

図1. 保健指導前後における BMI の分布の移動

平均値はわずか(26.7±3.1→26.3±3.2)に移動したのみだが、度数のピークは 25.2 から 24.8 へ動いた。

表 4 保健指導実施前後の生活習慣実施状況の変化 (n=512)

	生活習慣	実行者割合(%)		P*
		保健指導 開始時	保健指導 終了時	
体重管理	1. 体重は毎日、腹囲は少なくとも週に1回は測るようにしている	19.3	46.7	<0.001
	2. 体重と腹囲の記録をしている	3.9	28.1	<0.001
運動習慣	3. 1日8000~10000以上歩くようにしている	17.8	44.5	<0.001
	4. 速歩で、週150分以上歩くようにしている	15.2	34.4	<0.001
	5. 普段から歩くように心掛け、できるだけ階段を使うようにしている	52.9	79.3	<0.001
	6. 仕事や家事で、体を動かす機会を多くしている	36.3	64.5	<0.001
	7. スクワット、腕立て伏せ、ダンベル体操などの筋トレを習慣にしている	10.4	25.0	<0.001
食習慣	8. 食事は満腹になるまで食べないようにしている	54.5	79.5	<0.001
	9. 食事はよくかんでゆっくり食べるようにしている	32.1	60.9	<0.001
	10. 食事は1日3回とし、間食や夜食はとらないようにしている	47.7	72.3	<0.001
	11. 寝る前は少なくとも2時間以上、何も食べないようにしている	39.6	64.6	<0.001
	12. 揚げ物や炒め物は頻度が多くならないようにしている	48.5	75.7	<0.001
	13. 脂身の多い肉は控えている	52.7	73.8	<0.001
	14. マヨネーズやドレッシングはかけすぎないようにしている	63.8	85.5	<0.001
	15. 野菜、海藻、きのこ類は気をつけて毎食とるようにしている	46.9	72.2	<0.001
	16. 漬物、つくだ煮や濃い味つけの物はあまり食べないようにしている	41.4	62.3	<0.001
	17. 麺類の汁は、いつも半分は残すようにしている	45.3	68.2	<0.001
飲酒習慣	18. 缶コーヒー、炭酸飲料、ドリンクなどの砂糖入りの飲料はほとんど飲まない	52.1	69.9	<0.001
	19. お酒は適量を守り、飲みすぎないようにしている	63.7	69.3	0.004
	20. 週に2日は「休肝日」をつくっている	71.6	77.9	<0.001
	21. お酒を飲むときのつまみが、多くならないように気をつけている	57.1	76.7	<0.001
	22. 晩酌は早く切り上げるようにしている	70.1	78.3	<0.001
その他	23. 睡眠不足はない	26.6	32.6	0.001
	24. ストレスをためることは少ない	31.4	43.2	<0.001
	25. たばこは吸わない	47.3	40.6	<0.001

*McNemar 検定

表5 BMI区分の改善と身体活動、脂質・食物繊維摂取関連項目の改善状況 (開始時 BMI 25 以上 30 未満, n=284)

分類	改善項目	改善者割合 (%)		P*
		BMI >25 へ 移行なし (n=224)	BMI >25 へ 移行あり (n=60)	
身体活動量増加	1日 8000~10000 以上歩くようにしている	29.0	33.3	0.517
	速歩で、週 150 分以上歩くようにしている	21.9	30.0	0.188
	普段から歩くように心掛け、できるだけ階段を使うようにしている	26.8	41.7	0.025
	仕事や家事で、体を動かす機会を多くしている	33.5	28.3	0.449
	スクワット、腕立て伏せ、ダンベル体操などの筋トレを習慣にしている	15.2	31.7	0.004
脂質摂取量減少	揚げ物や炒め物は頻度が多くならないようにしている	30.8	43.3	0.068
	脂身の多い肉は控えている	25.9	26.7	0.903
	マヨネーズやドレッシングはかけすぎないようにしている	26.3	26.7	0.959
食物繊維摂取量増加	野菜、海藻、きのこ類は気をつけて毎食とるようにしている	30.8	28.3	0.712

* χ^2 乗検定

表6 体重 5%減量の有無と身体活動、脂質・食物繊維摂取関連項目の改善状況 (n=512)

分類	改善項目	改善者割合 (%)		P*
		減量 5%未満 (n=191)	減量 5%以上 (n=321)	
身体活動量増加	1日 8000~10000 以上歩くようにしている	24.6	33.3	0.037
	速歩で、週 150 分以上歩くようにしている	14.7	27.4	0.001
	普段から歩くように心掛け、できるだけ階段を使うようにしている	22.5	34.3	0.005
	仕事や家事で、体を動かす機会を多くしている	28.3	34.9	0.122
	スクワット、腕立て伏せ、ダンベル体操などの筋トレを習慣にしている	11.0	23.1	0.001
脂質摂取量減少	揚げ物や炒め物は頻度が多くならないようにしている	24.1	34.4	0.015
	脂身の多い肉は控えている	24.1	25.9	0.655
	マヨネーズやドレッシングはかけすぎないようにしている	27.2	24.6	0.512
食物繊維摂取量増加	野菜、海藻、きのこ類は気をつけて毎食とるようにしている	23.0	31.2	0.048

* χ^2 乗検定

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
健康づくり施策の効率性等の経済分析に関する研究
分担研究報告書

生活習慣病および心臓血管イベントの発症にかかわる医療経済指標に関する検討

研究分担者 島袋充生

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管病態医学分野 教授

研究協力者

新里 成美、赤嶺亮、金城由美子、喜屋武康史 沖縄県国民健康保険団体連合会事業課

井上 優子 南城市役所健康課

真謝 雅代 南風原町役場福祉保健課

具志堅 志保 南風原町役場環境保健課

伊集 京美 南風原町役場健康保険課

与那覇恵 豊見城中央病院 糖尿病・生活習慣病センター 嘱託

研究要旨：沖縄県の自治体国民健康保険被保険者のコホート（平成20年度より特定健診データとレセプトデータを突合済み）のデータセットを用いて、肥満対策、糖尿病等の生活習慣病対策における経済的な指標についての検討をおこなった。肥満度別に3年間の総医療費を計算すると、肥満度の上昇にともない総医療費は有意に増加した。やせ、正常体重に比べ、肥満度が大きくなると加齢したときの医療費が顕著に増大することもわかった。今後は、これら生活習慣病および心臓血管病に起因する医療行為の医療経済的指標を算定し、より効率的な介入手段を解明する取り組みが必要である。

