

健康寿命の延伸可能性の予測に関する研究
―地域集団の循環器疾患（脳・心血管疾患）の絶対リスク評価に関する検討―

研究分担者 岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・教授

研究要旨

脳・心血管疾患の絶対リスク評価ツールで算出される発症確率は、コホート研究における集団のリスク評価から得られたものであり、これを地域診断に用いることができる可能性がある。そこで神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究において、脳・心血管疾患等の既往歴がなく、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない者、各 1,114 人、6,111 人を対象として、吹田スコアおよび久山町スコアを用いて、冠動脈疾患、脳卒中+冠動脈疾患の 10 年間の発症確率（スコア）を求めて両者を比較した。神戸と鶴岡の吹田スコアの平均値、中央値は、男女ともほぼ等しく、いずれの集団も 10 年以内の冠動脈疾患の平均の発症確率は男性では 2%、女性では 1%未満と推定された。また神戸と鶴岡の久山町スコアの平均値、中央値もほぼ等しく、いずれの集団とも 10 年以内に脳卒中または冠動脈疾患を発症する確率は男性で 9.8%、女性で 4.2%と推定され、いずれのスコアを用いても地域の差がないことが示された。神戸の対象者は「悪性新生物および脳・心血管疾患の既往歴がないこと」に加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない」という特徴を持ち、かつ自発的に研究に参加しているのに対し、鶴岡は一般の健診受診者を母集団としている。しかし鶴岡も健診受診者のうち研究参加に同意した集団であること、また神戸と同じ条件にするため脳卒中や心臓病の既往者、高血圧、糖尿病、脂質異常症で治療中の者（約 45%）が除外され、結果的に神戸と近い健康的な集団になっていた可能性がある。脳・心血管疾患の既往者や服薬者の割合も地域の健康度に大きな影響を与えるため、今後はこれらを考慮したリスク評価手法を地域診断に用いていくべきと考えられた。

研究協力者	武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
久保佐智美	神戸医療産業都市推進機構コホート研究チーム
西田 陽子	神戸医療産業都市推進機構コホート研究チーム
佐田みずき	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
平田 あや	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
原田 成	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
飯田 美穂	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

A. 研究目的

個人の循環器疾患の予防対策は、将来のリスク（発症確率等）の評価とそれに応じた危険因子の管理が主体となる。内外を問わず循環器疾患との因果関係および危険因子への介入の有効性が明らかな危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙等がある。したがって循環器疾患の予防のためにはこれらの危険因子を包括的に管理することが重要である。現行の日米欧の動脈硬化性疾患の予防ガイドライン

では¹⁻³⁾、相対危険度ではなく絶対リスク（発症確率）の評価とそれに基づく危険因子の管理という考え方が共通している。

しかしこれらの絶対リスク評価ツールの発症確率はあくまでもコホート研究における集団のリスク評価から得られたものであり、これを個人に適用しているに過ぎない。逆説的に言うとならば集団から得られた指標を集団のリスク評価（地域診断）に用いることはむしろ妥当であると考えることが可能である。本分担研究では生活習慣等の異なる複数の地域において集団全体の絶対リスクの平均と分布を評価し、これが地域の健康度の指標、ひいては健康日本21の評価指標として使用可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

1) 使用した絶対リスク評価ツール

日本動脈硬化学会のガイドラインでは³⁾、都市住民のコホート研究である吹田研究から開発された吹田スコア⁴⁾を用いて10年間の冠動脈疾患（心筋梗塞の発症・心疾患による突然死・冠血行再建術を要する冠動脈疾患の発症）の発症確率を予測してリスク評価に用いている。吹田スコアは、年齢（5区分）、性別、喫煙の有無、血圧（5区分）、HDL-C（3区分）、LDL-C（5区分）、糖尿病の有無、慢性腎臓病（3区分）を用いて冠動脈疾患の発症確率を予測する。なおガイドラインでは糖尿病や慢性腎臓病は自動的にハイリスクとなるため用いられておらず、代わりに家族歴が追加されているが、本研究ではオリジナルの論文の情報に基づき糖尿病と慢性腎臓病を含むが家族歴を含まないモデルを使用した。

吹田スコアは、冠動脈疾患の罹患のみを予測するが日本人では脳卒中の罹患も多い。そこで冠動脈疾患と脳卒中のいずれかの発症を予測する久山町スコア⁵⁾も別途用いて同じようにリスク評価を行った。久山町スコアは、年齢（9区分）、性別、喫煙の有無、収縮期血圧（5区分）、HDL-C（2区分）、LDL-C（2区分）、糖尿病の有無を

