

脳卒中・循環器病のEvidence-based policy makingの推進に関する研究

地域全体の循環器病リスク要因の中長期トレンドが循環器病の発症数、有病数、死亡数に与える影響を検討するmicrosimulation modelの開発

研究分担者 尾形宗士郎 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部 室長
研究分担者 清重映里 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部 上級研究員
研究分担者 西村邦宏 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部 部長
研究代表者 飯原弘二 国立循環器病研究センター 病院長

研究要旨：循環器病（CVD）リスク要因の改善がCVD負荷（発症、有病、死亡、質調整生存年の損失、費用）に与える中長期の改善度を定量的に推定可能な日本版IMPACT NCD Modelを、microsimulation modelの手法で開発する。本年度は2001年をモデルの初期年とし、2001～2019年の観測値とsimulate値を比較し、IMPACT NCD Model日本版の妥当性検証を実施した。人口、CVD死亡数、血圧値をはじめとするCVDリスク要因の分布・経時変化について、日本の値を代表する国勢調査、人口動態統計、国民健康・栄養調査のデータを用いて、microsimulation modelのパラメータを設定した。特にCVDリスク要因の分布・経時変化・リスク要因同士の相関構造については、Generalized Additive Models for Location Scale and Shapeをもちいてモデル化し、そのモデルの推定値を利用した。個人単位の循環器病リスクの経時変化を、個人のCVD負荷発生確率へ変換するために、meta-analysisで報告された相対リスクを利用した。CVDリスク要因(血圧値、HbA1c、LDL-c、喫煙習慣、運動習慣、野菜・果物摂取量、body mass index)の分布とCVD発症率・有病率・死亡率について、simulate値と2001～2019年の実際の観測データの値の分布は類似していることを確認できた。そのため、日本版IMPACT NCD Modelが推定するCVD発症率・有病率・死亡率は現実のデータに即していると考えられる。

A. 研究背景と目的

高齢化社会において循環器病（CVD）対策が喫緊の課題である。人口の高齢化によって1990年から2017年の間にCVDの死亡数は、全世界合計で5.4億人分増加したと推定されている¹。そして、人口の高齢化によるCVD死亡数増加の影響を最も受けたのは、高齢化が最も進んでいる日本と推定された¹。また、日本の高齢化率は2040年で35%に到達すると推定されている(国立社会保障・人口問題研究所による令和5年推計)。加えて、人口の高齢化率上昇によるCVD死亡数は2040年まで増加すると我々はBayesian Age-Period-Cohort modelによる予測値を報告した²。その高齢化によるCVD死亡増加数を相殺する程のCVD死亡率減少も推定されており、総体としては日本のCVD死亡数は2040年までに緩やかに減少すると予測された²。つまり、高齢化によるCVD死亡増加数を打ち消すようなCVD死亡率減少を達成する医療の質の向上やCVDリスク要因の改善が必要と考えられる。

自治体を実施するCVD対策として、血圧値や血糖値や脂質値をはじめとするCVDリスク要因への公衆衛生的介入がある。実際には、地域レベルのCVDリスク要因の低下は、地域のCVD死亡数減少に寄与していることが示されている³。1980～2012年の日本に

おけるCVD死亡数の減少75700人のうち、35%(26300人に相当)がCVD risk factorの集団レベルの改善によるものと、我々は報告した⁴。しかしながら、1990～2019年の期間の世界全体・各国の傾向として、CVDリスク要因の改善は停滞していると報告されている³。

CVDリスク要因への介入施策の立案と評価に関して、現状の課題点は下記通りである。先行研究及び日本の行政（国、都道府県、市町村）の多くの調査は、CVDリスク要因の集団平均値や割合の推移の評価にとどまっており、それらの改善が地域全体のCVD負荷（発症数、有病数、死亡数、費用、生活の質で調整した生存年[QALYs]）をどの程度改善させたのか定量化できていない。つまり、多くの研究・調査では単純な疫学指標を組み合わせた評価に留まっている。なお、我々が以前に報告したIMPACT First modelやGlobal Burden of Disease (GBD)では、これらを推定している^{3,4}。

CVD対策案の費用対効果を施策実施前に検証することが理想的であるが、先述のIMPACT First modelやGBD研究では実施できておらず^{3,4}、かつ大規模コホート研究でも実現が困難である。加えて、これらの先行研究はCVDリスク要因への暴露がCVD負荷へ与える中長期の影響を推定できていな

い。CVDリスク要因への介入が、CVD発症数・死亡数減少としてあらわれるには、少なくとも介入開始から4年程度は必要である。そのため、CVDリスク要因への介入施策の立案・評価をするにはこの中長期の影響を考慮する必要がある。これを実施するには、血圧値・血糖値・血中脂質値をはじめとする複数のCVDリスク要因の経時変化を個人単位で追跡し、CVD発症・有病・死亡を、大規模集団で観測する必要がある。この手法は莫大なコストと時間（5~10年）を要するため、先述の通り喫緊の課題であるCVD対策には向いていない。

