

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

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。CKD または尿蛋白、Non-HDL コレステロールなどの新規指標を追加した予測モデルは、既存モデルに比べ、統計上、予測能が高い結果となり、都市部住民における発症予測の性能が良くなった事が示唆された。また、心房細動や心電図を用いた CVD 発症の予測モデルを開発し、予測能は良好であった。

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 Framingham・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。COX 比例ハザードモデルのステップワイズ法による変数選択(予測モデルの作成)を行った。そして、10 年以内に循環器病が発症する確率を計算した。さらに、生存率の実測値と予測値のグラフを作成した。

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。

表1にベースラインの集計値を示す。

	男性(n=3,273)	女性(n=3,689)
年齢	55.4±13.2	54.1±13.0
BMI(kg/m ²)	22.8±2.9	22.2±3.3
収縮期血圧	128±21	125±22
拡張期血圧	80±12	76±12
LDL-C (mg/dl)	123±33	133±35
HDL-C (mg/dl)	50±14	58±14
Non-HDL-C (mg/dl)	151±35	155±39
喫煙 n(%)	1,660 (50.7%)	445 (12.1%)
高血圧(服薬) n (%)	371 (11.3%)	408 (11.1%)
糖尿病 n (%)	212(6.5%)	131 (3.6%)
CKD Stage III以上	235 (7.2%)	344 (9.3%)
心房細動	36 (1.1%)	10 (0.3%)
左室肥大 心電図	62 (1.9%)	71 (1.9%)
尿蛋白+1以上	669 (20.4%)	611 (16.5%)
循環器病発症 n (%)	373 (11.4%)	256 (6.9%)
全脳卒中発症 n (%)	200 (6.4%)	165 (4.6%)
心筋梗塞発症 n (%)	173 (5.6%)	91 (2.6%)

表1 ベースラインのデータ特性

心電図の情報を含めたリスクスコアを表2に、心電図情報を含まないスコアを表3に示す。

	HR	係数	P-value	Score
性別 (男性)	1.52	0.42	<0.001	6
年齢 (30-39)	1.00	0.00	0	0
年齢 (40-49)	2.52	0.93	0.002	14
年齢 (50-59)	4.43	1.51	<0.001	22
年齢 (60-64)	6.47	1.89	<0.001	28
年齢 (65-69)	10.00	2.33	<0.001	35
年齢 (70-74)	13.82	2.68	<0.001	40
年齢 (75-79)	17.49	2.86	<0.001	43
BMI<30 (Waist<100)	1.00(1.00)	0.00 (0.00)		0
BMI≥30 (Waist≥100)	1.94 (1.45)	0.66 (0.38)	0.004(0.036)	10 (6)
SBP<120 or DBP<80	0.69	-0.36	0.003	-6
120≤SBP<140 or 80≤DBP<90	1.00	0.00		0
140≤SBP<160 or 90≤DBP<100	1.38	0.33	0.006	5
160≤SBP or 100≤DBP or 高血圧服薬	1.86	0.64	<0.001	9
LDL<160 (Non_HDL<190)	1.00 (1.00)	0.00 (0.00)		0
LDL≥160 (190≤Non_HDL)	1.26 (1.44)	0.23 (0.36)	0.016 (<0.001)	5 (4)
40>HDL	1.00	0.00		0
40≤HDL<60	0.76	-0.27	0.008	-4
60≤HDL	0.67	-0.41	0.001	-6
喫煙	1.49	0.40	<0.001	6
糖尿病	1.88	0.63	<0.001	9
心房細動	2.58	0.95	0.001	14
心電図	1.69	0.52	0.005	8
CKD3以上または尿蛋白+1以上	1.20	0.18	0.036	3

