

		<p>スに施錠の上、保管し、保管管理責任者は社会医学講座教授である三浦克之とする。中間成果物はすべてハードウェア暗号化 USB メモリーに格納し、サーバー及びクライアントに内蔵される記憶装置には一切の情報の蓄積を行わない。これらの情報を利用しないときは当該 USB メモリーをクライアントから外し、施錠可能なボックスに施錠の上保管する。保管管理責任者は社会医学講座教授である三浦克之とする。</p>
--	--	---

4. 実施状況

実施予定件数 該当せず

実施済件数 該当せず

5. 担当者

滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授

アジア疫学研究センター センター長

三浦 克之

受付番号及び承認番号

23-125-1

承認書

平成26年12月3日

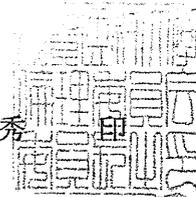
申請者

公衆衛生学部門

教授 三浦 克之 殿

滋賀医科大学倫理委員会

委員長 藤山佳秀



さきに申請（計画変更）のあった下記課題に係る実施計画（公表原稿）を平成26年11月25日の委員会で審査し、承認しましたので、通知いたします。

記

承認日 平成26年11月25日

課題名 大規模コホート研究の既存データ統合とそれを用いた循環器疾患危険因子の評価分析

- ※1. 承認された実施計画は、担当者の責任において実施すること。
- ※2. 実施計画の変更があった場合は、再度、審査を受けること。
- ※3. 研究が終了した場合は、研究終了報告書（別紙様式4）により、委員長へ報告すること。

2. 論文要約: 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死リスクに対する複合効果

Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Yoshitaka Murakami, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa, Hiroyasu Iso, Akira Okayama, Katsuyuki Miura, Yutaka Imai, Hirotsugu Ueshima, Tomonori Okamura (the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan [EPOCH-JAPAN] Research Group) *Hypertension*. 2015;65:517-524.

【目的】

血圧および総コレステロールの複合効果と冠動脈疾患死リスクの関連が、アジアおよびオセアニアのコホート研究を統合した Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)¹ や欧米諸国²⁻⁴ において示されているが、アジア人種のみを対象とした結果は明確に示されていない。日本では吹田コホートで検討されているが、限られた対象者数とイベント数のため結論に至っていない。⁵ 本研究では、コホートを統合したメタ解析によって、日本人における血圧および総コレステロールの複合効果と病型別脳心血管死の長期リスクとの関連を検討した。

【方法】

対象者

統合データベース「EPOCH-JAPAN」に含まれる 12 コホート (対象者 101,250 名)のうち、脳心血管疾患既往歴に関する情報のない 1 コホート (1,682 名) を除外した 11 コホート (99,488 名) を対象とした。このうち、40 歳未満または 90 歳を超える 10,741 名、血圧、総コレステロール、または補正項目に欠損のあった 8,647 名、および脳心血管疾患既往歴のある 6,184 名を除外し、73,916 名 (男性 41.1%、平均年齢 57.7±10.4 歳) を解析対象者とした。

アウトカム

アウトカム (国際疾病分類第 9 / 10 版コード) を、冠動脈疾患死 (410-414 / I20-I25)、脳梗塞死 (433 or 434 or 437.8 / I63 or I69.3)、脳実質内出血死 (431-432 / I61 or I69.1)、および総脳心血管死 (390-459 / I00-I99) の 4 種類と定義した。血圧カテゴリを収縮期血圧によって <120, 120-139, 140-159, および ≥160 mmHg の 4 レベルに分類した。さらに、総コレステロールカテゴリを <180, 180-199, 200-219, および ≥220 mg/dL と定義し、各カテゴリを用いて対象者を計 16 カテゴリに分類した。

統計解析

血圧および総コレステロールと各種脳心血管疾患死との関連を年齢、性別、body mass Index, 過去喫煙, 現在喫煙, 過去飲酒, および現在飲酒を調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。コホートの影響を Strata ステートメントによるハザード層

別によって調整した。解析には SAS Ver 9.3 (SAS institute)を用いた。

【結果】

平均 15.0 年の追跡で、冠動脈疾患死 770 例、脳梗塞死 724 例、および脳実質内出血死 345 例、および総脳心血管死が 3696 例観察された。収縮期血圧<120 mmHg かつ総コレステロール<180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧 \geq 160 mmHg かつ総コレステロール \geq 220 mg/dL の群で冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間) は、4.39 (2.68-7.18) と最大であった (図)。収縮期血圧高値は脳梗塞死および脳実質内出血死リスクと正に、総コレステロールは脳実質内出血死リスクと負に関連していた (図)。