A. 研究目的

「健康づくり施策の効率性等の経済分析に関する研究」では、保健事業を含む健康づくり施策の効果及び効率性等について、健診データやレセプトデータ等を活用して主に経済的な観点から分析を行うことを目指している。特にOECD報告書「肥満と予防の経済学」で採用されている9つの代表的な介入手法（マスメディアキャンペーン、学校における介入、食品広告の自主規制、食品成分表示、職場における介入、食品広告の規制、規制と財政措置、医師の指導、医師と栄養士による指導）の肥満や糖尿病等の生活習慣病に対する介入効果および費用の検討を

行うことを目指している。これらの結果より、健康づくり施策の効率に関する国際標準的な基盤的エビデンスが提供しうる。

本分担研究では、沖縄県の自治体国民健康保険被保険者のコホート（平成20年度より特定健診データとレセプトデータを突合済み）のデータセットを用いて、肥満対策、糖尿病等の生活習慣病対策における経済的な指標について、以下の検討をおこなった。

B. 研究方法

対象：【データセット1】

沖縄県内の行政単位で、過去5年間の全保険加

入者のデータが存在する A 町、B 市、C 町、D 町の 4 市町住民が対象。2006-2008 年に特定健診受診した 40-74 才、30942 名が対象。以下の 5 つのデータを経年的に突合し、平成 23 年度分まで含んだ最新情報にアップデートした。

①一次健診データ（住民健診・人間ドック全ての一次健診データ）②二次健診データ（75g 糖負荷検査、頸部エコー、微量アルブミン）、③生活習慣病病歴データ（レセプトの傷病名から生活習慣病疾患を抜き出し分類したデータ、④医療費データ（毎月分、年度単位の医療費）⑤保健指導情報（保健指導記録による）

BMI による肥満度分類（日本肥満学会基準）により以下の通り分類した。

18.5 未満なら低体重

18.5 以上 25.0 未満なら普通体重

25.0 以上 30.0 未満なら肥満 1 度

30.0 以上 35.0 未満なら肥満 2 度

35.0 以上 40.0 未満なら肥満 3 度

40.0 以上なら肥満 4 度

年間医療費の算出：2006-2008 年の入院、外来の個人の月別医療費を加算して一年毎に算出し、3 年間の平均とした。

肥満度毎に算出（40-74 才全例）

年齢別に算出（40-49、50-59、0-69、70 才以上）

【データセット 2】

- 対象者：沖縄県特定健診受診者（国保加入者全件数）
- 対象人数：168,566 件（男 79,254 女 89,312）参考：沖縄県総人口 1,419,385 人（2014 年 1 月 1 日現在）
- 受診期間 平成 20 年 4 月～平成 25 年 3 月
- データ：課税情報、健診情報、病歴情報 ⇒ レセプトより病歴（脳・心のイベント）発症日を抽出、費用額情報 ⇒ レセプトより費用額を抽出
- 慢性疾患予防モデルへのあてはめ

- 心・脳・腎疾患既往のない健診受診者における①高血圧症、②脂質異常症、③ 2 型糖尿病、④冠動脈疾患、⑤脳梗塞の有病率と発症率
- 心・脳・腎疾患既往のない健診受診者における保健指導群別（保健指導なし、動機付け支援、積極的支援）の①高血圧症、②脂質異常症、③ 2 型糖尿病の有病率と発症率

統計：one-way ANOVA、post-hoc Tukey-Kramer HSD 検定を用いた。

C. 研究結果

【データセット 1】

- 個人別データセット+レセプト分析により、医療経済指標の算定をおこなった。まず総医療費およびに生活習慣病の医療費を試算した。全体のレセプト件数は平成 22 年度 5 月で 256,369 件、生活習慣病で 167,087 件で生活習慣病のレセプト件数に占める割合は 65%であった。医療費費用は全体で 82 億円、生活習慣病は 64 億円で、割合は 77.9%であった。虚血性心疾患のレセプト件数は 35255 件のうち高血圧 25936 件で 73.4%、糖尿病は 19817 件で 56.2%であった。脳梗塞は 16661 件のうち高血圧 12942 件で 77.7%、糖尿病は 8325 件で 50.0%であった。
- 次いで、高額医療者（月 400 万円以上並びに一月 80 万円）リストを作成した。沖縄県国保 平成 22 年度一年分）。月 400 万円以上は全体で 261 件。総額 156,847 万円であった。件数では、大血管疾患 11%、心臓疾患 17%、脳血管 15%、腎疾患 3%とじつに 46%が心臓血管病であることが判明した。以後、これら心臓血管病に起因する医療行為が、肥満

を基盤としているか試算することとした。

- 特定健診受診者の年間医療を肥満度毎に比較した（40-74才、男性4934名、5422名）。
- 男女とも、肥満度の増加とともに年間医療費は増加した（ANOVA 男性 $p=0.028$ 、女性 $p<0.0001$ ）。普通体重に比較して、男性は肥満2度、肥満3度で増加。女性では肥満1度、2度、3-4度で増加していた（図1）。
- 肥満度毎に年齢毎医療費を比較した。男女とも、低体重では年齢毎の医療費で差が差がなかった。一方、普通体重、肥満1度、2度、3-4度（男性のみ）では年齢とともに医療費が増大した。男性での増大が女性よりも大であった（図1）。

【データセット2】

- 心・脳・腎疾患既往のない健診受診者の情報提供群における①高血圧症、②脂質異常症、③2型糖尿病、④冠動脈疾患、⑤脳梗塞の有病率と発症率は、いずれも、肥満度が増加するにつれ上昇した（図3）
- 心・脳・腎疾患既往のない動機付け支援群のうち、保健指導をうけなかった群の①高血圧症（傾向のみ）、②脂質異常症、③2型糖尿病の有病率と発症率は、肥満度が増加するにつれ上昇した（図4）。冠動脈疾患の有病率と発症率は、肥満度が増加するにつれ上昇したが、脳梗塞でその傾向はみられなかった（図4上）。保健指導をうけた群では、高血圧症、糖尿病および冠動脈疾患の肥満度上昇による有病率、発症率の上昇がみられなかった（図4下）。
- 心・脳・腎疾患既往のない積極的支援群のうち、保健指導をうけなかった群

