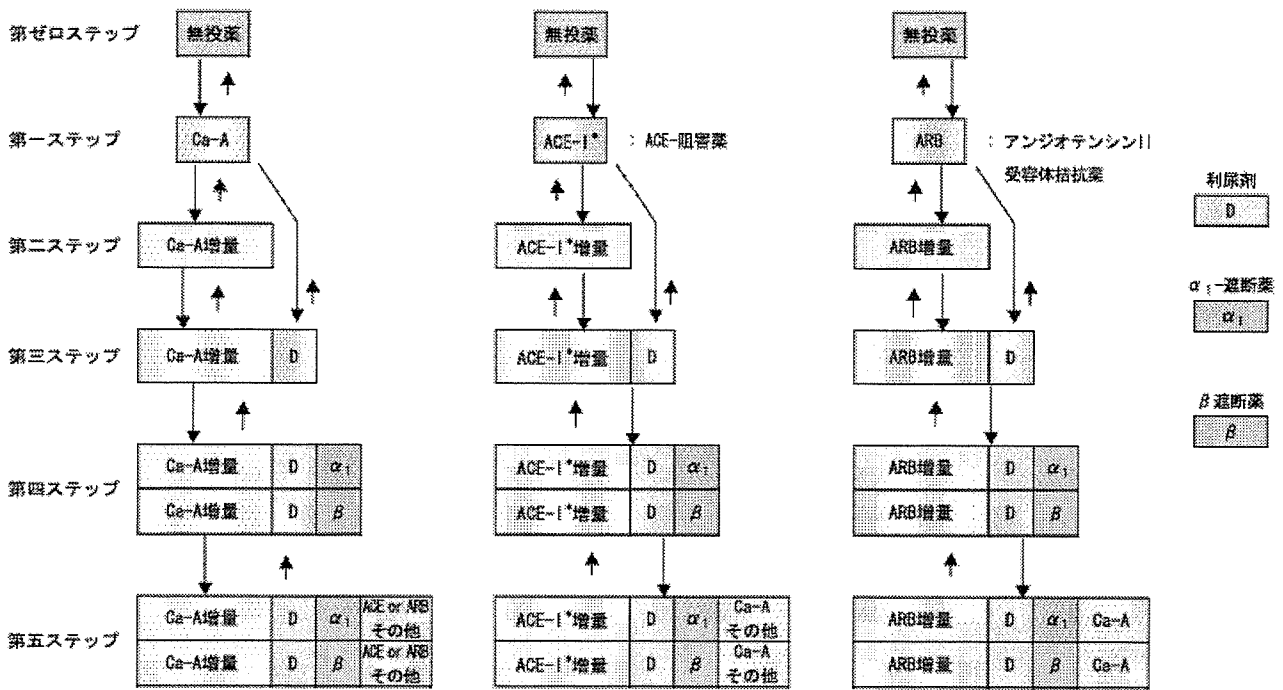
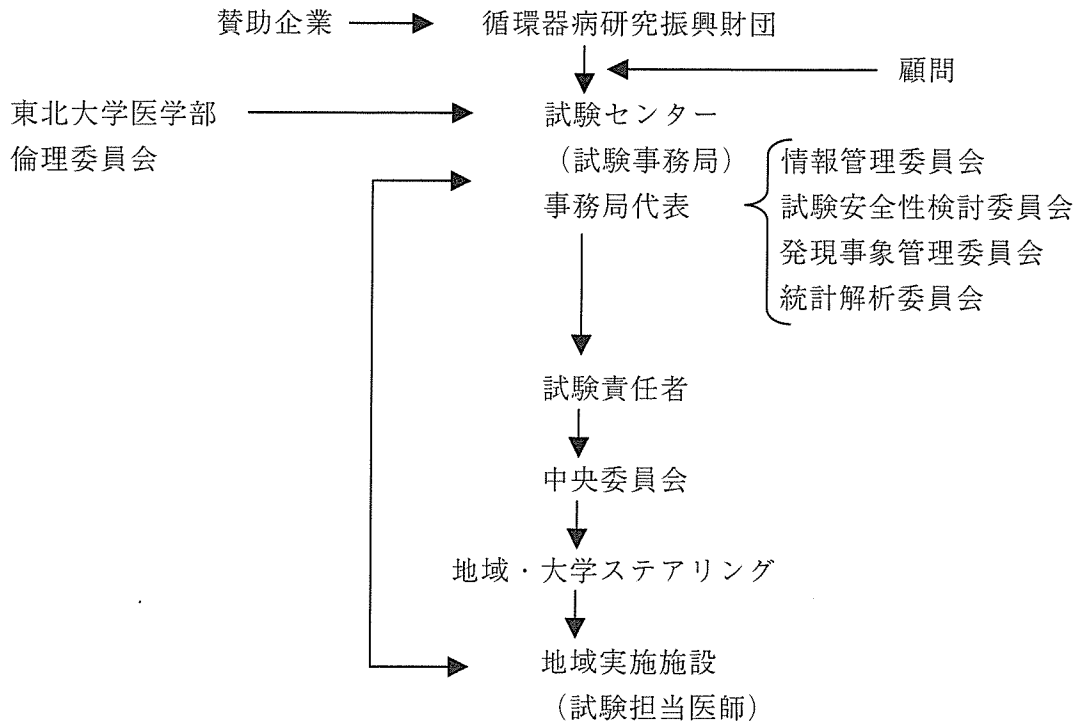


図 2. 薬剤ステップ変更の簡易フローチャート



*ACE-Iの副作用が出た場合、ARB に切り替える。第五ステップの「その他」には中枢性交感神経抑制薬が含まれる。

図 3. HOMED-BP 研究組織図



職域における高血圧の予防対策

齊藤 郁夫

1. 研究目的

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2000 年版(JSH2000)では血圧 140/90mmHg 以上を高血圧とし、130~139/85~89mmHg を正常高値血圧、130/85mmHg 未満を正常血圧、120/80mmHg 未満を至適血圧に分類している¹⁾。アメリカの高血圧合同委員会第 7 次勧告(JNC7)では 140/90mmHg 以上を高血圧、120~139/80~89mmHg を前高血圧、120/80mmHg 未満を至適血圧としている²⁾。