そのため、我々はCVDリスク要因への介入施策の中長期のcost-effectivenessを検証可能であるIMPACT NCD Modelの日本版を開発している。具体的には、介入施策によるCVDリスク要因の改善が、施策実施期間中のCVD risk改善度合いのみでなく、その後20年に渡るCVD負荷（発症、有病、死亡、QALYs損失、費用）減少を定量的に推定するmicrosimulation modelである。本年度は2001年をモデルの初期年とし、2001~2019年の観測値とsimulate値を比較し、日本版IMPACT NCD Modelの妥当性検証を実施した。

B. 研究方法

英国版のIMPACT NCDは妥当性検証済みのmicrosimulation modelであり^{5,6}、具体的には現実に類似する人口分布（年齢、性別ごとの人数）、CVDリスク要因の分布や要因同士の相関構造（血圧値、血糖値、血中脂質値等の平均値や標準偏差、多変数の相関

構造）、CVD発症・有病・死亡数を生成する（Figure 1）。IMPACT NCD Modelは、英国の医療政策の計画と評価に使用されている。

データリソースは下記通りである。人口データ、冠動脈疾患と脳卒中中の死亡数データを国勢調査や人口動態統計の結果から収集した。Bayesian Age-Period-Cohort modelで推定した2040年までのCVD死亡数予測値（冠動脈疾患と脳卒中のそれぞれの死亡数を2040年までに年齢性の区分での推定値）を、現状のトレンドが続くと仮定したときのCVD将来死亡率とした²。

CVDリスク要因（血圧値、HbA1c、LDL-c、喫煙習慣、運動習慣、野菜・果物摂取量、body mass index）の分布と相関構造と経時変化は、日本のCVDリスク要因の分布を代表する国民健康栄養調査の個票データから統計モデルを構築して推定した。具体的には、Generalized Additive Models for Location Scale and Shape(GAMLSS)を用いて、各CVDリスク要因の分布パラメータ（平均、標準偏差、尖度、歪度、割合等）と独立変数の関係を線形及び非線形項によって、モデル化した。

個人単位の循環器病リスクの経時変化を、個人のCVD負荷発生確率へ変換するために、IMPACT NCDはmeta-analysisで報告された相対リスク（RR）を利用した。2001年をモデルの初期年とし、2001~2019年の観測値とsimulate値を比較し、IMPACT NCD Model日本版の妥当性検証をした。

C. 研究結果

CVDリスク要因（血圧値、HbA1c、LDL-

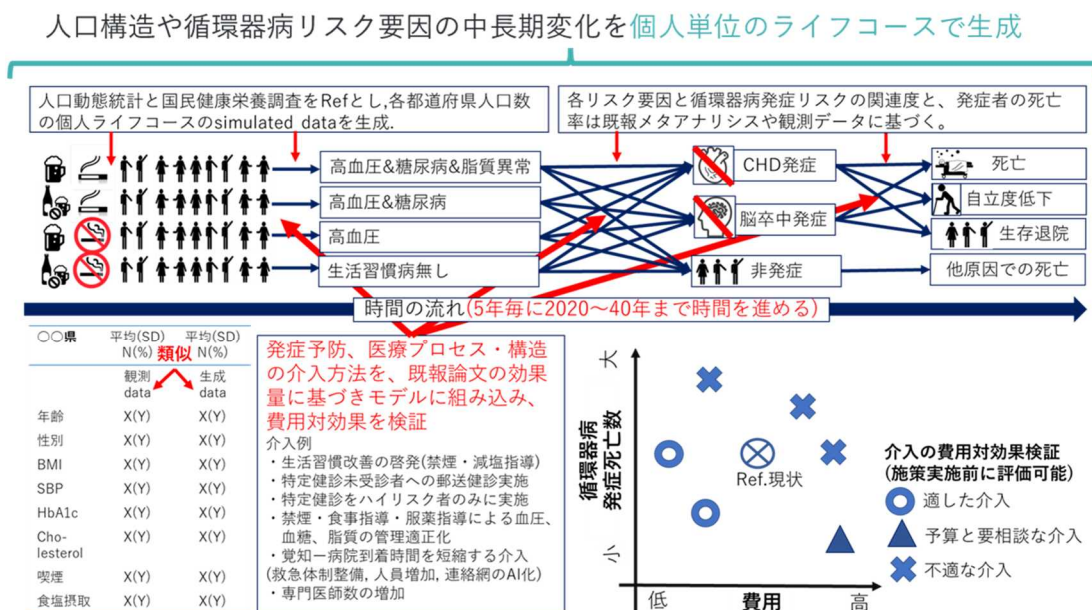


Figure 1. IMPACT NCD日本版の概要

c、喫煙習慣、運動習慣、野菜・果物摂取量、body mass index) のsimulation modelをGAMLSS modelにより作成した。これにより、性別、年齢、暦年、他リスク要因を条件づけた状態で、着目しているCVDリスク要因の分布パラメーターを推定することが可能となる。そして、その条件付けした分布パラメーターと想定する確率分布に従うように乱数を生成させ、modelによる推定値を得た。各CVDリスク要因の分布(平均、標準偏差)、経時変化(暦年の影響)、リスク要因同士の相関係数が、観測値とmodelによる推定値で類似していることを確認した(Figure 2)。