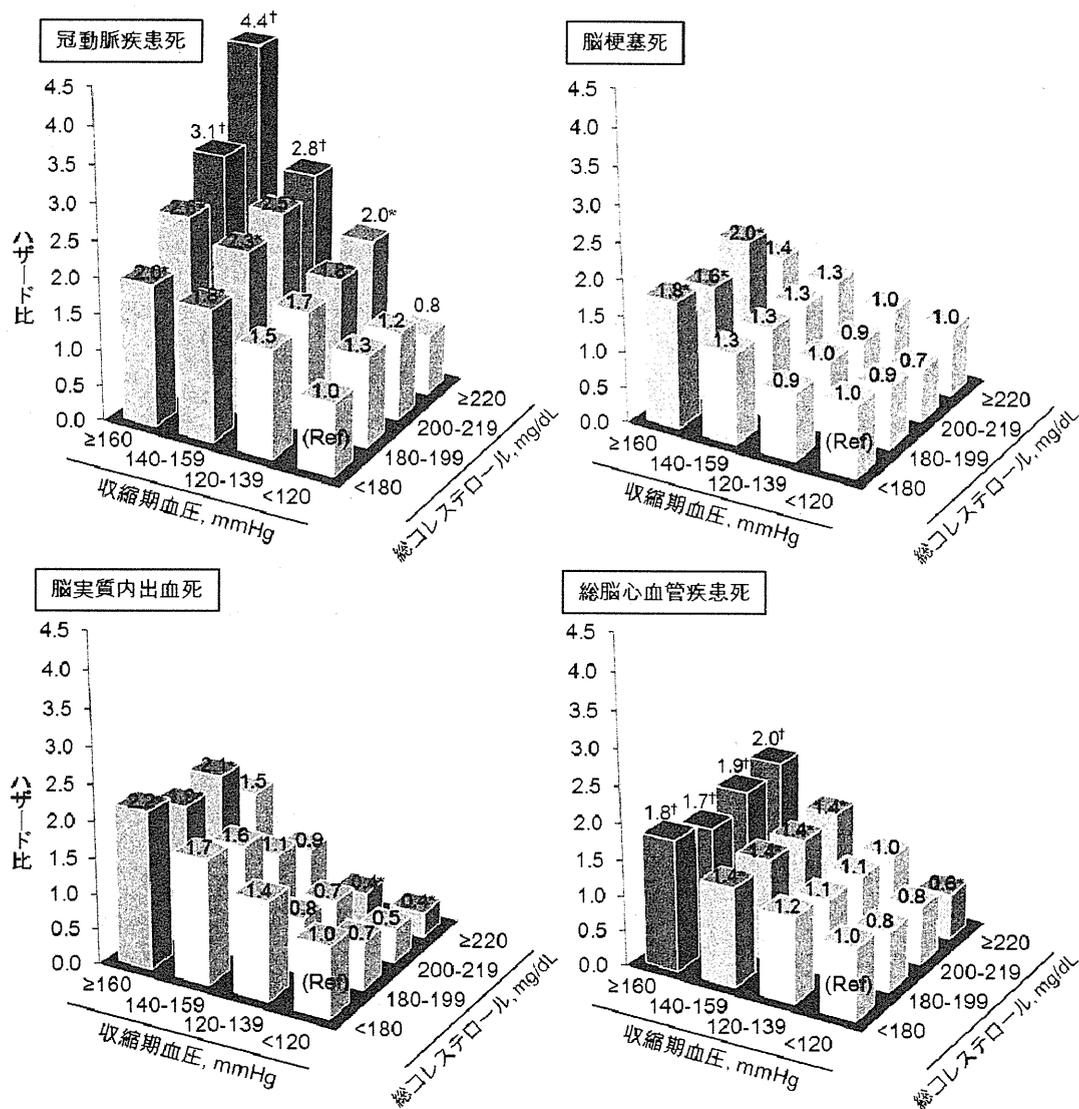


図. 収縮期血圧<120 mmHg 総コレステロール値<180 mg/dL を基準としたハザード比を示す。* $P < 0.05$, † $P < 0.0001$ 。

収縮期血圧 1 標準偏差 (=20 mmHg) 上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間) は、総コレステロール <180 mg/dL 群, 180-199 mg/dL 群, 200-219 mg/dL 群, および ≥ 200 mg/dL 群でそれぞれ 1.24 (1.09-1.42), 1.26 (1.09-1.46), 1.36 (1.17-1.58), および 1.52 (1.36-1.71) と、総コレステロール高値の群でより高値を示した (交互作用 $P=0.04$)。総コレステロール 1 標準偏差 (=37.0 mg/dL) 上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間) は、収縮期血圧 <120 mmHg 群, 120-139 mmHg 群, 140-159 mmHg 群, および ≥ 160 mmHg 群でそれぞれ 0.94 (0.71-1.23), 1.19 (1.05-1.35), 1.13 (1.00-1.29), および 1.50 (1.33-1.69) と、収縮期血圧高値の群でより高値を示した (交互作用 $P=0.0006$)。同様の交互作用が、総脳心血管死についても認められた (交互作用 $P\leq 0.008$)。一方、脳梗塞死および脳実質内出血死に対する血圧と総コレステロールの有意な交互作用は認められなかった (交互作用 $P\geq 0.09$)。

【考察】

本研究は、日本人における血圧高値と総コレステロール高値が複合的に冠動脈疾患死リスクを上昇させる可能性を、大規模な対象を基に示した初めての研究である。脳卒中死については、血圧高値と脳梗塞および脳実質内出血死リスクとの関連が認められた一方、総コレステロール低値と脳実質内出血死リスクの関連が認められた。

米国の 19,189 名³や仏国の 193,810 名²を対象に、血圧高値と総コレステロール高値が冠動脈疾患死リスクを高めることが報告されている。一方、APCSCにおける検討では、総コレステロール低値群で血圧と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が認められている。¹ 血圧以外のメタボリック危険因子と脳心血管疾患の関連は、日本人と欧米人との間で異なることが示されており、本研究と APCSC¹の結果の相違には特に人種差(日本人 vs. アジア-オセアニア広域の人種)が影響していることが考えられる。

血圧高値と脳梗塞死リスクが関連した一方、総コレステロールとの有意な関連は認められなかった。脳梗塞病型別にみると、日本人では総コレステロール高値がリスクとはならない心原性脳塞栓症の割合が多いことが示されている。⁶ 総コレステロール高値と強く関連するアテローム性脳梗塞がアウトカムの場合は、結果が異なる可能性がある。

日本の各コホートや 19 コホートを含むメタ解析の結果⁷と同様に、本研究においても総コレステロールと脳実質内出血死リスクとの間に負の関連が認められた。この関連は、特に死亡をアウトカムとしたコホートで示されていることより、交絡因子として経済状態や全身状態の悪化、または低栄養状態などが影響している可能性が考えられている。⁸ したがって、栄養状態などの詳細な因子を考慮したうえで、脳実質内出血の発症をアウトカムとした検討が今後必要と考えられる。

【結論】

日本人において、血圧高値と総コレステロール高値が複合的に冠動脈疾患死リスクを

増大することが示唆された。血圧管理と共に、栄養状態にも注意を置いた脂質管理が必要と考えられる。また、血圧高値が脳梗塞および脳実質内出血死リスクと関連することが確認された一方、総コレステロールと脳実質内出血死リスクとの間に負の関連が認められた。

【参考文献】

1. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.
2. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, *et al*. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J*. 2002;23:528-535.
3. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, *et al*. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med*. 1998;158:2007-2014.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:56-64.
5. Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, *et al*. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *Am J Hypertens*. 2014;27:1362-1369.
6. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, *et al*. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40:382-388.
7. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, *et al*. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.
8. Okamura T. Low blood cholesterol and intraparenchymal hemorrhage in cohort studies. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:312-314.

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業
循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究
(H26—循環器等（政策）—一般—001)
分担研究報告書

3. EPOCH-JAPAN データベースの整備状況とコホート間差に関する基礎的検討

研究分担者 村上義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 教授
研究分担者 三浦克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授
研究分担者 上島弘嗣 滋賀医科大学生活習慣病予防センター 特任教授

研究要旨

EPOCH-JAPANのコホート統合データベースの拡充の整備を行うとともに、コホート間差の基礎的検討を行った。その結果、2コホートの追加がなされ、対象者数が12万人を超えるデータベースが整備された。コホート間差の基礎的検討では年齢調整死亡率(絶対リスク)はコホート間で異なる傾向をみせた一方、主要危険因子の平均はほぼ一定の範囲内に収まる傾向を示した。

A. 研究目的

わが国において、疫学をはじめとする大規模研究データベースを活用した、科学的根拠に基づいた施策立案と実施が求められている。EPOCH-JAPAN は主に循環器疾患のコホート研究を中心に構成された大規模コホートの統合研究プロジェクトである。本年度はEPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充の整備を行うとともに、コホート間差の基礎的検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. EPOCH-JAPAN データベースの整備

前年まで研究班のデータベースに引き続き、本研究班は2つのコホート研究データの追加を計画・実施した。対象となるコホートは日本全国に調査地域をもつ住民コホート研究であるJMS コホート研究(研究代表者：石川鎮清(自治医科大学))と、名古屋の公務員を対象とした名古屋職域コホート(研究代表者：八谷寛(藤田保健衛生大学))である。両コホートの代表者にデータベースの趣旨、必要となる調査項目など事前打ち合わせと行い、契約書を取り交わした上で、