どちらのガイドラインも正常高値血圧、前高血圧を対象に高血圧予防のための生活習慣の修正を勧めているが、しかし、これらの集団からどの程度高血圧が発症するかは知られていない。本報告ではわれわれの職域における高血圧の予知に関する 2 つの研究から^{3, 4)}、高血圧の発症を予知する要因を明らかにし、高血圧の予防対策を考察する。

2. 研究方法

対象は 30 歳から 65 歳までの教育機関の教員、職員である。1983 年に定期健康診断を受診し、高血圧、糖尿病でなく、1993 年にも受診した男性 292 名(第 1 集団)、1993 年に定期健康診断を受診し、高血圧、糖尿病でなく、2000 年にも受診した男性 310 名(第 2 集団)である。

定期健康診断項目である体重、身長から BMI (体重 / (身長)²) を計算、血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、血糖について解析し、第 2 集団ではインスリンも測定した。

3. 研究結果

1) 第 1 集団

平均年齢は 42 歳であり、9 年間の観察中、49 名(17%)が高血圧を発症した。高血圧を発症しなかったもの(非高血圧群)、高血圧を発症したもの(高血圧群)の 1983 年の成績を比較すると、BMI、血圧、中性脂肪が高血圧群で高かった(表 1)。これらから BMI24 以上、正常高値血圧、中性脂肪 150mg/dl 以上を予知因子とすると、予知因子を持たないものでは 8%、予知因子を 1 つ持つものでは 20%、2 つ持つものでは 42%、3 つ持つものでは 60%が高血圧を発症した。BMI24 以上かつ正常高値血圧のものでは 47%、中性脂肪 150mg/dl 以上かつ正常高値血圧のものでは 42%が高血圧を発症した。

2) 第 2 集団

平均年齢は 45 歳であり、7 年間の観察中、58 名(19%)が高血圧を発症した。205 名の正常血圧のうち 24 名(12%)、105 名の正常高値のうち 34 名(32%)が高血圧を発症した。1993 年の成績のインスリン抵抗性、HOMA-IR で 3 群(a, b, c)に分割したところ、a で 12 名(11.7%)、b で 16 名(15.4%)、c で 30 名(29.1%)が高血圧を発症した。c では BMI、血圧、血糖、中性脂肪が高かった(表 2)。

4. 考察

1) 正常血圧、正常高値血圧から高血圧の発症

正常血圧、正常高値血圧のどちらからも高血圧は発症するので、どちらも生活習慣の見直し、修正が必要という観点から JNC7 では区別をなくし前高血圧とした。われわれの観察では高血圧の発症は正常血圧の 12%、正常高値血圧の 32%であり、生活習慣の見直し、修正の必要性は異なり、JSH2000 のように区別を残すほうがよいであろう。

2) 代謝性因子と高血圧の発症

肥満傾向、中性脂肪高値のものでは高血圧が発症しやすいことが示され、またインスリン抵抗性が高いものでは高血圧が発症しやすいことが明らかであった。これは metabolic syndrome が前高血圧、前糖尿病状態であることを示唆している。

3) 職域における高血圧の一次予防

定期健康診断項目から正常高値血圧、肥満、中性脂肪高値を有するものに対し生活習慣の見直し、修正の指導を行うことが必要であろう。現在、これらの対象から希望するものに食事、運動指導を行いつつあり、その効果を検討する予定である。

5. 結論

- 1) 高血圧予防の対象を絞るためには正常血圧、正常高値血圧の区別を残す方がよい。
- 2) 正常高値血圧、肥満、中性脂肪高値を合わせて、高血圧予防の対象を絞ることができる。

参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2000 年版，日本高血圧学会，東京，2000.
- 2) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.*: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 3) 和井内英樹，辻岡三南子，河辺博史，齊藤郁夫：成人男性における高血圧の発症予測因子．慶應保健研究 1999；17：45-49.
- 4) Hirose H, Saito I, Kawabe H, Saruta T: Insulin Resistance and Hypertension: Seven-year Follow-up Study in Middle-aged Japanese Men (the KEIO Study). *Hypertens Res* 2003; 26: 95-800.

研究発表

著書

齊藤郁夫：脳卒中ナビゲーター，高血圧治療ガイドライン(JNC-VI,JSH2000)，メディカルレビュー，2002年6月。

論文発表

齊藤郁夫：高血圧をなぜ治療しなければならないのか，成人病と生活習慣病 32(4)，2002年4月。

齊藤郁夫，河辺博史，辻岡三南子：ロサルタンとCa拮抗薬の併用の降圧効果の検討，医学と薬学 47(5)，2002年5月。

広瀬寛，齊藤郁夫：糖尿病に合併した高血圧の非薬物療法，内分泌・糖尿病科 14(5)，2002年5月。

齊藤郁夫他：高血圧患者の血圧コントロールと降圧薬の使用状況：1998年から2000年の調査，慶應保健研究 20(1)，2002年6月。

齊藤郁夫：Framingham研究の果たした役割，内科 90(2)，2002年8月。

齊藤郁夫：若年者の高血圧の病態と管理の実際，Medical Practice 19(9)，2002年9月。

齊藤郁夫：高血圧の薬物療法，臨床スポーツ医学 19，2002年9月。

齊藤郁夫：高血圧治療の意義と日本の高血圧治療ガイドライン，都薬雑誌 24(10)，2002年10月。

齊藤郁夫：高血圧の病態—肥満との関連，都薬雑誌 24(11)，2002年11月。

齊藤郁夫：生活習慣改善の具体策，診断と治療 90(11)，2002年11月。

齊藤郁夫：臓器障害，生活習慣病を合併した高血圧の治療と最近のエビデンス，都薬雑誌 24(12)，2002年12月。

齊藤郁夫：アンジオテンシンII受容体拮抗薬間の臨床的有用性に違いはあるか，降圧効果，副作用に大きな差はない，Modern Physician 22(12)，2002年12月。

齊藤郁夫：QOLと服薬コンプライアンス，診断と治療 91(1)，2003年1月。

学会発表

Saito I. Treatment of hypertension in Japan. The 7th Asia-Pacific AII board meeting, April 2002.