の①高血圧症、③2型糖尿病の有病率と発症率は、肥満度が増加するにつれ上昇した（図4）。②脂質異常症の発症率も同様の傾向であった。冠動脈疾患と脳梗塞の有病率と発症率は、肥満度が増加するにつれ上昇した（図5上）。保健指導をうけた群では、高血圧症の肥満度上昇による発症率増加がみられず、糖尿病の有病率増加がみられなかった。冠動脈疾患、脳梗塞の肥満度上昇による発症率の上昇もみられなかった（図5下）。

D. 考察

沖縄県の自治体国民健康保険被保険者のコホート（平成20年度より特定健診データとレセプトデータを突合済み）のデータセットを用いて、肥満対策、糖尿病等の生活習慣病対策における経済的な指標についての検討をおこなった。

虚血性心疾患、脳梗塞、は糖尿病の有無、腹部肥満の有無により大きく発症率がことなり、男女で好発年齢に差が出てくることが明らかになった。

全体のレセプト件数にしめる生活習慣病のレセプト件数割合は65%であった。医療費費用全体にしめる生活習慣病医療費の割合は77.9%であった。虚血性心疾患のレセプト件数高血圧医療の割合73.4%、糖尿病の割合は56.2%であった。脳梗塞における高血圧医療の割合77.7%、糖尿病は50.0%であった。高額医療者に占める件数では、大血管疾患11%、心臓疾患17%、脳血管15%、腎疾患3%とじつに46%が心臓血管病であることが判明した。

肥満度別に3年間の総医療費を計算すると、肥満度の上昇にともない総医療費は有意に増加した。やせ、正常体重に比べ、肥満度が大きくなると加齢したときの医療費が顕著に増大することもわかった。

心・脳・腎疾患既往のない健診受診者におけ

る①高血圧症、②脂質異常症、③2型糖尿病、④冠動脈疾患、⑤脳梗塞の有病率と発症率は、いずれも、肥満度が増加するにつれて上昇することがわかった(図3)。このことは、慢性疾患モデルにおいて、肥満症に介入することの妥当性を示唆するものである。

脳・腎疾患既往のない動機付け支援群のうち、保健指導をうけなかった群に比べて、保健指導をうけた群では、高血圧症、糖尿病および冠動脈疾患の肥満度上昇による有病率、発症率の上昇がみられなかった(図4下)。心・脳・腎疾患既往のない積極的支援群のうち、保健指導をうけなかった群に比べて、保健指導をうけた群では、高血圧症の肥満度上昇による発症率増加がみられず、糖尿病の有病率増加がみられなかった。冠動脈疾患、脳梗塞の肥満度上昇による発症率の上昇もみられなかった(図5下)。以上は保健指導により、肥満に関連した、高血圧症、糖尿病の発症が抑制され、冠動脈疾患、脳梗塞の抑制につながったことを示唆している。

今後は、これら生活習慣病および心臓血管病に起因する医療行為の医療経済的指標を算定し、より効率的な介入手段を解明する取り組みが必要である。

E. 結論

肥満度が増大すると医療費が増大することがわかった。心・脳・腎疾患既往のない健診受診者における①高血圧症、②脂質異常症、③2型糖尿病、④冠動脈疾患、⑤脳梗塞の有病率と発症率は、いずれも、肥満度が増加するにつれて上昇することがわかった。このことは、慢性疾患モデルにおいて、肥満症に介入することの妥当性を示唆するものである。肥満症を減らすための介入が、①高血圧症、②脂質異常症、③2型糖尿病をどの程度減らし、どの程度心臓血管病を減らすのか明らかにすること、またその費用対効果の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, PhD, Yamakawa K, Oshiro Y, Higa M, Masuzaki H. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, underlies left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care* 34:686-690, 2011
2. Hirata Y, Shimabukuro M, Uematsu E, Soeki T, Yamada H, Sakai Y, Nakayama M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M. A synthetic prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2012;674:352-358.
3. Watanabe Y, Nakamura T, Ishikawa S, Fujisaka S, Usui I, Tsuneyama K, Ichihara Y, Wada T, Hirata Y, Suganami T, Izaki H, Akira S, Miyake K, Kanayama H, Shimabukuro M, Sata M, Sasaoka T, Ogawa Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y. The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. *Diabetes* 2012;61:1199-1209.
4. Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Ohshiro H, Ikema T, Yamakawa K, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes*

- 2012;61:3084-93.
5. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Sakaue H, Nakaya Y, Masuzaki H, Sata M. Activation of AMPK-Sirt1 pathway by telmisartan in white adipose tissue: A possible link to anti-metabolic effects. *Eur J Pharmacol* 2012;692:84-90.
 6. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T, Ueno J, Takao S, Hirata Y, Kurobe H, Soeki T, Iwase T, Kusunose K, Niki T, Tamaguchi K, Taketani Y, Yagi S, Tomita N, Yamada H, Wakatsuki T, Harada M, Kitagawa T, Sata M. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:106.
 7. Yamakawa K, , Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Ohba K, Arasaki O, Higa M, Oshiro Y, Yoshida H, Higa T, Saito T, Ueda S, Masuzaki H, Sata M. Eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation changes fatty acid composition and corrects endothelial dysfunction in hyperlipidemic patients. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:754181. PMID:23326753
 8. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Maeda N, Sakaue H, Masuzaki H, Shimomura I, Sata S. Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:139.
 9. Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Miglitol, α -glycosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167:2108-13. PMID:22721642
 10. Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, Tanaka K, Fukuda D, Uematsu E, Nishimoto S, Soeki T, Harada N, Sakaue H, Kitagawa T, Shimabukuro M, Nakaya Y, Sata M. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates neointimal hyperplasia after vascular injury. *Eur J Pharmacol* 2013;699:106-111. PMID:23220706
 11. Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, Uematsu E, Yagi S, Soeki T, Yamada H, Fukuda D, Shimabukuro M, Nakayama M, Matsumoto K, Sakai Y, Kitagawa T, Sata M. Beneficial effect of a synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, in rat autoimmune myocarditis model. *Eur J Pharmacol* 2013;699:81-87. PMID:23219794
 12. Taira S, Shimabukuro M, Higa M, Yabiku K, Kozuka C, Ueda R, Sunagawa S, Kawamoto E, Nakayama Y, Nakamura H, Iha T, Tomoyose T, Ikema T, Yamakawa K, Masuzaki M. Lipid deposition in various sites of skeletal muscle and liver shows correlation with visceral fat accumulation in male patients with metabolic syndrome. *Intern Med* 2013;52:1561-71.
 13. Tian Z, Miyata K, Tazume H, Sakauguchi H, Kadomatsu T, Horio E, Takahashi O, Komohara Y, Araki K, Hirata Y, Tabata M, Takanashi S, Takeya M, Hao H,