用いて10年間の脳卒中または冠動脈疾患の発症確率を予測する。

2) 解析に用いたコホート

①神戸研究

都市部で生活の質（Quality of Life, QOL）や循環器疾患の危険因子の増悪をエンドポイントとする神戸市民を対象としたコホート研究（神戸研究）として、（財）先端医療センター（現在、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構）によって2010年に開始された。参加者は2年に1回の頻度で追跡調査（検査）を受けている。本研究の募集要件の特徴は、40～74歳の神戸市民で、「悪性新生物・脳・心血管疾患の既往歴がないこと」に加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない」ということである。対象者は神戸市内から公募されたが、参加希望者のうち約3割程度がこの条件により参加不適合と判断され、最終的に1,134人が登録された。ベースライン調査の後、正式に条件に合致した1,117人（男性341人、女性776人）が対象者である。

②鶴岡メタボロームコホート研究

鶴岡メタボロームコホート研究は、山形県鶴岡市において、循環器疾患および悪性新生物を主なアウトカムとし、1万人規模の参加者すべての血漿・尿のメタボローム解析を実施する大規模な疫学研究である。本コホート研究は、慶應義塾大学が鶴岡市・山形県庄内保健所・鶴岡地区医師会・鶴岡市立荘内病院等、行政および地域の保健・医療機関と共同して、2012年に立ち上げた。2012年度～2014年度の3年間に参加者（対象者：35～74歳の鶴岡市在住または在勤者）の募集とベースライン調査を行い、11002人（男性5,131人、女性5,871人）が参加した。

3) 解析手法

解析に使用したのは神戸研究と鶴岡メタボロームコホート研究のベースライン調査データである。コホートごとに各個人の検査データをそれぞれ吹田スコアおよび久山町スコアに代入して得点を求め、その中央値、平均値、分

布を算出した。なお各スコアともに高血圧、脂質異常症、糖尿病などで服薬治療中の場合はその影響を得点に加味しておらず検査値をそのまま使うことになっている。しかし実際は同じ検査値でも服薬者と非服薬者の発症確率は異なるため、鶴岡メタボロームコホートの対象者については服薬者を除外して解析を実施した（神戸はもともと服薬者を含まない）。

③倫理面への配慮

神戸研究、鶴岡メタボロームコホート研究は国の倫理指針に基づいて研究計画書を作成し、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の倫理委員会および慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施されている。

C. 研究結果

神戸と鶴岡で母集団の募集方法が異なること、吹田スコアはフリードワード式を用いたLDLコレステロールを用いることなどから図1、図2のように対象者の条件が同じになるように除外基準を設定した。これにより40～74歳かつ高血圧、脂質異常症、糖尿病の服薬者、脳卒中、心臓病の既往者を含まない集団同士の比較が可能となった。除外後の対象者数は神戸が1,114人、鶴岡が6,111人である。対象者の平均年齢は、神戸が男性 60.9歳（標準偏差 8.9）、女性 58.0歳（標準偏差 8.7）、鶴岡が男性 58.3歳（標準偏差 9.4）、女性 57.6歳（標準偏差 9.2）だった。

表1に神戸と鶴岡の吹田スコアの平均値、中央値、最小値、最大値を示した。男女ともスコアの平均値はほぼ等しく、男性では中央値もほぼ同じだが、女性では鶴岡の方が少し高かった。ただし平均値と中央値のどちらを使っても、いずれの集団とも10年以内の冠動脈疾患の発症確率は男性では2%（厳密には2.1～3.1%の間）、女性で1%未満と判定され、地域間の差はないことが示された。図3に男性、図4に女性の得点の分布を示した。