Saito I, Hirose H, Kawabe H, Tsujioka M, Shibata, Saruta T. Insulin resistance and hypertension: Seven-year follow-up study in Japanese men aged 30-65 years. The 19th International Society of Hypertension, June 2002.

Saito I, Hirose H, Kawabe H, Tsujioka M, Murata, Saruta T. Serum uric acid and blood pressure in Japanese adolescents. The 19th International Society of Hypertension, June 2002.

齊藤郁夫：コンセンサスカンファレンス，高血圧ガイドライン，第34回日本動脈硬化学会 2002年7月。

齊藤郁夫：高血圧の疾病管理，第5回臨床指標研究会，2002年7月。

図表

表 1 第 1 集団の観察開始時の成績

	非高血圧発症群 (n=243)	高血圧発症群 (n=49)
年齢	42(6)	43(6)
BMI	22.0(2.4)	23.3(2.3)**
収縮期血圧(mmHg)	110(11)	120(10)**
拡張期血圧(mmHg)	72(9)	78(7)**
総コレステロール(mg/dl)	191(30)	191(29)
中性脂肪(mg/dl)	112(97)	152(142)*
HDL コレステロール(mg/dl)	57(13)	55(13)
血糖(mg/dl)	94(7)	95(9)

*p<0.05, **p<0.001

平均 (標準偏差)

表 2 第 2 集団の観察開始時の成績

	a (n=103)	b (n=104)	c (n=103)
年齢	45(8)	45(7)	43(8)
BMI**	21.8(2.1)	22.4(2.2)	23.7(2.8)
収縮期血圧	121(11)	122(11)	125(9)
拡張期血圧*	72(8)	73(7)	75(6)
総コレステロール	195(29)	203(32)	208(35)
中性脂肪**	103(64)	123(80)	167(98)
HDL コレステロール	60(15)	56(13)	53(13)
血糖	91(8)	93(6)	100(19)

*p<0.05, **p<0.01

平均 (標準偏差)

降圧薬の減量・中止は非薬物療法で可能か；一般診療の立場から

田中 繁道、鈴木 一夫

1. 研究目的

運動療法や食事療法などの非薬物療法による降圧効果に関しては過去の多くの報告で明らかである。しかし、これらはいずれも厳格な管理下で施行された試験であり、一般診療の立場からの報告は皆無に等しい。

また家庭血圧計の普及により、最近では外来随時血圧に比べて家庭血圧がその予後や臓器障害をよりよく反映するという報告もみられるようになり、国際コンセンサス会議や各国のガイドラインは概ね 135/85mmHg 以上を高血圧とする方向にある。

そこで、手稲溪仁会クリニック循環器科外来（手稲溪仁会病院併設の一般外来部門）通院中で、降圧薬服用中の高血圧患者を対象に、家庭血圧を基準に食事療法と運動療法により降圧薬の減量あるいは中止が可能か否かの前向き試験を行った。

2. 研究方法

1) 対象

以下に本試験の登録基準、除外基準、降圧薬の中止および減量、あるいは増量・追加基準、そして試験の中止・脱落の基準を示す。

(1) 被験者の登録基準

- ① 手稲溪仁会クリニック循環器科外来通院中で降圧薬服用中の本態性高血圧患者
- ② 年齢：20 歳以上 70 歳未満
- ③ 性；不問
- ④ 家庭血圧（朝食前、就寝前）が測定可能なもの
- ⑤ 栄養士による栄養指導を受け、さらに運動療法（歩行が中心）が可能なもの
- ⑥ 本試験の趣旨を理解し、同意を得たもの

(2) 除外基準

- ① 二次性高血圧患者
- ② 狭心症、心筋梗塞や脳血管障害などの明らかな心血管合併症があるもの
- ③ 糖尿病合併症例
- ④ 尿蛋白(+)や腎機能障害（血清 Cr > 1.3mg/dl）のあるもの
- ⑤ 心房粗動、心房細動や明らかな心電図異常を認めるもの
- ⑥ 活動性の悪性腫瘍の合併例
- ⑦ その他、本試験の対象として不適切と判断したもの

(3) 降圧薬の減量及び中止、あるいは増量・追加基準

受診前 1 ヶ月間に朝食前家庭血圧を最低 5 回以上は測定していて、平均朝食前血圧が 135/85mmHg 未満の非高血圧者を対象に、同意を得た上で減量する。また 135/85mmHg 以上の場合は増量する。

(4) 試験の中止あるいは脱落の基準

糖尿病合併や活動性の悪性腫瘍の合併が判明した場合は脱落例として扱い、また、脳心血管・腎障害が発症した時点で試験を中止する。

2) 方法

本試験対象に該当する患者に本試験の趣旨を説明し、栄養指導を受けること、上腕による家庭血圧を朝食前、就寝前に座位で測定し、その血圧値と万歩計による1日歩行数を記録することに同意した患者を登録した。

栄養指導は秋田県立脳血管研究所の栄養指導マニュアルに準拠した。外来診療時には食事や運動療法の重要性を強調し説明した。万歩計は貸与した。外来血圧は水銀血圧計で座位、上腕で測定した。

2001年7月18日から9月30日の間に患者登録をし、2003年3月まで追跡した。追跡期間は14-20ヶ月で平均 17.9 ± 1.3 ヶ月であった。

登録数は80名(男33名、女47名)で、うち15例(男8例、女7例)が脱落した。8例は家庭血圧測定が極めて少ないため、5例は通院回数が極めて少ないため、1例が糖尿病合併の判明、1例が脳梗塞の既往が判明したための脱落であった。脱落例を除いた65例(男25例、女40例、年齢42-69歳、平均 58.7 ± 7.0 歳、高血圧罹病期間は0.1-32年、平均 9.2 ± 7.3 年)を解析対象とした。