- Shimabukuro M, Sata M, Kawasuji M, Oike Y. Perivascular adipose tissue-secreted angiopoietin-like protein2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury. *J Mol Cell Cardiol* 2013;57:1-12. PMID:23333801
14. Shimabukuro M, Higa N, Tagawa T, Yamakawa K, Sata M, Ueda S. Defects of vascular nitric oxide bioavailability in subjects with impaired glucose tolerance: A potential link to insulin resistance. *Int J Cardiol* 2013;167(1):298-300.
 15. Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, Fukuda D, Soeki T, Kitagawa K, Takanashi S, Sata M. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1077-1084. PMID:23471228
 16. Soeki T, Niki T, Uematsu E, Bando S, Matsuura T, Kusunose K, Ise T, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Koshiha K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Shimabukuro M, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M. Ghrelin protects the heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin-43 protein. *Heart Vessels*. 2013 Mar 15. PMID:23494606
 17. Kurobe H, Hirata Y, Matsuoka Y, Sugawara N, Higashida M, Nakayama T, Maxfield MW, Yoshida Y, Shimabukuro M, Kitagawa T, Sata M. Protective effects of selective mineralocorticoid receptor antagonist against aortic aneurysm progression in a novel murine model. *J Surg Res* 2013;185:455-62. PMID:23731681
 18. Nakayama T, Kurobe H, Sugawara N, Kinoshita H, Higashida M, Matsuoka Y, Yasushi Y, Hirata Y, Sakata M, Maxfield M, Shimabukuro M, Takahama Y, Sata M, Tamaki T, Kitagawa T, Tomita S. Role of macrophage-derived hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α as a mediator of vascular remodeling. *Cardiovasc Res* 2013;99:705-15. PMID:23752975 (IF 6.064)
 19. Soeki T, Bando S, Uematsu E, Matsuura T, Niki T, Ise T, Kusunose K, Hotchi J, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M. Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2013 in press PMID:23979265
 20. Hirata Y, Kurobe H, Higashida M, Fukuda D, Shimabukuro M, Tanaka K, Higashikuni Y, Kitagawa T, Sata M. HMGB1 plays a critical role in vascular inflammation and lesion formation via toll-like receptor 9. *Atherosclerosis* 2013;231:227-233. PMID: 24267232
 21. Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, Yamakawa K, Tanaka H, Kozuka C, Yabiku K, Taira S, Sata M, Masuzaki H. Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr* 2014;111:310-20. PMID:23930929
 22. Matsumoto S, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular

inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser¹¹⁷⁷/Thr⁴⁹⁷ of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 31;13:30.

23. Yagi S, Kadota M, Aihara K, Nishikawa K, Hara T, Ise T, Ueda Y, Iwase T, Akaike M, Shimabukuro M, Katoh S, Sata M. Association of lower limb muscle mass and energy expenditure with visceral fat mass in healthy men. *Diabetol Metab Synd* 2014

2. 学会発表

1. Shimabukuro M ら . Ectopic fat deposition and cardiometabolic risk. The International Symposium on Food, Nutrition and Vascular Function 2012, Tokushima, March, 2012
2. Dagvasumberel M, 申請者 2 番. Gender disparities in the association of epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: a 256-slice multidetector computed tomography study. Scientific Congress of European Society of Cardiology, 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012
3. Sato H, 申請者 3 番. The innate immune system, NLRP3 inflammasome, in epicardial adipose tissue intensifies human coronary atherosclerosis. Scientific Congress of European Society of Cardiology, 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012
4. Sato H, 申請者 2 番. Region-specific regulation of the innate immune system, NLRP3 inflammasome, in human abdominal adipose tissue. Scientific Congress of European Society of Cardiology, 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012
5. Bando S, 申請者 22 番目. Relationship Between Nlrp3 Inflammasome and Coronary Atherosclerosis. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Los Angeles, America, November 3-7, 2012
6. Sato H, 申請者 2 番目. The Innate Immune System, Nlrp3 Inflammasome is Intensified in Epicardial Adipose Tissue around Coronary Arterial Lesions: Evidence from Biopsied Adipose Tissue in Coronary Artery Bypass Surgery. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Los Angeles, America, November 3-7, 2012
7. Shimabukuro M ら . Low Left Ventricular Contractile Capacity and Low eGFR Are Significant Predictors for Hyperkalemia in 364 Patients with Heart Failure. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Los Angeles, America, November 3-7, 2012
8. Ishida M, 申請者 2 番目. Post-Transcriptional Regulation of Adiponectin by Micro-RNA 378 in Human Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue. AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
9. Nishimoto S, 申請者 3 番目. Macrophage Toll-like Receptor 9 Signaling Contributes to the Development of Insulin Resistance through the Promotion of Inflammation in Adipose Tissue. AHA

- Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
10. Hara T, 申請者 15 番目 Rivaroxaban, A Novel Oral Anticoagulant, Attenuates Plaque Progression in ApoE-Deficient Mice Through the Inhibition of Pro-Inflammatory Activation of Macrophages AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
 11. Nakayama T, 申請者 9 番目 Macrophage-Specific Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α -Deficient Mice Suppress the Vascular Remodeling and Regulate M2 Macrophage Polarization. AHA Scientific Sessions 2013, Dallas, America, November 16-20, 2013 一般演題
 12. Soeki T, 申請者 9 番目 Cardiospecific microRNA plasma levels are associated with coronary plaque vulnerability. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 13. Ishida M, 申請者 2 番目 MicroRNA miR-378 regulates adipocytokine fate by targeting transcriptional factors in human visceral and subcutaneous adipose tissue. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 14. Ishida M, 申請者 2 番目 MicroRNA-100 regulates a cluster of adipocytokine expression: A human biopsy study in subcutaneous and visceral adipose tissue. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 15. Nishimoto S, 申請者 3 番目 Genetic ablation of TLR9 improves insulin resistance through macrophage accumulation in adipose tissue. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 16. Nishikawa K, 申請者 7 番目 Visceral fat mass is associated with daily physical activity, leg skeletal muscle mass and fiber intake in healthy men. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 17. Soeki T, 申請者 9 番目 Electrophysiological correlation and prognostic impact of pentraxin 3 as a local inflammatory marker in atrial fibrillation. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 18. Bando S, 申請者 8 番目 Ghrelin ameliorates the progression of experimental autoimmune myocarditis. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 19. Shimabukuro M, Saito T, Higa T, Nkamura K, Sata M. Gender-based risk stratification of coronary artery disease in asymptomatic diabetic subjects: a multi-clinic study using multi-detector computed tomography. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013 一般演題
 20. Bando S, 申請者 8 番目 Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) level is elevated in patients with cancer. ESC Congress 2013, Amsterdam, Netherlands, 31 Aug- 4 Sep 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料 1