データ提供をお願いした。

2. コホート間差に関する基礎的検討

EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベース(12コホート、101,977人)を利用して、コホート間差に関する基礎的検討を、イベントと背景因子について各々実施した。対象コホートの地域分布について図1に示した。今回対象としたイベントは循環器疾患死亡(以下、CVD死亡)、全脳卒中死亡、心臓疾患死亡(以下、CHD死亡)の3つ、背景因子(基本属性)は収縮期血圧(以下、SBP)、BMI、総コレステロール、現在喫煙の4つとした。検討は男女別に実施し年齢を調整したもとのコホート間比較を実施した。年齢調整は年齢を統計モデルに取り込むことで調整し、死亡率(イベント)に対してはポワソン回帰モデルを、背景因子については連続量は共分散分析、二値変数についてはZouの提案した混合効果モデルによる方法(ポワソン回帰)を用いた。なおコホート比較では(死亡率、平均値、割合)、EPOCH-JAPANの平均年齢(58.4歳)を統計モデルの年齢項に代入し推定、比較した

(倫理面への配慮)

本研究では、連結不可能匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関する問題は生じない。「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。

C. 研究結果

1. EPOCH-JAPAN データベースの整備

JMS コホート研究、名古屋職域研究から各々データ提供を受けた結果、JMS コホートから 12,490 人、名古屋職域から 6638 人が新たに EPOCH-JAPAN データベースに加わった。

2. コホート間差に関する基礎的検討

図 2 に各コホートの年齢調整死亡率の比較を示す。年齢調整死亡率(10 万人年対)をみると、循環器疾患死亡では、男性でコホート全体 703.8、最小値 170.4、最大値 1521.5、女性でコホート全体 325.7、最小値 40.1、最大値 889.5 であった。脳卒中死亡では、男性でコホート全体 270.8、最小値 15.8、最大値 742.7、女性でコホート全体 139.6、最小値 15.8、最大値 398.4 であった。CHD 死亡では、男性でコホート全体 169.2、最小値 27.4、最大値 307.1、女性でコホート全体 71.6、最小値 11.6、最大値 189.8 であった。

図 3 に各コホートにおける基本属性の比較を示す。年齢調整した結果をみると、収縮期血圧(mmHg)では、男性でコホート全体 134.4、最小値 130.4、最大値 142.3、女性でコホート全体 131.2、最小値 126.4、最大値 139.2 であった。BMI(kg/m²)では、男性でコホート全体 22.7、最小値 21.8、最大値 23.8、女性でコホート全体 23.0、最小値 22.0、最大値 24.2 であった。総コレステロール(mg/dl)では、男性でコホート全体 189.1、最小値 181.5、最大値 201.9、女性でコホート全体 207.1、最小値 196.8、最大値 217.7 であった。現在喫煙(%)では、男性でコホート全体 51.9、最小値 48.5、最大値 64.5、女性でコホート全体 5.2、最小値 1.4、最大値 11.8 であった。

D. 考察

EPOCH-JAPANのコホート統合データベースに新たに2コホートのデータを追加するための整備と、コホート間差の本格的な検討前の予備的検討を実施した。

本年のデータベース整備の結果、EPOCH-JAPANデータベースは12万を超える対象者数を有する統合データベースとなった。今回新たに多地域から構成される地域コホート、職域コホートなどを加えることでコホートに多様性が生まれ、本研究班のテーマであるコホート間差の検討が一層の進展が期待される。

既存の12のコホート研究から構成されるデータベースを用い、主要エンドポイントの死亡率(循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD死亡)および血圧、BMIなど主要危険因子について、年齢調整したもとの比較を実施した。その結果、死亡率についてはコホート間でばらつきがみられた。この理由としてはベースライン時年次の違い、職域と地域の違いなどである程度説明可能と思われたが、コホート間の観察期間も影響していると思われた。周知のとおりコホートの観察期間が長いほどイベント数が増加する。この影響は累積罹患率を用いた検討ほど顕著でないものの、高齢における死亡率は観察期間が長いコホートほど安定するのも事実である。このコホートの観察期間がコホート間比較に与える影響について次年度以降、慎重に吟味する必要があると思われる。

主要危険因子についてはバラツキがあるものの、収縮期血圧(130-140mmHg)、BMI(22-23)など、ある程度の範囲に収まっていることが確認された。なお男性喫煙のように一部に高い値を示したのもあったが、カテゴリが他コホートと異なるためであった(喫煙(経験)あり、なしで収集)。死亡率と同様、主要危険因子もベースラインの年次、地域性などの影響を受けられる反面、大部分のコホートは地域の健康診査対象者を追跡したものであるため、顕著に集

団特性が異なることは少ない。このことがコホート間差が死亡率に比べ小さかった要因として考えられるが、次年度以降、この点について詳細な分析を進める予定である。

E. 結論

EPOCH-JAPAN のコホート統合データベースの拡充の整備を行い対象者数が 12 万人を超えるデータベースとなった。コホート間差の基礎的検討を行った結果、死亡率(絶対リスク)がコホート間で異なる一方、主要危険因子の平均はほぼ範囲内に収まる傾向を示した。

F. 健康危機情報

なし

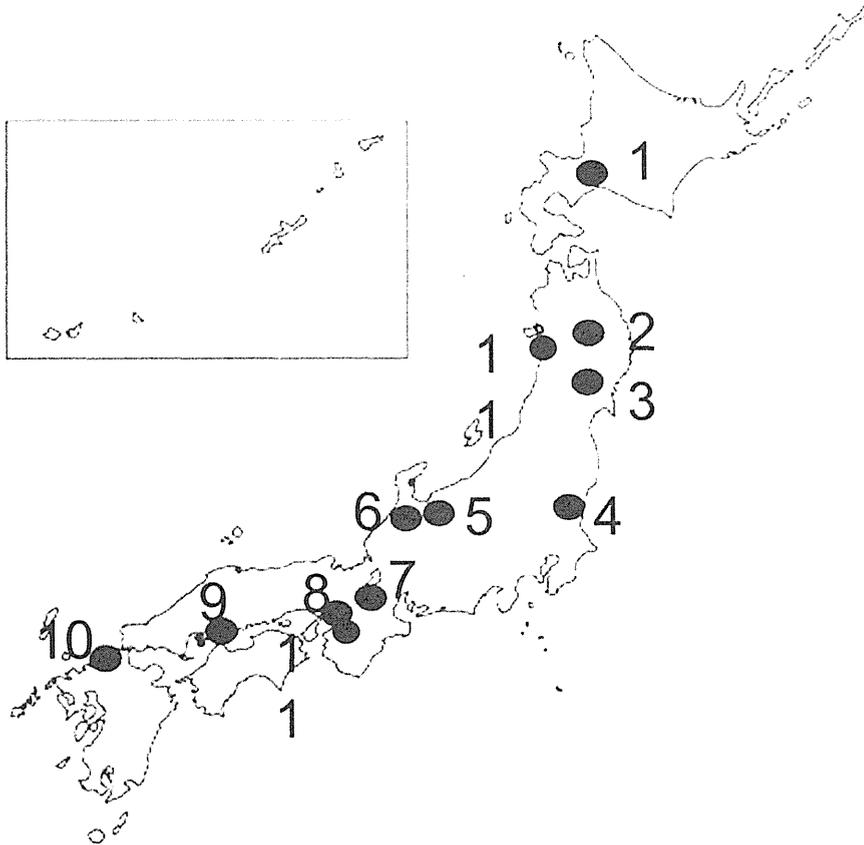
G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1. EPOCH-JAPAN 地域コホートの分布

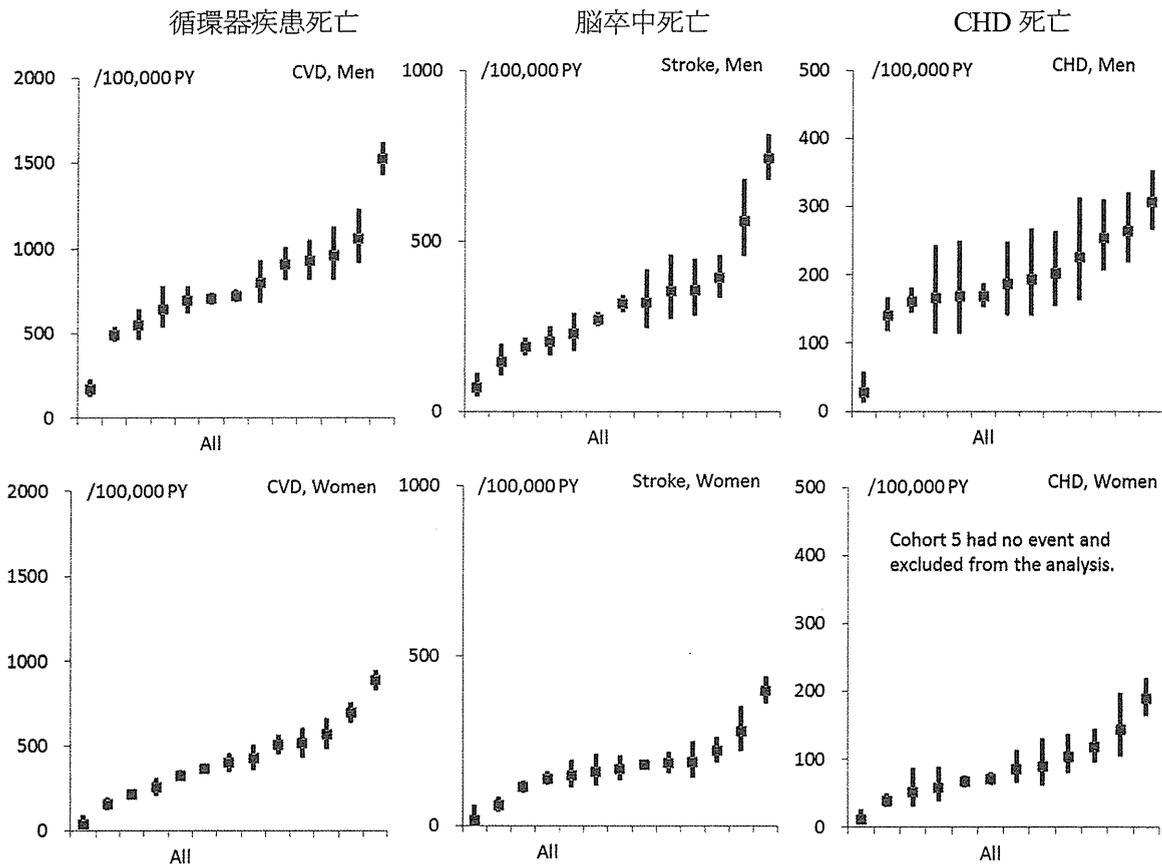


図に示した番号は以下の各コホートを示す。

端野・壮瞥、2. 大崎、3. 大迫、4. 茨城県、5. 小矢部、6. YKK、7. 滋賀国保、8. 吹田、9. 放射線影響研究所、10 久山町、11. CIRCS。

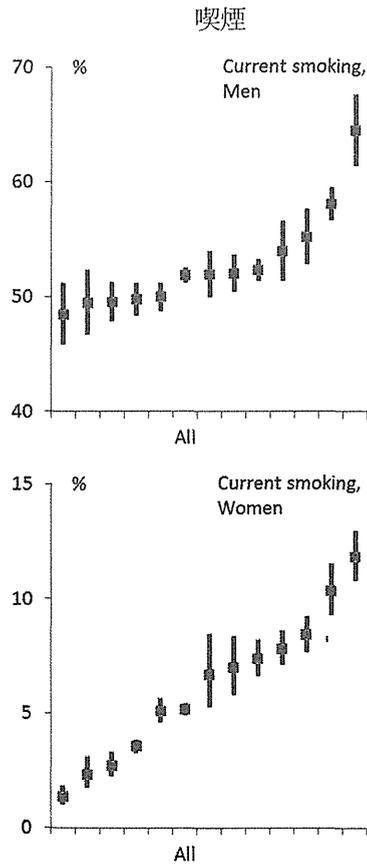
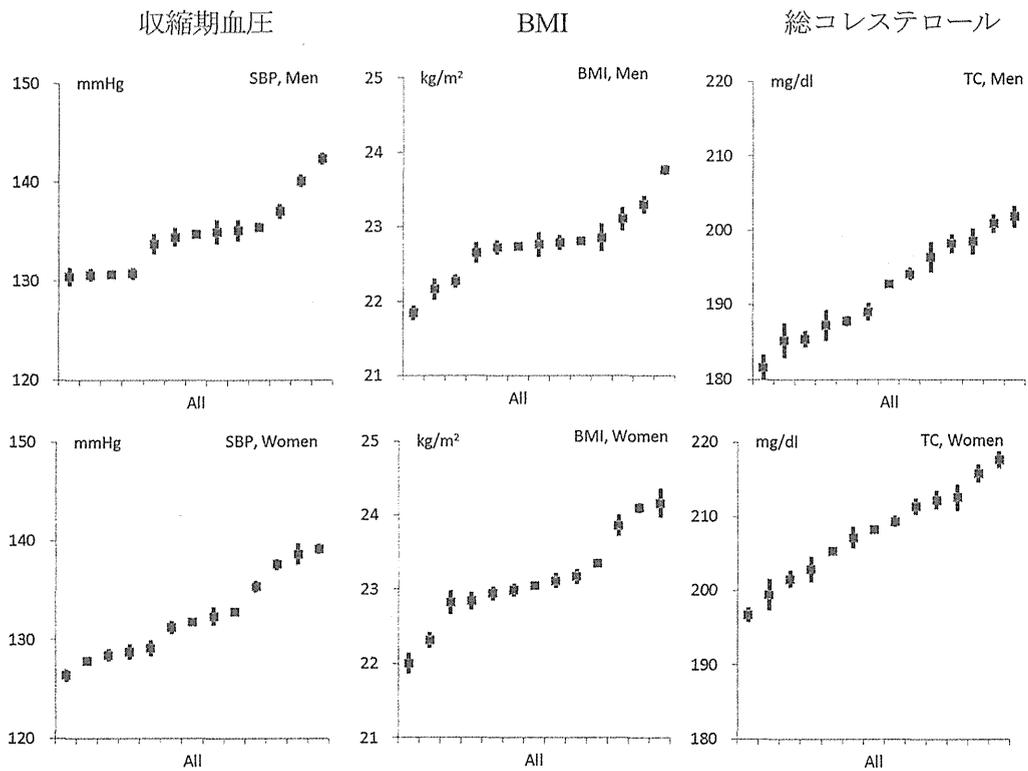
なお、図に示されていない全国規模のコホート研究として JACC、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90 の 3 コホートが存在する。

図2 各コホートの年齢調整死亡率の比較



左から循環器疾患死亡、脳卒中死亡、CHD 死亡を表す(10万人年あたり)、上段は男性、下段は女性を示す。各コホートの年齢調整死亡率と95%信頼区間が示されており、死亡率が小さい順に示されている。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

図3 各コホートにおける基本属性の比較(年齢調整)



左上から右上は順に収縮期血圧、BMI、総コレステロール、左下は喫煙を示す。上段は男性、下段は女性を示す。各コホートの年齢調整した割合と95%信頼区間が示されており、割合が小さい順に示されている。All とあるのはコホートを調整した全体平均である。

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業
循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究
(H26-循環器等(政策)一般-001)
分担研究報告書

4. 複数のコホート研究データを用いたリスク評価モデルの構築・妥当性評価に関する文献的検討

研究分担者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 教授
研究協力者 大庭 真梨 横浜市立大学大学院医学群臨床統計学講座 助教

研究要旨

統合コホートデータベースに対し、複数の研究からなることを考慮した、より精緻な解析を実施するための統計学的手法、とくに生存時間に対するリスク予測モデル構築とその妥当性の吟味について文献収集し、概要をまとめた。研究間差を考慮する方法としては各研究で解析し加重平均を算出する方法と、全データをまとめて層別解析や変量効果モデルで解析する手法があること、曝露効果の研究間差を調べるための検討(効果修飾の検討)では、統合コホートデータベースから詳細な検討が可能であり、図示は有効な手段であること、などが要約された。また疾患予測モデルを構築する際は、関心のある曝露の全体効果の推定のみに着目するのではなく、コホートごとの効果や共変量の影響に異質性はないか、異質性の原因は何であるかなど検討し、作成したモデルの妥当性ととも比較検討しながら解析を実施する必要があることが確認された。今回の検討からEPOCH-JAPANにおいて本報告で整理した一連の手法は有用であり、現段階で有効な候補であると思われた。

A. 研究目的

循環器疾患を対象とした大規模統合データ解析プロジェクトである Emerging risk factors collaboration (ERFC)では、30以上の観察研究(以下コホート)から個人データ(Individual participants data, IPD)を収集し、統合・解析されている。今回ERFCにおけるIPDメタアナリシス(IPDMA)で用いられた生存時間の予測モデルの構築手法およびモデル評価手法 [Thompson 2010, Pennells 2013]を調査し、整理したので報告する。

B. 研究方法

IPDMAの解析手順

IPDMAの解析手順には、コホートごとに要約統計量を算出してから統合する二段階法と、IPDを直接解析する一段階法がある。二段階法は各コホートで興味のあるパラメータを推定してそれを統合するため、データが膨大な場合であっても計算負

荷が比較的低く、またIPDがなく文献ベースの要約統計量しかないコホートの結果も解析に含めることができるという利点をもつ。一方でコホート数が少ない場合に検出力が低下する、個人レベルでの交絡調整が行えないという欠点も存在する。一段階法は統計モデルを作成する際にコホートを層別因子とするなどして考慮し、すべての個人データを同時に解析する方法である。この方法はデータ数が多いため、検出力の低下がなく、交互作用を個人レベルで検討することができ、交互作用、時間依存性共変量などを用いた複雑な解析も可能である。交絡調整やモデルの柔軟性の観点からは一段階法が望ましいが、二段階法でも曝露効果の推定値自体には大きなバイアスとならないとされている[Riley2008]。

基本モデル

複数のコホートを統合した解析では、コホートの効

果を考慮したモデル化が必須である。二段階法の場合、コホート s ごとにハザード比を推定し、次に統合するので区別は容易である。

$$h_{si}(t) = h_{0s}(t) \exp(\beta_s E_{si} + \gamma_s X_{si}) \quad (1)$$

ここで $h_{0s}(t)$ は研究 s のベースラインハザード、 E_{si} と X_{si} はコホート s の対象者 i の曝露因子と共変量、 k は任意の層別因子（人種や年齢など）、 β_s と γ_s は研究 s の曝露効果と共変量効果である。ベースラインハザード $\lambda_{0sk}(t)$ の添え字 s と k は層によってベースラインリスクが異なることを表す。一段階法では、同じ式が同時にデータに当てはめられる。

変数効果モデルを用いる場合、コホートごとの効果 β_s に分布を仮定する。推定された対数ハザード比 $\hat{\beta}_s$ は、推定誤差 ε_s をもち、さらにコホートごとの効果の期待値 β_s は全体平均を中心に分布していると仮定する。

$$\begin{aligned} \hat{\beta}_s &= \beta_s + \varepsilon_s, \quad \varepsilon_s \sim N(0, \sigma_s^2) \\ \beta_s &= \beta + \eta_s, \quad \eta_s \sim N(0, \tau^2) \end{aligned} \quad (2)$$

統合効果 β の推定は重み $w_s = (\sigma_s^2 + \tau^2)^{-1}$ を用いた重み付平均によって行う。 τ^2 の推定はモーメント法を用いる DerSimonian-Laird 法が一般的である。

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_s w_s \hat{\beta}_s}{\sum_s w_s}, \quad \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{\sum_s w_s} \quad (3)$$

固定効果モデルによってコホートの結果を統合する場合は、真のコホート間差はないと仮定するため、 τ^2 は存在せず上式において重みが $w_s = (\sigma_s^2)^{-1}$ となる。

効果の異質性(研究間ばらつき)の評価

統合研究では効果の研究間差の評価が不可欠である。推定値 $\hat{\beta}_s$ の分散に占める研究間差の割合は Q 統計量で定量化される。

$$Q = \sum_s w_s (\hat{\beta}_s - \beta)^2$$

真の研究間差がないときの Q の期待値は自由度に

一致するため、過大な研究間差を $I^2(\%)$ で表し

$$I^2 = (Q^2 - df)/Q \times 100$$

推定値に併記する ($df = \text{研究数} - 1$)。 $I^2 = 0$ は全く研究間の効果の違いがないことを意味し、100%に近いほど異質性が高いことを意味する。さらに Q が研究間差がない下ではカイ二乗分布に従うことを利用して検定も可能である。

ERFC ではフィブリノゲンの CHD に対するリスクを変数効果モデル、固定効果モデル両方で推定した。変数効果モデルの方が研究間差 τ^2 の分、標準偏差はやや大きくなった。各パラメータに対して I^2 の評価が行われ、強い研究間差が示唆された (表 1 上段)。

曝露因子の変数型

連続尺度の曝露因子を統計モデルに投入する場合、連続値のまま、変数変換する、カテゴリ化する、など変数型の選択肢が多い。連続値として扱う場合は線形性の評価が必要である。線形性の評価方法としてはカテゴリ化して図示し、線形性を目視で確認することも重要である。多項式変換法や平滑化も可能である。連続尺度のまま用いる場合でも、変数変換によって推定値や研究間差が異なる可能性がある。表 1 の下段は連続尺度として扱う場合の変数変換による推定値の違いを示している。なお ERFC の例では推定値の違いは見られなかった。

共変量調整

共変量として調整が必要な因子として年齢がある。曝露因子と同様に連続値のまま、変数変換、カテゴリ化が可能である。年齢の一次項による調整は不十分な可能性があり、多項式、他の因子との交互作用項の検討が必要な場合がある。年齢以外の因子は多くの場合、一次項を入れた調整で十分だが、推定値の変化や研究間差の確認は有用である。

表 2 に年齢を調整することによるフィブリノゲン効果の推定値の違いを示した。年齢は連続 (線形) を共変量、5 歳刻みのカテゴリを共変量、5 歳刻みのカテゴリを層別因子、性別との交互作用、二次項、交互作用の二次項など様々な方法で行い、

フィブリノゲンの推定値が変わらないことを確認している。

曝露効果の修飾

効果の修飾の検討は、交互作用項を用いてサブグループによる曝露効果の違いを推定することである。個人データを直接解析する場合は、共変量 X (たとえば性別; $X=0$ 男性、 $X=1$ 女性) によって曝露効果が違う状態を(4)式でモデル化する。

$$h_{si}(t) = h_{0s}(t) \exp(\beta_s E_{si} + \gamma_s X_{si} + \delta_s E_{si} X_{si}) \quad (4)$$

男性の曝露効果は β_s 、女性の曝露効果は $\beta_s + \delta_s$ 、性別による曝露効果の修飾(交互作用)は δ_s に推定される。ERFC の検討(表 3 上段)では年齢、収縮期血圧、BMI による効果の修飾が示された。

人種や性別、曝露の測定系などコホート単位で測定された共変量は変量効果メタ回帰で検討する。(2) 式に共変量を加えて δ_B を推定すると、たとえば、男性の割合が 10%多いコホートではフィブリノゲンの効果が δ_B 高い、といった推測ができる。

$$\beta_s = \beta + \delta_B X_s + \eta_s, \quad \eta_s \sim N(0, \tau^2) \quad (5)$$

ERFC の解析例では性別について、(4)で研究内交互作用の平均 δ_W を、(5)のメタ回帰で研究間交互作用 δ_B を推定している(表 3 下段)。標準誤差を比較すると前者が小さいこと、後者には研究間交絡が存在しうるかことから、研究内交互作用を重視すべきだとの例である。

モデルの妥当性評価

予後を予測するためのモデル(以下、予測モデル)構築では、上記のような曝露効果の推定だけでなく、予測の妥当性の評価、複数モデルの比較が行われる。モデル評価や比較においても、複数のコホートを統合したことを考慮する必要がある。

複数コホートの予測モデルの妥当性評価の手段として Concordance index (C index) [Harrell 1992]、

Discrimination measure (D measure) [Royston 2004] が有用であると言われてきた。C index は、予測モデルで推定されたイベント発生順と実際の生存時間の長さが一致する程度の指標である。D measure は予測リスク分布の上半分と下半分のハザード比の平均値である。両者とも、コホートごとに指標を計算し(3)式と同様の重み付き平均を使って統合する。

これらの用途の一つとして、予測力を低くする要因の探索がある。ERFC では、37 コホートからなるデータベースにおける CHD イベントの予測モデルの判別力を評価するため、メタ回帰が行われた(図 1.A,B)。図 1 の A,B は C index、D measure それぞれを年齢に回帰した図である。丸の大きさはメタ回帰の際の重み(分散の逆数)を表す。年齢が高いコホートほど予測が当てはまりやすく、若い集団ほど予測が難しいことが推測される。

モデル間で妥当性を比較し、より良いモデルを選択する際には、C index や D measure の変化量が有用である。事例では既存のモデルに対数 CRP を追加したときの 2 指標の変化およびそのコホート間差について検討されている(図 4.C,D)。この事例では、対数 CRP によって年齢問わず当てはまりが改善することが示されている。

いずれの指標もコホートごとの推定値を統合する際、重みに何をを用いるかで結果は異なる。多くの場合、推定値の分散の逆数またはイベント数が用いられる。イベント数を用いた場合、イベント数の少ない大規模コホートの重みが軽くなることに注意が必要である。

考察

観察研究ではデザインに由来するバイアスのためにメタアナリシスによって精密な信頼区間のついた推定値を得ることに細心の注意が求められる(Greenland 1994, Thompson 1994)。ここでレビューした内容は通常の観察研究の解析でも求められるものであるが、統合研究ではさらに、データが複数のコホートからなることを常に意識し、研究間差を確認しながら評価を進めることが重要であ

る。研究数が十分にあれば、メタ回帰によって研究間差の原因を探索することも可能である。ここで紹介した方法は、ERFCからStataコードが提供されている。これらを使用することでより妥当な解析モデルの構築が期待できる。

統合研究は、その解析手法と一般化する集団の定義を入念に行うことで、精度が高い情報が提供できる手段であり、今後の観察研究に欠かせない研究方法である。統合研究に要求される解析手法のレビューや、実際のデータに適用する際の問題点の抽出は統計学的にも重要な課題であるといえる。本報告で言及していない統計学的課題として、測定誤差によるバイアス、効果の希薄化、研究単位での欠測等への対処がある。また、リスク予測モデルの評価に欠けているものとして、デザインの異なる研究の統合や欠測補完の影響、外的妥当性の評価がある。

EPOCH-JAPAN の各コホートにも対象者の特性、地域特性、コホートの時代区分など多くの多様性が存在し、要因・結果の関連がコホート間で同様であるかは検討すべき課題の一つである。今後、EPOCH-JAPAN で疾患予測モデルを構築する際は、関心のある曝露の全体効果の推定のみに着目するのではなく、コホートごとの効果や共変量の影響に異質性はないか、異質性の原因は何であるかなど検討し、作成したモデルの妥当性も比較検討しながら解析を実施する必要がある。本報告で整理した一連の手法は、現段階で最も有用な候補であると思われた。

文献

- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. Introduction to Meta-analysis. 2009. Wiley, West Sussex UK.
- Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? Am J Epidemiol. 1994;140:783-7.
- Greenland S. A critical look at some popular meta-analytic method. Am J Epidemiol. 1994;140:290-6.
- Harrell F, Califf RM, Pryor DB, et al. Evaluating the Yield of Medical Tests. JAMA,1982;247:2543-6.
- Pennells L, Kaptoge S, White IR, et al. Assessing risk prediction models using individual participant data from multiple studies. Am J Epidemiol. 2014;179:621-632
- Riley RD, Lamvert PC, Staessen JA, et al. Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data. Statist. Med. 2008; 27:1870-93.
- Royston P and Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. Statist Med 2004;23:723-48.
- Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated BMJ. 1994;309:1351-5.
- Thompson SG, Kaptoge S, White IR, et al. Statistical methods for the time-to-event analysis of individual participant data from multiple epidemiological studies. Int J Epidemiol. 2010;39:1345-59.

E. 結論

Emerging risk factors collaboration における IPD メタアナリシスで用いた生存時間の予測モデルの構築手法およびモデル評価手法を整理、報告した。今後 EPOCH-JAPAN で疾患予測モデルを構築する際はこれら手法による解析、検討が有用であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし

表 1. 年齢で調整したフィブリノゲンの CHD イベントに対するハザード比
(Emerging risk factors collaboration (ERFC)より)

Method	HR (95% CI)	Log HR, $\hat{\beta}$ (SE)	Heterogeneity		
			Between-study variance $\hat{\tau}^2$	P-value	I^2 (95% CI)
Untransformed fibrinogen: log HRs per 1 g/l increase					
Random-effects meta-analysis	1.57 (1.47–1.67)	0.450 (0.033)	0.018	<0.0001	64% (48, 76)
Fixed-effects meta-analysis	1.52 (1.47–1.57)	0.419 (0.018)	NA	<0.0001	NA
Transformed fibrinogen: log HRs per SD increase—random-effects meta-analysis					
Untransformed fibrinogen	1.34 (1.29–1.40)	0.294 (0.022)	0.008	<0.0001	64% (48, 76)
Log fibrinogen	1.38 (1.32–1.45)	0.325 (0.025)	0.010	<0.0001	65% (48, 76)
Study-specific SD score fibrinogen	1.34 (1.29–1.40)	0.292 (0.021)	0.007	<0.0001	63% (45, 75)
Study-specific SD score log fibrinogen	1.37 (1.31–1.44)	0.316 (0.024)	0.009	<0.0001	64% (47, 76)
Untransformed fibrinogen					
Quadratic term for fibrinogen	0.96 (0.91–1.01)	-0.045 (0.027)	0.007	0.013	40% (7, 61)

NA: not applicable; SE: standard error.

表 2. 年齢調整によるフィブリノゲン効果の推定値への影響
(Emerging risk factors collaboration (ERFC)より)

With adjustment for	HR (95% CI)	Log HR $\hat{\beta}$ (SE)	χ^2	Heterogeneity		
				Between-study variance $\hat{\tau}^2$	P-value	I^2 (95% CI)
Age	1.57 (1.47–1.67)	0.450 (0.033)	181	0.018	<0.0001	64% (48, 76)
Age as 5-year age bands	1.57 (1.47–1.68)	0.451 (0.033)	183	0.018	<0.0001	64% (48, 76)
Stratification by 5-year age bands	1.57 (1.47–1.68)	0.451 (0.033)	182	0.018	<0.0001	64% (48, 76)
Age sex \times age	1.57 (1.47–1.68)	0.450 (0.034)	180	0.018	<0.0001	65% (48, 76)
Age age ²	1.56 (1.46–1.67)	0.447 (0.033)	179	0.018	<0.0001	64% (48, 76)
Age age ² sex \times age sex \times age ²	1.57 (1.47–1.67)	0.448 (0.034)	177	0.019	<0.0001	65% (49, 76)
Age smoking tchol sbp bmi ^a	1.38 (1.31–1.45)	0.320 (0.026)	156	0.006	0.028	35% (0, 58)

表 3. 共変量の効果修飾の程度とその研究間差の評価
(Emerging risk factors collaboration (ERFC)より)

Potential effect modifier	Estimated interaction between the potential effect modifier and fibrinogen				Heterogeneity I^2 (95% CI)
	Number of cohorts	Number of subjects	Estimate δ (SE)	P-value	
Age (10 years)	31	154 211	-0.095 (0.029)	0.001	0% (0, 40)
Systolic blood pressure (10 mmHg)	31	154 211	-0.021 (0.010)	0.032	21% (0, 50)
Body mass index (5 kg/m ²)	31	154 211	-0.079 (0.023)	<0.0001	3% (0, 31)
Total cholesterol (1 mmol/l)	31	154 211	-0.025 (0.014)	0.081	1% (0, 41)
Sex: women vs men					
Between-study interaction	31	154 211	0.120 (0.092)	0.21	NA
Within-study interaction	16	90 529	0.089 (0.061)	0.15	0% (0, 52)
Overall pooled interaction ^a	31	154 211	0.098 (0.051)	0.054	NA

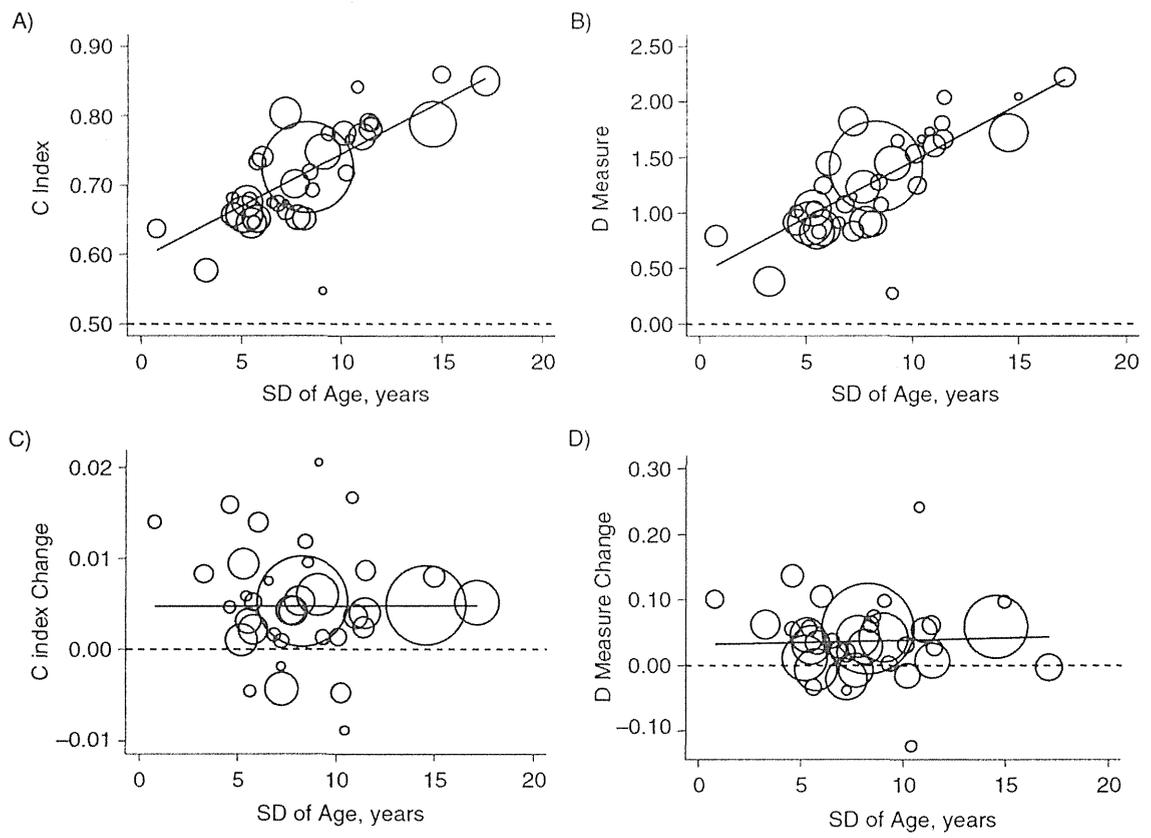


図 1. 判別指標の推定値の共変量へのメタ回帰
(Emerging risk factors collaboration (ERFC)より)

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業：

「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究（H26一循環器等（政策）一一般-001）」分担研究報告書

5. リスク評価ツールの開発

研究分担者 岡山 明 所属 生活習慣病予防研究センター 代表

要旨 健康診断の結果値に意味を与えるには大きく分けて二つの方法がある。一つは精度管理の方法を活用したもので集団の中での位置を表示して、相対的な状態を表現する方法である。こうした考え方はわかりやすいが、集団の平均から離れているからといって疾病のリスクとは直接関連しない。疾病のリスクは集団内部での位置だけで決まるのではなく、その集団そのものの占める位置でも決まってくる。集団全体がリスクの高いところであれば、集団全体としてリスクが高い状態にあり、集団全体として改善を促す必要がある。

もう一つは疫学研究の成果から得られた数々の情報（エビデンス）を整理して、リスクの大きさを把握した上で適切な対策を打つべき対象を決める方法である。血圧と脳卒中などの前向き研究などの結果を基に危険指標ごとに相対危険度や絶対危険度を計算し、集団としてどの程度の危険度があるか、また集団内のある位置にある個人にどの程度疾病の発症の危険度があるかを求めることが出来る。更に複数の危険指標の重複に着目して複数を持つ場合の疾病の発症リスクを計算できるが、保健事業現場での活用例は多くない。エビデンスに基づき保健事業の現場でも活用可能なツール開発が望まれる。

A. 目的

医療保険者の保健事業の推進に向けてデータヘルス計画の策定と実施が義務化され、エビデンスに基づく保健事業の推進が改めて強調されている。

疫学研究分野では、コホート研究など研究成果に基づいて、リスク評価ツールが開発されてきたが、保健事業実施の際に活用されているものは多くない。一方医療保険者や健診の受診者は専門的な知識が少なく、わかりやすいリスク概念の提示が求められている。

その結果健診結果を集団内の順位で示す方法や、疾病の進展を検査結果の種類に

よって示し動機付けに基づいて活用するツールが開発され利用されている。

本研究では疫学研究データの活用を促進するため、こうしたツールのメリットとデメリットを整理して、疫学研究に基づく適切なリスク評価ツールを開発することを目指す。

B. 研究方法

リスク層別化の主な考え方を歴史的に考察し、各手法のメリットデメリットを整理して、次年度以降のリスク評価ツールのあり方を整理する。

C. 研究結果

循環器疾患を中心とした生活習慣病予防

では、特定健診等の健康診断結果を用いて生活習慣病のリスクを把握して、リスクの高い受診者を把握することから始まる。生活習慣が同じであっても、素因や年齢により血圧や血糖などのリスク指標が上昇する。特定健診などの循環器疾患を予防することを目的とした健診では病気の有無を把握するのではなく、血圧などのリスクの大きさを把握することを目的としている。リスクの有無が把握できれば、リスクの高い人を分別して対策の必要な人を抽出することが可能となる。

健診の結果からリスクを層別化しリスクに応じて適切な支援を行う。特定保健指導はメタボリックシンドロームに着目した層別化の基準の一つといえる。これ以外にも未治療でリスクの高い人に対する対策や、治療中であってもリスクの高い人など様々な方法に基づいて対象者を選定する。こうしたリスク層別の方法は種々あり、背景となる考え方が異なっている。

1) 健診結果の集団内の相対的位置を用いたリスクの層別化

製造などの製品管理では、検査対象となる指標が製品の質そのものを反映しているものであることが多い。この場合には一定の範囲から外れた製品は、規格外となって出荷することは出来ない。たとえば重量を判別基準として定める場合、その製品が一定のサイズでなければ限られたスペースに取り付けることが出来なかつたり、固定できなかつたりする事態を避けるための管理指標として定めてある。一方健康づくり分野で扱う数字はそれが直接疾病のリスクを表すものではないことも多い。たとえば身長は正規分布をとり、男女で異なることもわかっているが、身長そのものによって疾

病のリスクが決まっているわけではない。したがって外れ値が直接異常を表しているわけではないが、受診者の側から見ると自分の位置がわかりやすく、情報提供に適しているという考え方も出来る。

2) 健診の単一項目によるリスクの層別化

生活習慣病のリスクをどう層別するかはいくつもの考え方がある。昔から行われている考え方は個別のリスクに着目する考え方である。血圧に着目すると血圧が高いほどリスクが高いため、一定以上の値を持つ対象者には治療や保健指導を提供する考え方である。これによれば一定以上の血圧を持つ人は脳卒中などの循環器疾患を発症するリスクが極めて高くなるので、治療を開始したほうがよい。同様に血糖や脂質以上にも類似した考え方を適用する。この方法の利点は健診結果と方針が直接関連しているため、わかりやすいというメリットがある。

疾病のリスクの評価には相対危険度を用いて見る考え方と絶対リスクを用いる方法がある。相対危険度を用いたほうが疾病とリスクとの関係を理解しやすいが、対策の根拠として用いる場合には、絶対危険度に着目してリスクを評価する方がわかりやすい。

血清総コレステロール値が 200mg/dl 未満を基準とすると血清総コレステロール値が高いほど虚血性心疾患死亡率は高く 280mg/dl 以上の値となると 4 倍程度高くなる。同様に高血圧では血圧が 180/120mmHg 以上の集団では至適血圧と比較すると基準となる集団より 4.7 倍高くなる。一方我が国の虚血性心疾患の死亡率は脳卒中死亡率の約 3 分の 2 と小さいので死亡する確率