数値は平均 \pm 標準偏差値であらわした。群間比較は一元配置分散分析(Bonferroniの検定)で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

3. 研究結果・考察

1) 転帰

解析対象者全例の転帰は以下のごとくであった。降圧薬中止例:8例(12.3%)、降圧薬減量例:22例(33.8%)、降圧薬不変例:24例(36.9%)、降圧薬増量・追加例:11例(16.9%)で、降圧薬を中止および減量した例は30例を数え、追跡46.2%を占めた。この期間中には追跡対象全例に脳心血管・腎合併症は発現しなかった。なお、脱落した15例も脳心血管・腎合併症を発症することなく外来通院している。

2) 全体の要約(表1)

登録時のBMIは 23.7 ± 2.5 、外来血圧は $143.3 \pm 14.1/84.4 \pm 10.0$ mmHg、降圧薬剤数は1-4剤(平均 1.83 ± 0.84 剤)であった。登録後最初の外来血圧(2回目)は $143.0 \pm 15.4/83.1 \pm 10.7$ mmHg、家庭朝食前血圧は $128.4 \pm 9.4/82.4 \pm 7.0$ mmHgであった。2回目外来血圧と朝食前家庭血圧の差(外来血圧-家庭血圧)は、朝食前 $14.5 \pm 17.2/0.7 \pm 11.1$ mmHgであった。追跡最終時の外来血圧は $145.0 \pm 17.7/82.1 \pm 10.4$ mmHg、家庭朝食前血圧は $131.5 \pm 7.9/83.4 \pm 6.5$ mmHgで、その差は $13.5 \pm 20.2/1.3 \pm 10.8$ mmHgであった。最終的な降圧薬剤数は0-4剤(平均 1.59 ± 1.03 剤)であった。歩行数のデータが取れたのは登録後最初(2回目)で56例、最終時には37例でデータとして使用するには問題が残った。また、栄養士による栄養指導を一度も受けていない症例が7例存在した。

3) 各群の要約(表2)

表2に降圧薬を止めた群、減量した群、不変の群、増量あるいは追加した群それぞれの諸量の要約を示した。

登録時のBMIは増量・追加した群で最も大きく、減量した群および不変の群に比べて有意に大であった。2回目の外来血圧に各群間に明らかな差はなかったが、家庭朝食前および就寝前収縮期血圧は止めた群<減量した群<不変の群<増量・追加した群の順であった。2回目来院時の外来と家庭朝食前の収縮期血圧の差(2回目 Δ SBP、 Δ DBP)は減量した群、不変の群、増量・追加した群と比較して止めた群で大きかったが有意差は認めなかった。最終時の外来と家庭の収縮期血圧の差(最終時 Δ SBP、 Δ DBP)も同様の傾向であった。登録時と最終時のBMI差(Δ BMI)には各群差をみななかった。表には示さないが、降圧薬を止めた群と減量した群の合計30例の降圧薬減量数は平均 2.0 ± 0.5 剤であった。

4. 結論

降圧薬服用中の高血圧患者 65 例を対象に、家庭血圧を基準に食事療法と運動療法により降圧薬の減量あるいは中止が可能か否かの前向き試験を行い、以下の結果を得た。

1. 転帰は降圧薬中止例：8 例（12.3%）、降圧薬減量例：22 例（33.8%）、降圧薬不変例：24 例（36.9%）、降圧薬増量例：11 例（16.9%）で、降圧薬を中止および減量した例は 30 例（46.2%）を占めた。この期間中には追跡対象全例に脳心血管・腎合併症は発現しなかった。
2. 各群間の 2 回目の外来血圧に各群間に明らかな差はなかったが、家庭朝食前および就寝前収縮期血圧は止めた群<減量した群<不変の群<増量・追加した群の順であった。
3. 降圧薬を止めた群と減量した群の合計 30 例の降圧薬減量数は平均 2.0 ± 0.5 剤であった。

以上から、一般診療の場においても非薬物療法を徹底し家庭血圧値を基準にすることにより、外来患者の 10%程度が降圧薬を中止することができ、半数弱の症例で減量できることが示された。

参考文献

1. Asmar R et al. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens* 2000;18:493-508.
2. 日本高血圧学会家庭血圧測定条件設定作業部会：家庭血圧測定条件設定の指針。日本高血圧学会，2003.
3. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7th Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
5. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2000 年版。日本高血圧学会，2000.

図表

表 1. 全体の要約

	n	平均	SD	最大値	最小値
性 (男/女)	65	25/40			
年齢	65	58.7	7	69	42
罹病歴(年)	65	9.2	7.3	32	0.1
追跡期間(月)	65	17.9	1.3	20	14
登録時 BMI	65	23.7	2.5	32	18.6
外来 SBP	65	143.3	14.1	176	116
DBP	65	84.4	10	106	50
薬剤数	65	1.83	0.84	4	1
2回目 外来 SBP	65	143	15.4	174	116
DBP	65	83.1	10.7	110	58
家庭朝 SBP	65	128.4	9.4	146	105
DBP	65	82.4	7	101	71
家庭夜 SBP	65	124.9	9.9	141	101
DBP	65	78.2	7.4	97	63
歩行数	56	8559	2569	15691	4596
最終時 BMI	65	23.6	2	33.1	18.6
外来 SBP	65	145	17.7	194	110
DBP	65	82.1	10.4	110	48
家庭朝 SBP	65	131.5	7.9	151	113
DBP	65	83.4	6.5	109	71
家庭夜 SBP	62	128.3	8.4	148	111
DBP	62	80	6.3	93	65
歩行数	37	7777	2630	13064	2356
薬剤数	65	1.59	1.03	4	0
2回目 Δ SBP (外来-家庭朝)	65	14.5	17.2	60	-21
Δ DBP (外来-家庭朝)	65	0.7	11.1	34	-21
2回目 Δ SBP (外来-家庭夜)	65	18.1	16.5	53	-19
Δ DBP (外来-家庭夜)	65	4.9	10.5	35	-17
最終時 Δ SBP (外来-家庭朝)	65	13.5	20.2	66	-30
Δ DBP (外来-家庭朝)	65	-1.3	10.8	24	-25
最終時 Δ SBP (外来-家庭夜)	63	17.4	18.4	69	-12
Δ DBP (外来-家庭夜)	63	2.3	10.2	25	-19
Δ BMI (登録時-最終時)	65	0.1	0.6	2.6	-1.4
Δ 歩行数 (2回目-最終時)	34	399	1653	3827	-3344
Δ 薬剤数 (登録時-最終時)	65	0.24	0.83	2	-3