分類名		分類に含まれる主な傷病名
高血圧		高血圧、本態性高血圧症、高血圧性心・腎疾患、二次性(続発性)高血圧、
高脂血症		高脂血症、高コレステロール血症(家族性も含む)、高中性脂肪血症
糖尿病		糖尿病、2型糖尿病、耐糖能異常(障害)、高血糖、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性白内障、妊娠糖尿病、
インスリン療法		在宅自己注射指導管理料
高尿酸血症		高尿酸血症、痛風、
心疾患	虚血変化	虚血性心疾患、狭心症、心筋梗塞
	調律不全	不整脈、上室性頻拍、期外収縮、心房細動、房室(右脚・左脚)ブロック、洞不全症候群
	その他	弁狭窄・閉鎖不全(大動脈・肺動脈・三尖・僧坊)、心不全、心肥大、心筋症、心内膜炎、心膜炎
脳血管疾患	脳梗塞	脳梗塞(続発・後遺症も含む)、ラクナ梗塞、脳塞栓、脳血栓、脳卒中
	脳出血	くも膜下出血(続発・後遺症も含む)、脳動脈瘤破裂、脳内出血、被殻出血、橋出血、
	その他	脳動脈硬化症、脳動脈のアテローム硬化症、脳動脈閉塞および狭窄
腎臓疾患		IgA腎症、腎盂腎炎、慢性腎不全、腎機能障害、腎結石
肝臓疾患		アルコール性肝疾患、慢性肝炎、肝硬変、肝機能障害、脂肪肝、ウイルス性肝炎、胆石
人工透析		人工腎臓
動脈硬化		動脈硬化症、慢性閉塞性動脈硬化症
動脈閉塞		慢性閉塞性動脈硬化症
細動脈変	目	糖尿病性網膜症、糖尿病性白内障、増殖性網膜症
	腎	糖尿病性腎症
	神経	糖尿病性神経障害(症)、糖尿病性壊疽
肥満		肥満症、高度肥満