図1 本研究における神戸研究の対象者

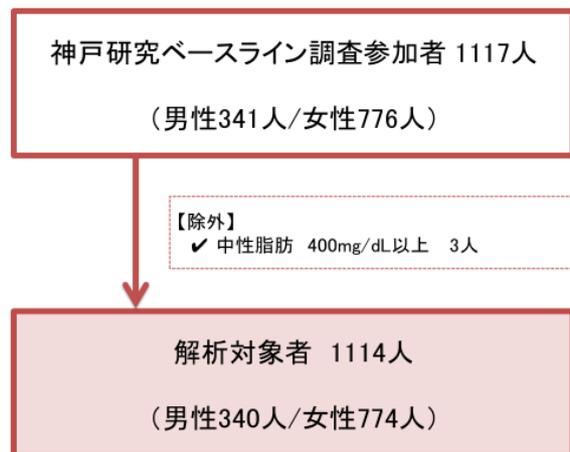


図2 本研究における鶴岡メタボロームコホート研究の対象者

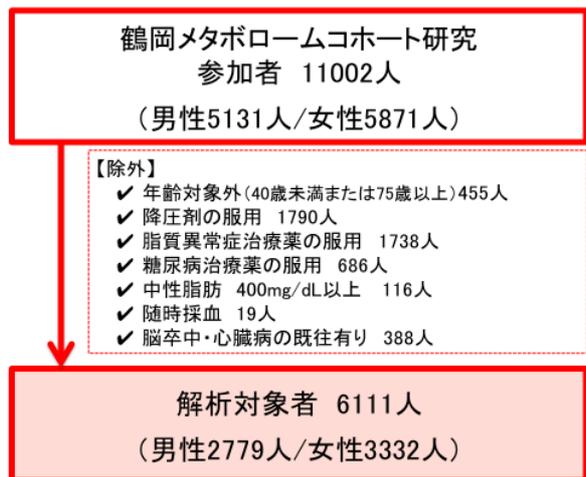


表1 吹田スコア
(神戸コホートと鶴岡コホートの比較)

冠動脈疾患発症リスクの検討

	男性					女性				
	人数	平均値	中央値	最小値	最大値	人数	平均値	中央値	最小値	最大値
神戸 吹田スコア	340	44.4	45.0	17	71	774	32.7	32.0	10	57
鶴岡 吹田スコア	2779	44.3	44.0	17	74	3332	33.7	35.0	10	60

Nishimura K, et al. J Atheroscler Thromb 2014; 21: 784-98

表2に神戸と鶴岡の久山町スコアの平均値、中央値、最小値、最大値を示した。男女ともスコアの平均値はほぼ等しく、男性では中央値もほぼ同じだが、女性では鶴岡の方が少し高かった。ただし平均値と中央値のどちらを使っても、いずれの集団とも10年以内の脳卒中または冠動脈疾患を発症する確率は男性では9.8%、女

性では4.2%と判定され、地域間の差はないことが示された。図5に男性、図6に女性の得点の分布を示した。

各スコアは年齢を得点に含むため別途年齢の得点を除く解析を追加した。その結果、やや神戸のリスクが鶴岡より低くなったが全体の傾向は変わらなかった(図には示さず)。

図3 吹田スコア分布の比較(男性)

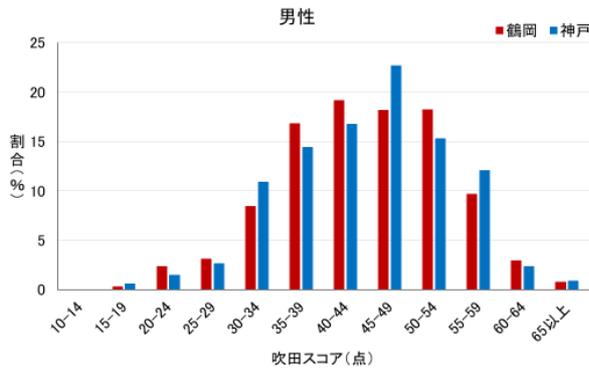


図5 久山町スコア分布の比較(男性)

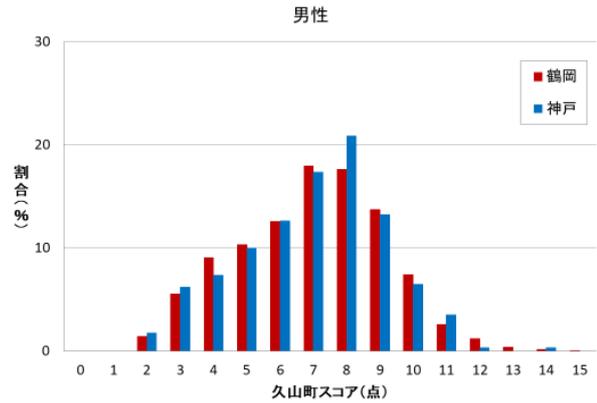


図4 吹田スコア分布の比較(女性)

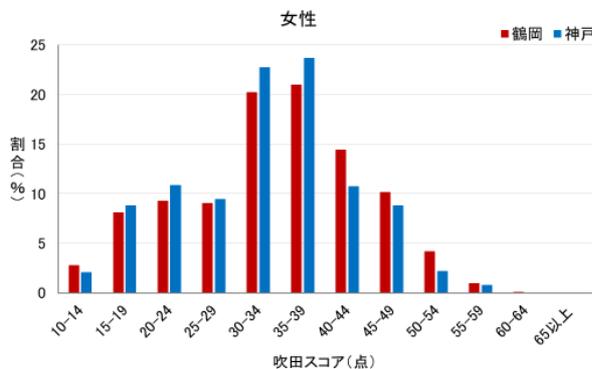


図6 久山町スコア分布の比較(女性)