表 2. 各群の要約

	1. 止めた群			2. 減量した群			3. 不変の群			4. 増量・追加した群			有意差
	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	
性(男/女)	8	2, 6		22	12, 10		24	7, 17		11	4, 7		ns
年齢	8	54	6.9	22	59.3	6.3	24	59.3	7.5	11	61.5	6.1	ns
罹病歴 (年)	8	9.9	9	22	11.5	8.6	24	7.9	6.1	11	6.8	5.2	ns
登録時 BMI	8	24.2	2.6	22	23.1	2.1	24	23.1	2.1	11	25.7	3.2	2vs4(0.026), 3vs4(0.022)
外来 SBP	8	149.8	18.2	22	142	14.6	24	140.9	13.7	11	146.5	9.6	ns
DBP	8	88.3	9.1	22	83.3	7.8	24	83.2	9.4	11	86.5	14.8	ns
薬剤数	8	1.13	0.35	22	2.4	0.73	24	1.71	0.81	11	1.55	0.82	検定せず
2回目 外来 SBP	8	139	16.9	22	141.2	14.9	24	142.4	14.6	11	150.5	16.4	ns
DBP	8	83.5	6.7	22	83.6	10.1	24	81	11.3	11	86.2	13.1	ns
家庭朝 SBP	8	118.8	9.4	22	125.8	8.2	24	130.5	8.1	11	136.3	6.7	1vs3(0.04), 1vs4(0.00), 2vs4(0.05)
DBP	8	78.4	4.7	22	81.3	6.9	24	82.7	6.1	11	87.1	8.3	1vs4(0.04)
家庭夜 SBP	8	116.4	8.4	22	120.9	9.8	24	127.4	8.1	11	133.5	6	1vs3(0.01), 1vs4(0.00), 2vs4(0.00)
DBP	8	74.4	3.6	22	76.8	6.5	24	79	7.5	11	82.5	9.1	ns
最終時 BMI	8	23.5	2.2	22	23.2	1.8	24	23.3	1.8	11	25.4	2.6	ns
外来 SBP	8	147.5	20.4	22	148	19.5	24	143.7	14.1	11	139.8	19.8	ns
DBP	8	84.3	10.3	22	85	9.3	24	80.3	9.2	11	78.9	13.9	ns
家庭朝 SBP	8	126.5	8.7	22	130	7	24	132.4	7.6	11	136.7	6.8	1vs4(0.03)
DBP	8	80.8	5.1	22	84	7.7	24	82.7	4.8	11	86	7.8	ns
家庭夜 SBP	8	123.8	7.1	21	127.8	10.1	22	129.9	7	11	129.4	8.2	ns

IV 数学モデルの確立

1. マルコフモデルによる高血圧病態モデルの検討
..... 88
坂巻弘之
2. 高血圧医療対策のための基盤モデル構築—システムダイナミクスを用いて
..... 106
大野ゆう子

マルコフモデルによる高血圧病態モデルの検討

坂巻 弘之

1. 高血圧の疾病管理とモデリング

政策決定、組織における意思決定などの問題解決においては、問題にかかわる様々な要素とその関係についての整理が必要である。こうした問題の諸要素の関係を明示的に示したものがモデルであり、モデルの作成をここではモデリングと呼ぶ。

意思決定におけるモデリングの目的は、一般に以下のように整理することができるⁱ。

- ① 問題解決
- ② 問題構成要素の明確化
- ③ 問題構造の明確化
- ④ 意思決定者が制御できる要因の明確化
- ⑤ 問題解決基準の明確化

すなわち、モデリングとは、問題解決（意思決定）しようとする事項（research question）と、問題解決にからむ要素とそれらの関係、意思決定事項、意思決定による帰結（consequences）・成果(outcomes)とを明らかにし、意思決定プロセスの透明化・合理化を目的とし、意思決定をサポートするツールの一つである。

公衆衛生に関連したモデルの利用としては、ある疾患についての介入戦略と予後の記述をベースに、介入オプションの明確化、介入戦略の評価などが行われ、医療技術評価(Health Technology Assessment; HTA)や疾病管理(Disease Management)におけるツールとして汎用されている。

疾病管理とは、ある特定の疾病を対象に、患者・住民のセルフケアのための教育とともに、診療ガイドラインをもとに医療関係者の教育を重視するアプローチである。いいかえると疾病管理とは、慢性疾患を対象とし、診療ガイドライン等の標準化のためのツールを用いて、予防からリハビリまでの資源配分を最適化する手法であり、患者・住民への教育・啓蒙とともに、かかりつけ医-専門医間および職種間の役割分担や連携が行われるⁱⁱ。

疾病管理は、

- ① 現状分析と目標設定：医療成果や医療費、施設や機器の利用、人員などの資源配分、機能分担などの分析をベースとした目標設定
- ② 介入のためのプログラム：診療ガイドライン、非専門医・コメディカルへの教育プログラムや患者行動変容のための啓蒙プログラム・ツールの開発と導入
- ③ 評価モニターシステム：アウトカム・リサーチ等による医療成果のモニタリングの3つのコアからなるが、疾病管理の介入オプションを明らかにし、各介入オプションを導入した場合の事前評価のためのツールとしてモデリングが行われる。

また、高血圧のような生涯にわたる疾患の管理の流れを明らかにし、診療ガイドラインやクリニカル・パスにつなげるためにもモデルが用いられるⁱⁱⁱ。

高血圧は、わが国において受療患者数、医療費ともに大きな疾患の一つであり、病態の特徴として、医師のみならず栄養士、運動療法士などのコメディカルと患者自身の生涯にわたるコントロールが重要な疾患である。そこで、高血圧診療の課題と介入戦略について、関係者の議論のベースとしてモデリングを行うことは、わが国における高血圧対策のためにも重要であると考えられ、高血圧のモデリングを試み、その意義と課題について検討することとした。

2. モデリング手法

1) モデリングの種類

モデリングの種類はいくつかあるが、公衆衛生や HTA において用いられるモデルには以下のようなものがある^{iv}。

- ① 判断分析モデル Decision Analysis Model
- ② 外挿モデル Extrapolation Model
- ③ 疫学モデル Epidemiologic Model
- ④ マルコフモデル Markov Model

外挿モデルというのは、例えば短期間(臨床試験など)のデータから統計学的推計により長期の予後予測する場合のモデルであり、疫学モデルは、例えば、血圧のような中間指標や効能(Efficacy)をもとに疫学データから最終結果を推測するモデルであるが、疾病プロセスを記述するために汎用されるモデルは、判断分析モデルとマルコフモデルである。

2) 判断分析モデル

判断分析モデルは、いくつかの選択肢の中から最適なものを選ぶ意思決定手法のひとつであり、医学においては、臨床判断分析のための技法として、また、HTA においてもよく用いられるモデリングの手法である。

判断分析においては、判断樹(Decision Tree)が基本になる。判断樹を書くにあたっては、いくつかの決まりがあり、第一が、左から右に向かって書くこと、すなわち右が時間的に将来の出来事になることになっている。次に意思決定者の選択によって決められる分岐点を□(decision node: 選択点)、確率的な減少によって結果がわかる分岐点を○(chance node: 確率点)で書くことになっている(図1)。

通常、判断分析モデルを用いた分析は以下の手順で行われる。

1. 判断すべき問題の定義
2. 判断樹の設定
3. 結果の想定
4. 確率の推定
5. 価値の評価
6. 期待値の計算
7. 感度分析

簡単な例で示すと、まず、想定し得る分岐点をすべて網羅した判断樹を記述し、それらのシナリオの帰結を示す。

図2の例では、帰結として、質調整生存年(QALY Quality Adjusted Life Year)と費用を示している。ついで、各分岐点の移行確率が記入され、チャンスノードにおける期待値(例では、費用/効果比として費用/QALYで示されている)が計算される。

移行確率や帰結には不確実性が伴うことが多い。こうした場合には、各値を変化させ分析をしておし、結果がどのように変化するかを検討する。こうした分析のことを感度分析(sensitivity analysis)とよぶ。

判断分析モデルは、選択肢や将来起こり得るシナリオを網羅して評価するには優れた手法で、時間軸は常に左から右へ方向に進む比較的単純な推移を扱うのに適しているといえる。しかしながら、高血圧においては、生涯にわたる疾患で、血圧のコントロールと脳卒中罹患との関係をモデル化するにはあまり適切ではないと考えられる。

3) マルコフモデル

マルコフモデルは、観察期間複数の状態間を各観察期間(例えば1年)において同じ確率で推移するようなモデルを記述するのに適している。

きわめて単純化した例として、高血圧、脳卒中、死亡の3つの状態によるマルコフモデルの概念を示した。高血圧の状態から、毎年一定の割合で脳卒中に移行し、別の一定の割合で高血圧から死に、同様に脳卒中からも死亡に至るとする。

これらの移行確率は観察期間(例えば1年毎)で一定であるとの前提である。ここで、時間的に次の X_{n+1} がどうなるかは、現在 X_n のみに確率的に依存し、過去の履歴 $X_0 \cdots X_{n-1}$ には無

関係であるとしており、この性質が成り立つ確率過程のことをマルコフ連鎖とよぶ。また、ある状態 i から別の状態 j へ移る確率 $P(i,j)$ を推移確率といい、この確率が観察期間(cycle)に関係なく一定であることを斉次(homogeneous)であるという。

この概念図を、別の形で整理したものが図 3 である。各疾病の状態は、 S_1 、 S_2 ・・・で示され、各状態から別の状態へ移行する確率は P_{ij} で示されている。このような図を推移図とよぶ。さらに、状態間の移行確率は、時間的に X_{n+1} がどうなるかは X_n のみに依存するから、前後の移行確率を行列式で表すことができ、この行列式を移行確率行列とよぶ(図 4)。

この移行確率行列を数学的に展開することで、各状態の n_i における値を求めることができる。しかしながら、簡単にはエクセルなどの表計算ソフトによりシミュレーションすることも可能である。実際に架空の移行確率行列により 3 つの状態についてシミュレーションを行い、観察初期の 1000 名がどのように推移するかをグラフ化したものが図 5 である(移行確率行列は架空の数値)。このように、各状態の患者数のシミュレーションができれば、1 患者の QOL をもとに QALY や平均生存年、期待費用などが計算できる。

そこで、今回は高血圧介入の長期的な帰結をモデル化することの可能なマルコフモデルを用いた高血圧モデルの作成を試みることにした。

3. マルコフモデルによる高血圧モデル作成の試み

1) モデル作成手順

① インフルエンスダイアグラムならびに推移図の作成

高血圧管理に関連する事項を図 5 のインフルエンスダイアグラムにまとめた。今回作成したインフルエンスダイアグラムにおいては、判断樹の考えをもとに、意思決定にかかわる事項(判断点)を四角で、意思決定者により介入できない事象(確率点)を楕円で、介入等の評価に関する事項を二重線の八角形で示している。

意思決定にかかわる事項というのは、政策施政者や臨床医などが介入にかかわれる事象であり、例えば、集団介入を積極的に実施するか、どんな治療法を選択するか、家庭血圧計の普及を進めるか、などがある。また、JNC-IV や WHO により新たな基準が定められているように、高血圧分類や血圧コントロール目標についても、ガイドラインなどにより設定できることから、意思決定にかかわる事項として分類している。

意思決定者により介入できない事項は、上記の介入によって、被介入者数や患者数がどのように変化するか、治療による効果、成果などが含まれる。介入結果により変化する事項のうち、介入評価、特に政策評価において重要な評価項目は八角形で示してあり、評価項目としては、患者数(受療社数)や脳卒中患者数、死亡者数、集団としての健康状態変化、費用変化などがある。

インフルエンスダイアグラムをマルコフモデルにあわせて推移図にしたものが図 6 である。推移図にするには、実際に入手・使用可能なデータの制約により、モディファイが必要になる。さらに、マルコフモデルにおいては、いくつかの基本的な制約もある。

その第一が、マルコフモデルでは、基本的にすべての事象は確率で示される事象しか扱えないということである。すなわち、上述のように、インフルエンスダイアグラムでは、意思決定にかかわる事項が盛り込まれているが、マルコフモデルでは、これをなんらかの形で確率点に変換するか、各判断・介入種別ごとにモデルを作成するなど対処することがある。

また、高血圧にかかわる状態を S_i として明確化する必要があることから、血圧値を連続データとして扱うことも困難である。例えば、高リスクストラテジーや集団アプローチによる集団での血圧値の変化は数 mmHg 程度と予想されるが、1 mmHg の変化が脳卒中罹患患者数何人の変化になるかという予測には向かない。こうした事例に対しては、重回帰モデルのような数学的モデルのほうが向いていると考えられるが、マルコフモデルでは、疫学的データが得られれば、集団アプローチによる高血圧罹患確率の変化の形でモデルに組み入れる必要がある。

それ以外に、今回のモデル作成において、当初期待された事項とそれに対する扱いを表

にまとめた。

これらの諸条件・前提をもとに推移図にまとめたものが、図 7 である。モデル作成においては、高血圧患者数をシミュレーションするためのパート、脳卒中罹患と非脳卒中死亡をシミュレーションするためのパート、脳卒中発症から脳卒中死亡をシミュレーションするためのパートの 3 つに分けて作成している。それぞれにわけて作成することにより、一次、二次予防が高血圧患者数に及ぼす影響を評価できるようにしたり、三次予防効果のシミュレーションを行うなど、政策目的にあわせた使用ができるようになっている。

② 移行確率行列からシミュレーションモデル作成

シミュレーションモデル作成のための表計算モデルは、エクセルを用いて作成した。モデリングにおける諸条件・前提、データソースを表 2 に示した。

(A) 高血圧区分モデル

移行確率マトリックスを表 3 に示したが、高血圧患者数と各治療の患者数をシミュレーションするためのパートである。血圧区分については、移行確率のデータソースに「国民栄養調査」を用いているため、旧分類（低血圧・正常：～139mmHg/～89mmHg、境界域：140～159mmHg/90～95mmHg、高血圧：160mmHg～/95mmHg～）を用いている。

移行確率については、国民栄養調査の個票データを集計し、5 歳階級のコホートのある時点ならびに 5 年後のそれぞれの割合から求めることが可能であるが、実際の値にはかなりのばらつきがあり、元のデータをモデルにあてはめることが困難であるため、高血圧・公衆衛生の専門医意見をもとに暫定的な値を用いた。

移行確率・10 年間のシミュレーション結果の例を表 3・(2)に示した。

その他用いた前提は以下の通りである。

- 「無治療」とは、「高血圧」の診断がなされておらず、治療をうけていないものをさしている。実際には、時間の経過により高血圧との診断がなされ治療を受ける確率は高まると考えられるが、ここではモデルには組み入れていない。
- 「境界域」から「正常」への移行はない。「高血圧」から「境界域」「正常」への移行はない。
- 一度治療を開始したものは治療をやめることはない。
- コンプライアンス・副作用については考慮しない（コントロール不良の原因である可能性もあり、血圧コントロールで勘案されているとする）。
- ライフスタイル修正は、現在、どの程度が受けているか、効果持続についてのデータはない。そのため、モデル作成のために暫定的な数値を入れている。

(B) 脳卒中モデル

脳卒中モデルでは、パート(A)の各血圧区分ならびに治療状況からの脳卒中罹患数をシミュレーションするためのパートである。ここでは、治療方法の違いによる脳卒中発症のリスクには差がない（血圧コントロール状況のみに影響される）こととしている。移行確率は、秋田県脳卒中登録のデータをもとに専門医意見の調整によってあてはめた。移行確率・10 年間のシミュレーション結果の例を表 4 に示した。

その他の前提は以下のとおりである。

- 一度脳卒中発症したものは、脳卒中発症モデルの外部に移行（脳卒中死亡モデルへ移行）
- 脳卒中以外の死亡リスクは血圧区分とは無関係
- 加齢 1 年ごとに脳卒中発症リスク・死亡リスクがあがる（モデルに組み入れられるようにする）。
- 薬物療法を受けているものは、境界域であっても高血圧と同様の脳卒中発症リスクとする（利用データの分類との整合性、制約のため）

これらの前提をまとめたものが以下である。

血圧正常・服薬なし		正常血圧
境界域・無治療		境界域・無治療
境界域・ライフスタイル修正	コントロール良	正常血圧と同じリスク
	コントロール不良	境界域・無治療と同じリスク
境界域・薬物治療	コントロール良	高血圧・薬物治療・コントロール良と同じリスク
	コントロール不良	高血圧・薬物治療・コントロール不良と同じリスク
高血圧・無治療		高血圧・無治療
高血圧・ライフスタイル修正	コントロール良	境界域・無治療と同じリスク
	コントロール不良	高血圧・無治療と同じリスク
高血圧・薬物治療	コントロール良	高血圧・コントロール良
	コントロール不良	高血圧・コントロール不良

(C) 脳卒中死亡モデル

脳卒中罹患移行、脳卒中の ADL 重症度群別への移行と死亡のシミュレーションを行うためのパートである。パート(B)による各年度で発症した脳卒中患者が軽度、中等度、重度の ADL ならびに死亡のそれぞれに移行する確率と 10 年間のシミュレーションの例を表 5 に示した。移行確率は秋田県脳卒中登録のデータをもとにした。

また、パート(A)から(C)までを総合したシミュレーション結果を表 6 ならびに図 8 に示した。

4. 考察

高血圧と関連疾患としての脳卒中に関する要因をまとめ、マルコフモデルによりモデリングを試みた。

モデリングにおいては、データの制約を考慮に入れなければ、考え得るすべての事象・要因を盛り込んだモデリングが可能である。しかし現実には、情報が不足していることが多く、データの制約によってモデルを単純化しなければならないことが多い。

今回のモデル作成においては、ライフスタイル修正と薬物介入を主な比較の要点とし、高血圧による帰結、成果を脳卒中のみを取り扱ったモデル作成を試みている。こうした比較的単純なモデルでありながら、推移図を記載すると図 7 に示したようになり複雑になり、しかも推移図を記載するのに十分なデータがないことも明らかとなった。

また、高血圧管理に関する政策判断に重要と考えられながら、モデルに含めなかった項目には以下のものがある。

- 糖尿病、脂質代謝異常、虚血性心疾患既往などのリスク要因
- 喫煙、運動など生活上のリスク
- 性・年齢階層別のリスク
- 薬剤の種類による血圧コントロールへの影響と脳卒中罹患
- 脳卒中の種類（脳出血、脳梗塞、その他）
- 高血圧新分類（JNC-VI、WHO など）

こうした限定はあるものの、今回のモデリングにより明らかとなった事項について考察してみたい。

1) データ制約

前述の通り、モデリングにおける最大の制約要因はデータである。今回のモデリングにおいては、国民栄養調査をベースに行った。栄養調査は、各年度の抽出サンプル数が 5000

人程度あり、それ自体は精度の高いデータではあるが、実際にモデルにあてはめてシミュレーションを行うと現実とそぐわないと考えられる結果となる。性・年齢階層、生活習慣別など細分化して、移行確率を求めると、値の信憑性が低くなることが推察される。

また、個票データを用いることで、高血圧の新しい基準での分類も可能ではあるが、脳卒中罹患に関するデータが旧分類で収集されているために、栄養調査データも旧分類での扱いとせざるをえなかった。

モデリングにおいては、複数のデータソースが用いられるため、例えば、脳卒中登録のデータを新高血圧分類基準にから再集計するなど、モデリングから各データソースの整合性を図ることが必要になる。今後、より汎用的なモデルを作成しながら、既存統計データの見直しを行っていく必要がある。

性・年齢階層については、それぞれの階層ごとの移行確率が必要となるが、今回は、暫定的な値の移行確率を示した。これについても、今後、性・年齢階層ごとに作成する必要がある。

2) モデルの利用

今回作成したモデルでは、3つのパートにわけることにより、公衆衛生学的な予防による帰結の変化をシミュレーションすることができるようにしている。

例えば、一次予防、二次予防については、介入手段とは直接結びついていないものの、介入によって高血圧患者割合や受療患者割合が変化し、変化した結果を移行確率の表の値を変化させることによって、以降の人口を予測できるようになっている。

上記のようにデータ自体の制約はあるものの、各状態 S_i ごとの人口がシミュレーションされることにより、各状態での費用と健康状態のデータを当てはめることにより、費用-効果分析 cost-effectiveness analysis に結びつけることができる。

効果(effectiveness)としては、ある期間の死亡数とすることも可能であるし、各年度での死亡数が計算されていることから、生命表の考え方をもとに、当該年齢での平均余命を計算することもできる。また、各状態の健康状態を QOL として表せば、シミュレーション期間内の質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year; QALY) で示すこともできる。

費用、QOL の値についても架空の値ではあるが、費用と効果について計算したものを表 8 費用-効果記述として示した。さらに介入によって各状態の人口が変化することによって費用/効果比も変化し、モデルによって介入ごとの費用-効果分析も可能となる。今後、費用についてのより精緻なデータの収集が望まれる。

介入による帰結・効果ならびに費用の変化を数値化することにより介入の優先順位づけなど政策判断への応用も可能になる。

今後、データの精緻化を測りながら、さらに汎用性の高いモデル作成を行うことが重要と考えられた。

図表

図 1. 判断樹の概念

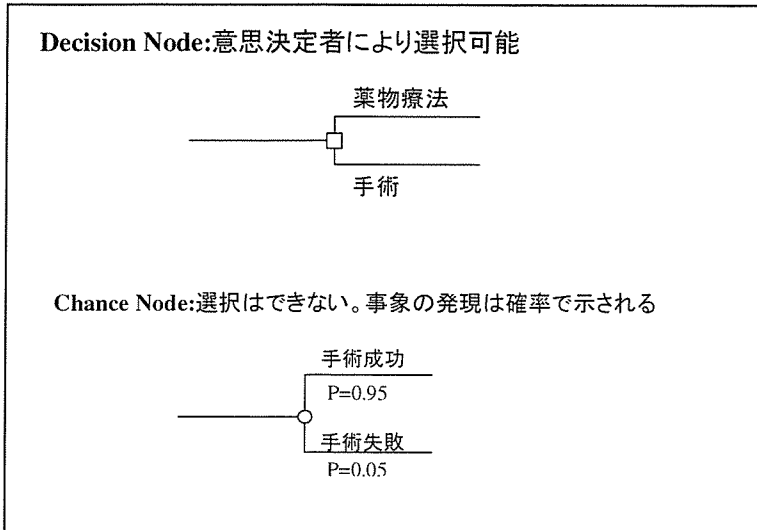


図 2. 高血圧判断樹モデルの例