図1. 肥満度毎・年齢毎医療費

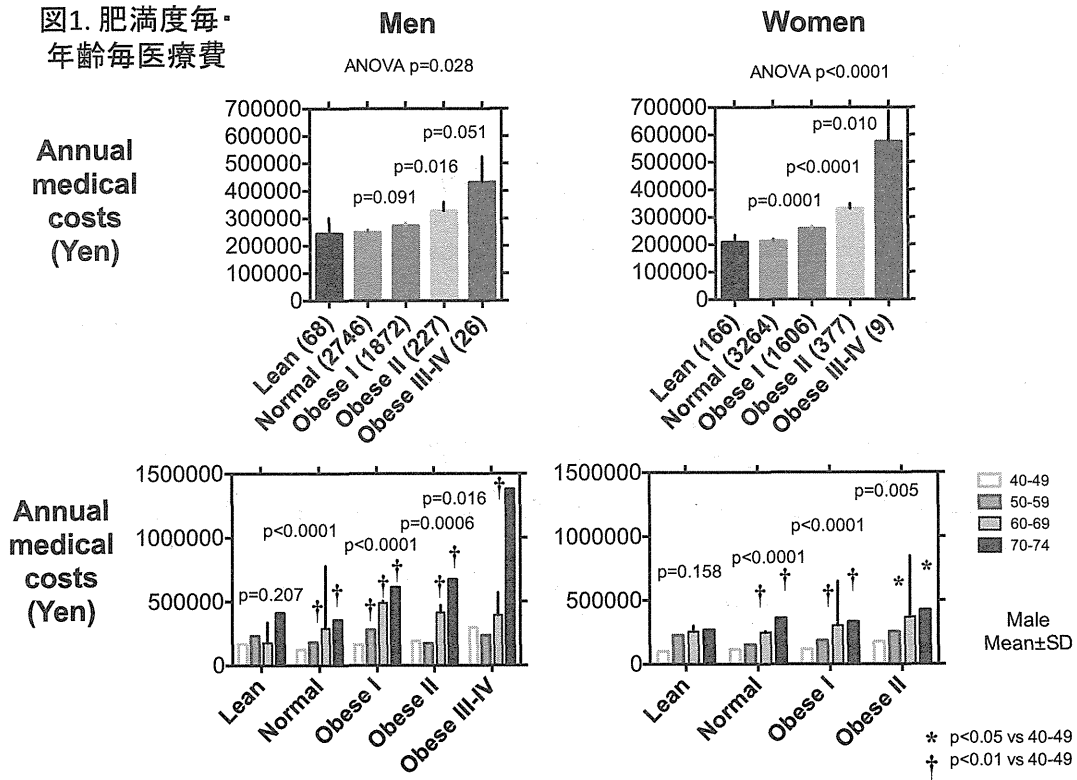


図2. 慢性疾患予防モデルへのあてはめ

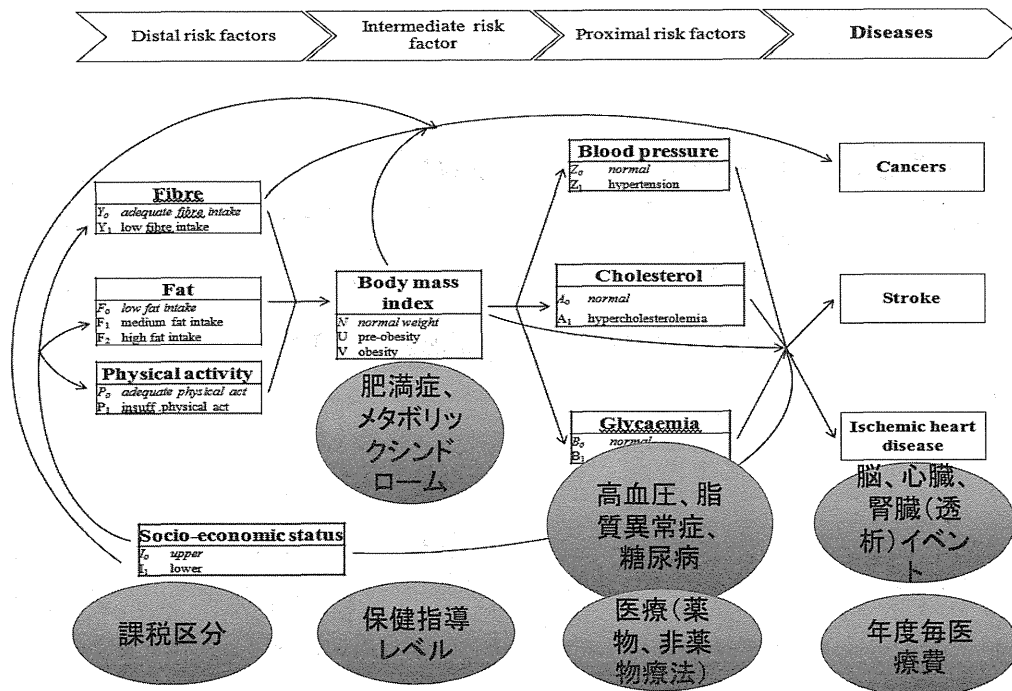


図3.

男性：情報提供群

2008年健診受診者、
心・脳・腎疾患既往なし、総計15343名

■ 発症率 (5年)
■ 有病率 (検診時)

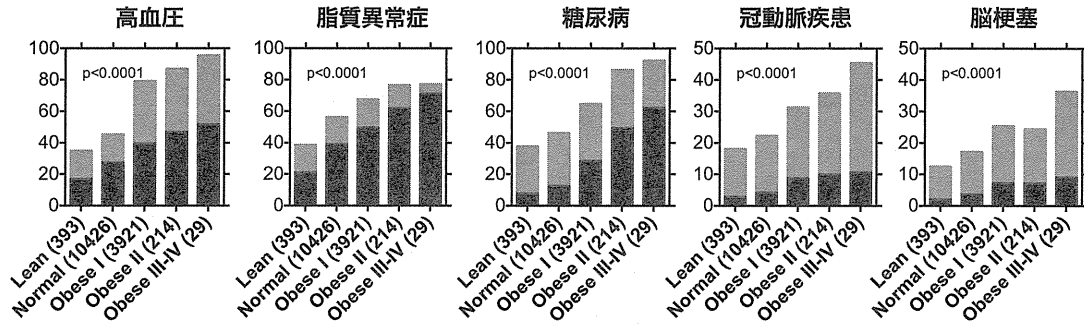
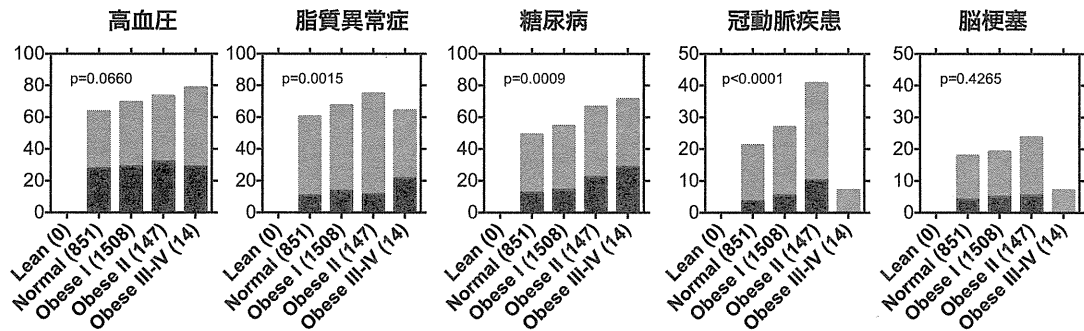


図4.

男性_動機付け支援群_指導なし_5年発症率



男性_動機付け支援群_指導あり_5年発症率

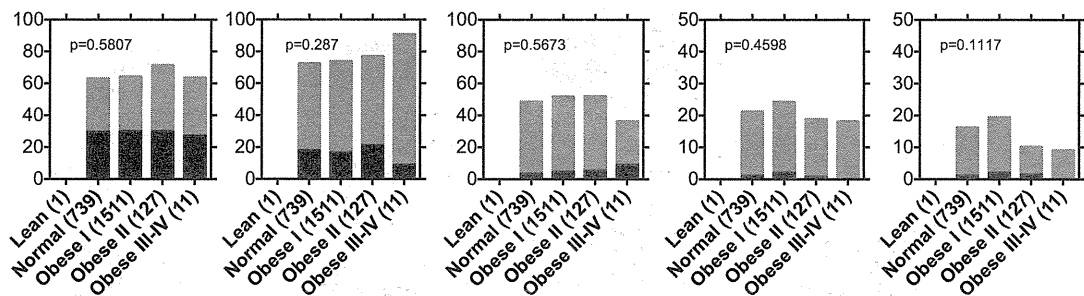
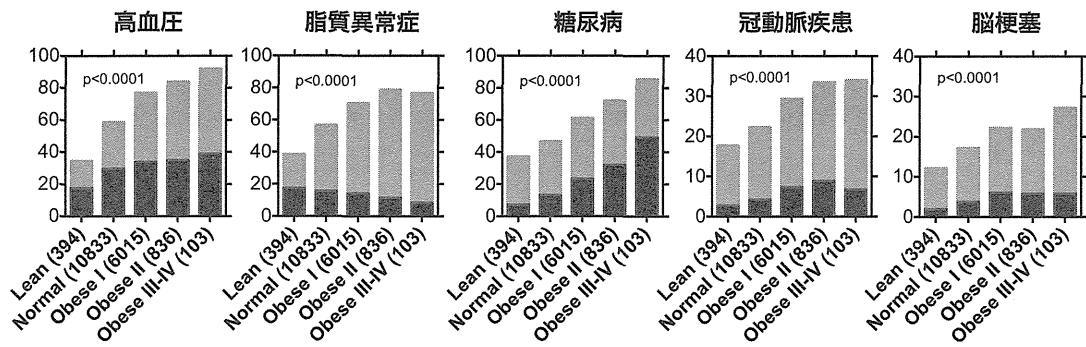
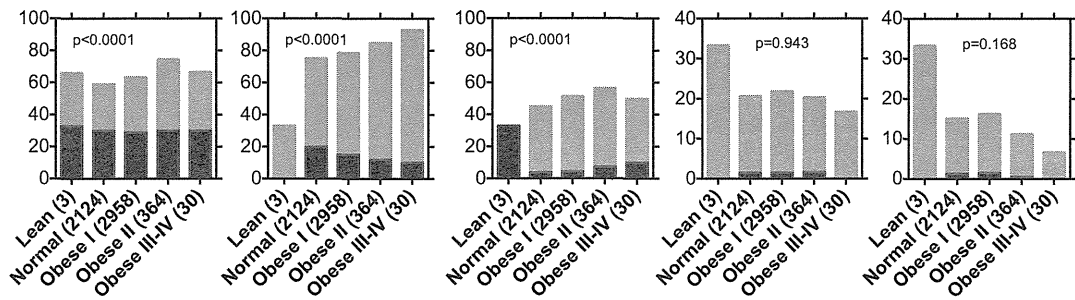


図5.