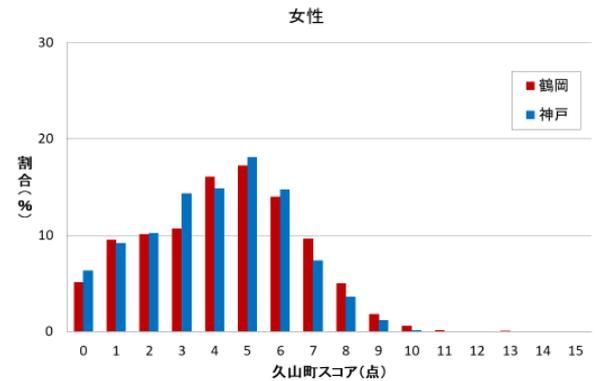


表2 久山町スコア (神戸コホートと鶴岡コホートの比較)

脳・心血管疾患発症リスクの検討

	男性					女性				
	人数	平均値	中央値	最小値	最大値	人数	平均値	中央値	最小値	最大値
神戸 久山町スコア	340	6.98	7	2	14	774	4.03	4	0	10
鶴岡 久山町スコア	2779	6.98	7	2	15	3332	4.28	4	0	13

Arima H, et al. Hypertens Res 2009; 32: 1119-22

D. 考察

絶対リスクスコアは、危険因子の状態によって、今後一定の期間の間どのくらいの確率でアウトカムを発症するかを示すツールである。そのため危険因子のレベルが高かったり危険因子の保有者が多かったりするとリスクが高くなる。今回研究に用いた2つのコホートの特性から当初、神戸の集団のスコアが低いと予測された。神戸の対象者は「悪性新生物および脳・

心血管疾患の既往歴がないこと」に加えて、「高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない」という特徴を持ち、かつ自発的に研究に参加しているのに対し、鶴岡は一般の健診受診者を母集団としている。しかし実際は、両コホートの得点はほぼ同じであった。その理由として鶴岡は健診受診者であるが研究参加への同意を示した集団であること、また図2に示したように脳卒中や心臓病の既往者、高血圧、糖尿病、脂質異常症で治療中の者計5000人（約45%）が除外され、結果的に神戸と近い健康的な集団になっていた可能性が考えられた。

脳卒中や冠動脈疾患の既往がある場合は、危険因子のレベルに関わらず発症（再発）リスクが高いことはよく知られている。そのため通常は既往歴のある者はリスクスコアの計算対象にはしない。しかし地域ではこれらの既往歴を有している者もそれなりに居住しており、実際、鶴岡のコホートでは3.5%が既往者であった。また治療中の検査値の意味づけをどう扱うかも議論がある。米国のリスク評価ツールでは¹⁾、血圧については治療中と非治療中の血圧を分けてリスク評価を行うようになっているが、脂質異常症や糖尿病についてはそのような区分はされておらず、欧州や日本のリスク評価ツールではそもそも血圧を含めて服薬を考慮していない。通常、服薬者のほうがもともと重症なので同じ血圧レベルであれば脳・心血管疾患の発症リスクは高くなる⁶⁾。そのため地域のリスクを正確に把握するためには服薬状況と危険因子を組み合わせた評価ツールが必要であるが、現状ではそこまで踏み込んだリスク評価ツールはない。この点は現行のリスク評価スコアを地域診断に用いる際の課題になると考えられた。

E. 結論

今回は地域のリスク評価に2種類のスコアを用いたが、これらは最近、更新されてより新しいスコアが提案されている。また他にも日本

人を対象とした新しいスコアが幾つか公表されており、引き続きリスクスコア等を集団のリスク評価（地域診断）に用いる際の有用性について検討していく予定である。

参考文献

1. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019;39:1046-e1081.
2. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016;37:2999-3058.
3. Kinoshita M, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*, 2018;25:846-984.
4. Nishimura K, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score: the Suita study. *J Atheroscler Thromb*, 2014;21:784-98.
5. Arima H, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res*, 2009;32:1119-22
6. Asayama K, et al. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension*, 2014;63:1189-97.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 岡村智教. 高血圧の一次予防の課題：健康日本21（第二次）の中間評価から. 第42回日本高血圧学会総会（教育講演）、東京、2019年10月.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし