

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

「特定健診項目による循環器病ハイリスク者の同定の為のリスクスコアの開発」

研究分担者 宮本恵宏 国立循環器病研究センター

予防健診部／予防医学・疫学情報部／循環器病統合情報センター

(研究協力者 中村文明 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター)

(研究協力者 中井陸運 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター)

研究要旨

特定健診から循環器病発症のハイリスク者を同定することが出来れば、効率的な予防介入を行う事が出来る。今回、特定健診で測定されている項目に加え、non-HDL コレステロールや尿蛋白などの変数追加や心電図の有無に対応した 10 年以内に循環器病疾患を発症する確率を予測する新たなリスクスコアを開発した。研究対象者は、都市部型コホート研究である吹田研究の 6,962 名(男:3,273 名、女:3,689 名)とした。また、平均追跡期間は 15.04 年で循環器病疾患発症者は 629 名(男:373 名、女:256 名)であった。モデルの予測能を表す C 統計量も 0.7881(95%信頼区間:0.7716,0.8045)(心電図有り)、0.7868(95%信頼区間:0.7706,0.8031)(心電図なし)で、どちらも良好であった。

A. 研究目的

10 年間の発症危険度を予測するリスクスコアでは、欧米で用いられてきたフラミンガム・リスクスコアが有名ではあるが、アメリカ国民を基準に開発されており、他の民族での循環器病(CVD)疾患の予測リスクが大きく誤差が生じてしまう問題がある。また、諸外国と異なり、本邦における発症リスクは、脳卒中が高いものの、冠動脈疾患は低い事が知られている為、海外でのリスクスコアを日本人に適用すると、過大評価になってしまうという懸念がある。

日本人の発症リスクに関する先行研究として、久山研究、JALS-ECC や JMS 等が行われているが、いずれも農村部の地域で限定されたデータで予測リスクが作成されており、都市部住民の集団が含まれていない。また、一般的に、都市部住民より農村部住民の方が、CVD 発症リスクが低い事が知られている為、本研究では、日本でも数少ない都市型コホート研究である吹田研究のデータを用いて、10 年間の心筋梗塞や脳卒中を含めた循環器疾患発

症による危険度を予測するリスクスコアの開発を目的とした。

B. 研究方法

1989 年～1999 年に無作為抽出で選ばれた 30 歳-79 歳の一般住民からなるコホート研究である吹田研究のデータを用いた。登録時に CVD 既往のある人、ベースラインデータに不備がある人及び追跡不能となった人を除いた 6,962 名(男:3,273 名、女:3,689 名)を解析対象とした。予測モデルの作成は、多変量調整 COX 比例ハザードモデルを使用し、ステップワイズ法(除去条件 $p \geq 0.10$ , 前進条件 $< 0.05$ )を用いて変数選択を行った。調整因子は、性別・年齢・Body Mass Index・血圧・non-HDL コレステロール・HDL コレステロール・喫煙・糖尿病・CKD/尿蛋白であった。モデルの予測性能の指標として C 統計量を用いて推定し、妥当性の検証としてブートストラップ法を用いて 95%信頼区間(CI)を計算した。また、既存リスクスコアとの比較を行う為、

吹田データを用いてフラミンガム CVD スコアと久山 CVD スコアを算出した。層別解析として、男女別と 65 歳以上・65 歳未満の C 統計量を算出した。

本研究は既存のコホート研究において、既に収集の終了した既存データ、および既に公表された論文等の資料を利用した研究であり、新たに対象者からデータを収集するものではない。また、吹田研究については既に当該機関において倫理審査委員会の許可を得ている事、今回の解析に使用するデータセットは匿名化されており、個人の特定は不可能である事などから、倫理的な問題は特に生じないものとする。本研究は「疫学研究の倫理指針」に沿って行われた。

### C. 研究結果

追跡期間は 15.0 年で 629 名 (男:373 名、女:256 名) が CVD を発症した。スコア 1 点あたりの CVD 発症のハザード比は 1.07 (95%CI:1.06-1.07) であり、C 統計量は 0.788 (95%CI:0.772,0.805) であった。既存リスクスコアの各 C 統計量は、フラミンガム研究:0.773 (0.756,0.790)、久山町研究:0.780 (0.764,0.794) であり、本スコアとの比較では、p 値 <0.01 と統計学的有意差を認めた。

層別解析において、男性の C 統計量は、0.762 (0.740,0.784)、女性の C 統計量は、0.800 (0.776,0.822) であった。また、65 歳以上の C 統計量は、0.658 (0.624,0.692)、65 歳未満は、0.772 (0.747, 0.796) であった。

### D. 考察

本研究において、Non-HDL や尿蛋白などの新規指標を使用して、都市部一般住民における心電図の有無に対応した 10 以内に循環器病疾患を発症する確率を予測する新たなリスクスコアを開発した。65 歳以上の C 統計量がやや低いものの、全体・男女別においても予測能は良好であった。また都市部データにおいて吹田 CVD スコアが既存リスクスコアより予測能が高いモデルである事が示された。これにより、特定健診の結果から循環器疾患発症のハイリスク者を同定し、介入を行う事で効率化

が期待でき、真のハイリスク者の同定に繋がれると考える。

臨床現場において、循環器疾患や糖尿病を予測するリスクスコアは保健指導や受診勧奨の際の優先順位を決めるのに重要である。また、尿蛋白や Non-HDL コレステロールなどの特定健診項目の指標を使用しており、臨床現場での有能性が高いと考えられる。循環器疾患の予測には性別、年齢の他に古典的な危険因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙) が重要であることが改めて示されたが、肥満については随伴する危険因子の有無で影響を受けるため通常範囲では有意な危険因子にはならない。本研究に置いて、高度肥満 (BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上またはウエスト 100cm 以上) が初めて肥満単独で循環器疾患発症を予測することが示された。糖尿病の発症においては肥満度等よりも、血糖値や HbA1c などが境界域だったり平均値より高めだったりという生体指標のほうがより予測能が強い。また肝機能 (脂肪肝) の指標は独立した糖尿病の予測要因であるが、予測能を大きく改善すべきものではなかった。

本研究の限界として、経済的状況や家族の CVD 既往歴などに関数データがない為、これらへのリスク影響は考慮出来ていない。より予測能を向上されるためには、このような情報が必要であると考えられる。また、外部コホートによる妥当性の検証も行われていないため、他のコホート集団での妥当性の検証が今度必要であると考えられる。

### E. 結論

尿蛋白や Non-HDL コレステロールなどの特定健診項目の指標を使用し、既存リスクスコアより予測能が高い心電図の有無に対応したリスクスコアを作成した。これは、循環器疾患の絶対リスクに基づく予防ガイドラインの作成に貢献できると考えられる。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

## 2. 学会発表

1. 第 27 回 日本疫学会学術総会 一般口演  
「都市部コホート研究における循環器疾患のリスクスコアの開発:吹田研究」
2. 第 81 回 日本循環器学会学術集会  
Featured Research Session :Latest  
Epidemiology 「Development of  
cardiovascular disease risk prediction model in  
the population-based prospective cohort  
study of Japan: The Suita Study」

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