男性_積極支援群_指導なし_5年発症率



男性_積極支援群_指導あり_5年発症率



平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
健康づくり施策の効率性等の経済分析に関する研究
分担研究報告書

隠れマルコフモデルにもとづく個票データ分析の可能性

研究分担者 比佐章一 横浜市立大学大学院国際マネジメント研究科 准教授

研究要旨：

本研究では、健康づくり施策の効率性等の経済分析手法の検討を行うことで、健康診断などの早期疾病の発見や啓蒙活動などが与える経済効果を測定することが可能かを明らかにすることを目的としている。健康診断による早期の疾病の発見は、人々の疾病による苦痛を軽減することに加えて、重篤化することで生じる高額医療費の回避や、疾病の重篤化による離職や休業などの経済的損失を回避することが予想される。今回は、隠れマルコフモデルにもとづく、個票データ分析の可能性に関する検討を行った。隠れマルコフモデルは、健康状態の変化の決定要因を分析するに用いられてきた手法である。このモデルは、各個人の健康状態の推移を観察しながら、健康状態が、個人の属性(年齢・性別・体重等)の違いによってどのように変わってくるのか、また健康診断を受けるあるいは医療政策等の変化などによって、健康状態の推移がどのように変化するかなどを検証するうえで、非常に意義のあるものである。具体的には、未疾病(レベル0)、高血圧・高脂血症・糖尿病(レベル1)、虚血性心疾患、脳梗塞(レベル2)、死亡(レベル3)に分けて、患者の健康状態がどのように推移するかを検証するモデルについて検証した。これらのこのモデルは、各個人の属性の違いを反映させることで精度の高い推計になることや、測定誤差(Measurement Error)を考慮することが可能となるため、観測される健康状態と実際の健康状態にずれがあるかを検討することが可能となることから、隠れマルコフモデルが意義のある推計であることからいえる。特に患者が秒出来合っても診察を受けないとか、あるいは誤診の確率などを検証することが可能となる点で意義がある。

A. 研究目的

本研究では、健康づくり施策の効率性等の経済分析手法の検討を行うことを目的としている。たとえば、健康状態が正常な体重である場合とそうでない場合とでは、疾病にかかる確率が変わってくるか、あるいは健康診断を早期の状態を受診することで、健康状態の悪化の進行を遅らせること

が可能となるかもしれない。だがこうした分析をするに当たり、考慮すべき点が2つある。一つ目は、各個人の年齢や性別、および生活習慣などによって、健康状態のあり方や変化は変わってくるという点である。しかもその変化の仕方は、千差万別であり、集計されたデータではこうした違いを正確に分析することは難しいといえる。二つ目

は、観測されるデータが、患者の正確な健康状態を表しているとは限らないという点である。たとえば健康状態が悪化しても、本人が病院に行かない限り、データ上は健康という判断になる。また逆に、可能性はかなり低いと思われるが、健康状態が悪くてももしかしたら健康という判断がなされる可能性があるかもしれない。これは測定誤差(Measurement Error)と呼ばれるものであるが、これは統計的な処理をすることで判別することが可能となる。

本研究では、肥満の軽減や健康診断が、健康状態の改善にどのような影響を与えるかという分析をより精緻にすることとなる、隠れマルコフモデルという手法について化粧を行った。健康診断による早期の疾病の発見は、人々の疾病による苦痛を軽減することに加えて、重篤化することで生じる高額医療費の回避や、疾病の重篤化による離職や休業などの経済的損失を回避することが予想される。さらに少子高齢化の進展にともなる、国民医療費の増加による財政的負担の問題を考えるうえでも有意義なことと思われる。

隠れマルコフモデルは、予防医学を行う上で、その実施にかかるコストを考慮するうえで意義のある手法といえる。研究では、予防医学によって得られる社会的な厚生を推定するとともに、そのコストとの比較を行うことで、健康診断を行うことの意義を明らかにすることが可能となるであろう。

B. 研究方法

健康診断などにおける予防医学の経済効果の手法については、OECD 報告書「肥満と予防の経済学」が参考となる。この報告書

は、先進諸国で問題となっている肥満とそれに伴う慢性疾患の問題をとりあげている。これによると、人々の健康状態を、(未疾病)→(高血圧・高脂血症・糖尿病)→(虚血性心疾患・脳梗塞)→(死亡)に識別し、時間の経過とともにどのように変化するかを検討することを提唱している。そして、健康状態の悪化を軽減するための政策手段として、報告書では、マスメディアキャンペーン、学校における介入、食品広告の自主規制、食品成分表示、職場における介入、食品広告の規制、規制と財政措置、医師の指導、医師と栄養士による指導などの政策などの介入手法の効果がどのように効くのかを、費用・便益分析を用いて分析を行っている。またこうした政策実施によって、肥満や糖尿病等の生活習慣病に対する介入効果とその費用の検討を行っている。またこの報告書では、それぞれの政策が与える効果を、個別事例の調査から、年齢階層別の効果を精査するとともに、それが肥満の軽減に与える効果と、それによる血圧・コレステロール値および血糖値に与える効果と、ひいては癌、心臓発作、虚血性心不全などの疾病に与える効果を分析している。

しかしこうした分析を行う上で問題となるのは、観測されたデータがはたして正確な状態を表しているのかという問題である。たとえば健康診断を受診した患者は、正しい健康状態を把握することができる一方で、診断を受けない患者は診断を受けないために、実際は健康状態が悪い可能性があるにもかかわらず、健康状態にあるという判断がなされる可能性があるかもしれない。