表2 心電図の変数ありのリスクスコア

	HR	係数	P-value	Score
性別 (男性)	1.53	0.42	<0.001	6
年齢 (30-39)	1.00	0.00		0
年齢 (40-49)	2.52	0.93	0.002	14
年齢 (50-59)	4.49	1.50	<0.001	23
年齢 (60-64)	6.59	1.89	<0.001	28
年齢 (65-69)	10.19	2.32	<0.001	35
年齢 (70-74)	14.48	2.67	<0.001	40
年齢 (75-79)	18.02	2.89	<0.001	44
BMI<30 (Waist<100)	1.00(1.00)	0.00 (0.00)		0
BMI≥30 (Waist≥100)	1.88 (1.44)	0.63 (0.37)	0.004(0.036)	10 (6)
SBP<120 or DBP<80	0.70	-0.36	0.003	-5
120≤SBP<140 or 80≤DBP<90	1.00	0.00		0
140≤SBP<160 or 90≤DBP<100	1.39	0.33	0.006	5
160≤SBP or 100≤DBP or 高血圧服薬	1.91	0.65	<0.001	10
LDL<160 (Non_HDL<190)	1.00 (1.00)	0.00 (0.00)		0
LDL≥160 (190≤Non_HDL)	1.25 (1.42)	0.23 (0.35)	0.016 (<0.001)	5 (3)
40>HDL	1.00	0.00		0
40≤HDL<60	0.77	-0.27	<0.001	-4
60≤HDL	0.67	-0.41	0.001	-6
喫煙	1.47	0.39	<0.001	6
糖尿病	1.94	0.66	<0.001	10
CKD3以上または尿蛋白+1以上	1.22	0.20	0.020	3

表3 心電図の変数なしのリスクスコア

10年以内に循環器疾患が発症する確率は表4の通りである。

得点	確率(心電図あり)	確率(心電図無し)
20点以下	1%	1%
20<得点≤30	3%	3%
30<得点≤40	6%	6%
40<得点≤50	11%	11%
50<得点≤55	17%	17%
55<得点≤60	23%	22%
60<得点≤65	30%	30%
65以上	43%	42%

表4 10年以内に循環器疾患が発症する確率

図1、2に心電図情報ありと心電図情報なしの実測値とスコアによる予測値の比較をそれぞれ示す。

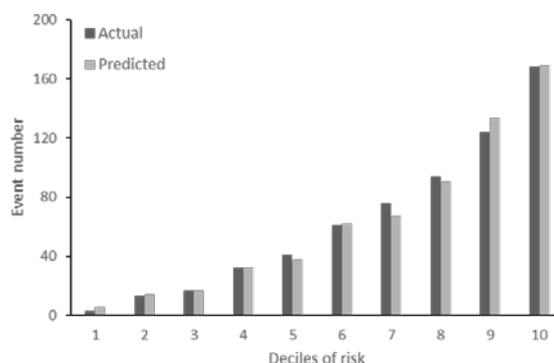


図1 心電図情報ありの実測値とスコアによる予測値の比較

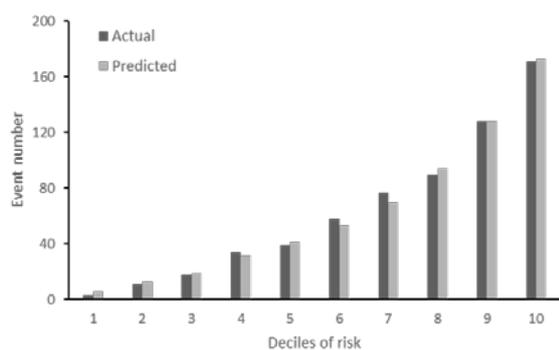


図2 心電図情報なしの実測値とスコアによる予測値の比較

D. 考察

CKD または尿蛋白、Non-HDL コレステロールなどの新規指標を追加した予測モデルは、既存モデルに比べ、統計上、予測能が高い結果となり、都市部住民における発症予測の性能が良くなった事が示唆された。

また、心房細動や心電図を用いた CVD 発症の予測モデルを開発し、予測能は良好であった。

E. 結論

尿蛋白や Non-HDL コレステロールなどの新規指標を使用し、既存リスクスコアより予測能が高いリスクスコアを作成した。このリスクスコアは、スクリーニング基準を設けている日本動脈硬化学会のガイドラインと異なり、LDL、non-HDL、HDL のいずれも用いる事ができ、今後のガイドラインの作成にも貢献できると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

なし