そこで分析として、健康状態を、未疾病(レベル0)、高血圧・高脂血症・糖尿病(レ

ベル 1)、虚血性心疾患(レベル 2)、脳梗塞(レベル 3)に分けて、推移に違いがみられるかどうかをみる事が考えられる。

こうした一連のプロセスを、確率的に分析する手法として、隠れマルコフモデルによる分析が、Satten and Longini(1996)、Hout et al. (2009)などによって行われている。彼らは、Medical Research Council による 1991 年以降の、75 歳以上の加入者データをもとに、年齢や教育が平均余命に与える影響について分析を行っている。また Hout et al. (2009) は、アルツハイマー患者の疾病の進行について、年齢や教育などの変数などを考慮した分析を行っている。分析としては、推移確率 $Q(t)$ をもとに、レベル r からレベル s へと移行する要素を q_{rs} として、 $Q(t)$ を推定する。Transition Intensity Matrix は、

$$Q = \begin{pmatrix} -(q_{01} + q_{02} + q_{03}) & q_{01} & q_{02} & q_{03} \\ 0 & -(q_{12} + q_{13}) & q_{12} & q_{13} \\ 0 & 0 & -q_{23} & q_{23} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

という行列で表現される。そして q_{rs} が大きいほど、レベル r からレベル s へと移行する確率が高い。分析では、 $q_{rs} = \exp(\beta z(t))$ として、説明変数である $z(t)$ が推移確率に与える影響を分析する。

しかし一方で、健康状態を間違えて観測する確率、すなわち健康レベルをレベル r なのに、レベル s に間違える確率があるため、これを以下のパラメータを推計することになる。なお健康状態を間違えて観測する確率、すなわち健康レベルをレベル r なのに、レベル s に間違える確率を c_{rs} として、以下のパラメータを推計することになる。

$$C = \begin{pmatrix} 1 - c_{01} - c_{02} & c_{01} & c_{02} & 0 \\ c_{10} & 1 - c_{10} - c_{12} & c_{12} & 0 \\ c_{20} & c_{21} & 1 - c_{20} - c_{21} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

上の行列が、健康状態を間違えて観測する確率 (Measurement Error) である。なお c はすべて正の値をとる。

今回の分析は、各保険加入者のレセプトデータをもとに、健康状態がどのように推移するかを、回帰式をもとに分析を行う。 $z(t)$ としては、年齢や肥満の度合い (BMI)、男女の違い、健康診断の有無などの変数を採用する。そして肥満の度合いによって、 β の値に違いがあるかどうかなどを推定する予定。パラメータの違いに関する検定に関しては、Lystig and Hughes (2012) が、これまで推計が難しいとされていた隠れマルコフモデルの情報マトリックスの推定方法を提示しており、これを利用することで、パラメータに関しての仮説検定が可能となっている。

C. 研究結果

この分析では、各個人ごとのデータをもとに分析を行うため、個票データに基づくより正確な分析が可能となる。健康状態は、年齢や性別、肥満の度合いなど各個人の抱えている状況によって異なってくる。こうした違いをきちんとコントロールした分析ができることでより詳細な分析が可能となる。さらに Satten and Longini(1996) や Hout et al. (2009) の分析と同様、推計結果から、各患者の平均余命の違いなどを分析することも可能となる。

分析では、レベル r からレベル s への移行確率を求めるのであるが、この確率の違いが、健康状態の推移の違いを表しており、肥満の状態が健康状態の悪化を早めるのかとか、あるいは健康診断などの予防措置が、健康状態の悪化の進行を弱めるのかといった状況を、個別の状況(年齢・性別など)の違いを考慮したうえで分析ができるといったメリットがある。こうした分析は、このモデルを使わないと非常に難しいといえる。また Satten and Longini (1996) や Hout et al. (2009) の分析では、健康状態を間違えて観測する確率 (Measurement Error) を考慮した推計を行っている。実際の医療データについては、本人が診断を受けることで正しい健康状態がわかるが、人々が常に診断を受けているわけではない。そのため診断をきちんと受けていないと、データ上は、健康状態を間違えて観測することになる。また誤診による可能性も否定できない。また隠れマルコフモデルを使うと、データ上、健康状態が正確でないものが混在していたとしても、それを考慮した推計ができる。このモデルを使わなければ、表面的に観測される状態のみで判断をすることで、間違った帰結をもたらすことになるが、本分析では、こうした問題を回避できる。たとえば実際は高血圧であるにもかかわらず、診断を受けていないことから、データ上は健康体であると識別してしまう可能性がある。実際に正しい識別ができるのは、死亡したかどうかという現象のみであり、他の状況に関しては、識別が難しいケースが多いといえる。そこで分析では、複数の加入者のレセプトを推計に用いることで、診断を受けていない加入者でも、年齢・性

別、肥満の度合いなどによって、潜在的な疾病を抱える確率を求めることが可能となる。

こうしたモデルをもとに推計をする方法として、最尤法を使うことになるが、その尤度関数を定義する際に、Zucchini and MacDonald (2009) をもとにするのが一番わかりやすい。このモデルでは、推移確率を

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \gamma_{00} & \gamma_{01} & \gamma_{02} & \gamma_{03} \\ 0 & \gamma_{11} & \gamma_{12} & \gamma_{13} \\ 0 & 0 & \gamma_{22} & \gamma_{23} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

とする。これは $\sum_{j=0}^3 \gamma_{ij} = 1$ となるように基準化されている。なお $\Gamma = \exp(At)$ (かつ $t=1$) とする。また各状態をとる確率密度関数を、

$$P = \text{diag}(c_{00}^{d_0} c_{01}^{d_1} c_{02}^{d_2} 0^{d_3}, \\ c_{10}^{d_0} c_{11}^{d_1} c_{12}^{d_2} 0^{d_3}, \\ c_{20}^{d_0} c_{21}^{d_1} c_{22}^{d_2} 0^{d_3}, \\ 0^{d_0} 0^{d_1} 0^{d_2} 0^{d_3})$$

と定義する。 $d_i = 1$ (if $i=s$) Otherwise 0 すなわち、観測された状態 s が 0 ならば、 $d_0=1$ となるように計算すればよい。

これをもとに

$$L = \delta \sum \Gamma_i P_i$$

という尤度関数を定義して、最尤法による計算をすることで、Satten and Longini (1996) や Hout et al. (2009) の推計がよりシンプルに計算できるようになることが分かった。なお δ は、各状態が初期人で取る確率である。あとは Zucchini, and MacDonald (2009) による対数尤度関数の一階条件、二階条件を計算することで分析