加えて、モデル初年の冠動脈疾患と脳卒中それぞれの発症率と死亡率、前述のmodelから推定したCVDリスク要因値、meta-analysis論文で報告されたRRを用いて、CVD発症率、有病率、死亡率のsimulate値を2001～2019年分を得た。Simulate値と観測値が類似していることを確認できた(Figure 3)。

D. 考察

CVDリスク要因分布とCVD発症率・有病率・死亡率について、IMPACT NCD Modelから得たsimulate値と実際の観測データで得られた値の分布が類似していることを確認できた。つまり、当モデルはCVDリスク要因の分布のトレンドと、それによるCVD発症数・有病数・死亡数の変化を、現実データに合うようにsimulateしていることを確認できた。

2024年度は当モデルに費用とQALYsのパラメータを組み込み、CVDリスク要因のトレンド変化による、CVD発症数・有病数・死亡数の変化のみでなく、費用とQALYsの変化についてもモデル化していく。これにより、CVDリスク要因への介入施策の費用対効果を、施策実施前に検証することが可能となる。つまり、国や都道府県は、医療政策の策定時(政策実施前)にcost-effectivenessを検証でき、根拠に基づいて最適な介入内容と資金配分を計画できるようになると考える。加えて当モデルは、医療政策の評価時(政策実施後)に、短期のみでなく中長期の効果を定量的に推定できる。これにより、持続可能な医療政策立案・評価・evidence-based policy makingを推進することができると考える。

当モデルは既存データとsimulation modelの手法を活用するので、政策立案時のエビデンス評価としては比較的lowコストで実施可能である。もし政策立案時のエビデンス評価を地域介入の研究ベースで検証する場合、施策の効果がCVDリスク要因の改善のみでなく、CVD発症率・有病率・死亡率の改善まで含めて検証しようとする5～10

年の観測期間が必要になる。CVD対策は喫煙の課題であるため、施策立案のために多大な時間を確保することは難しい。

E. 結論

CVDの政策モデルであるIMPACT NCD Modelの日本版をmicrosimulation modelの手法で開発し、その妥当性検証を実施した。CVDリスク要因(血圧値、HbA1c、LDL-c、喫煙習慣、運動習慣、野菜・果物摂取量、body mass index)の分布とCVD発症率・有病率・死亡率について、simulate値と2001～2019年の実際の観測データの値の分布は類似していることを確認できた。

F. 健康基本情報

(総括研究報告書にまとめて記載)

G. 研究発表

学会発表

1. 清重映里, 尾形宗士郎, 竹上未紗, 飯原弘二, 西村邦宏. . 第31回日本医学会総会2023東京 6NCリトリート. 東京. 2023年4月.
2. 尾形宗士郎. ビックデータとAIが開く疫学研究の新潮流. ナショナルデータによる循環器死亡の動向予測、環境疫学分野の AI 開発. (第34回日本疫学会学術総会. 2024年2月.
3. 尾形宗士郎. AI・機械学習を活用する疾患の発症予測と予後予測 - 利点と困難点 - (第41回 日本麻酔・集中治療テクノロジー学会. 奈良. 2023年11月25日)
4. 尾形宗士郎. 「みらい医療計画」10年間の振り返りに立って:2028年までに700万人高血圧者は減っているか 日本における高血圧症有病割合の2040年までの将来動向推定(日本高血圧学会総会. 大阪. 2023年9月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

I. 参考文献

1. Cheng X, Yang Y, Schwebel DC, et al. Population ageing and mortality during 1990-2017: A global decomposition analysis. *PLoS Med* 2020; 17. DOI:10.1371/journal.pmed.1003138.

- 2 Kiyoshige E, Ogata S, O’Flaherty M, *et al.* Projections of future coronary heart disease and stroke mortality in Japan until 2040: a Bayesian age-period-cohort analysis. *Lancet Reg Heal West Pacific* 2022; **31**: 100637.
- 3 Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, *et al.* Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; **396**: 1223–49.
- 4 Ogata S, Nishimura K, Guzman-Castillo M, *et al.* Explaining the decline in coronary heart disease mortality rates in Japan: Contributions of changes in risk factors and evidence-based treatments between 1980 and 2012. *Int J Cardiol* 2019; **291**: 183–8.
- 5 Kyridemos C, Allen K, Hickey GL, *et al.* Cardiovascular screening to reduce the burden from cardiovascular disease: microsimulation study to quantify policy options. *BMJ Br Med J* 2016; **353**: i2793.
- 6 Kyridemos C, Collins B, McHale P, *et al.* Future cost-effectiveness and equity of the NHS Health Check cardiovascular disease prevention programme: Microsimulation modelling using data from Liverpool, UK. *PLOS Med* 2018; **15**: e1002573.

Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

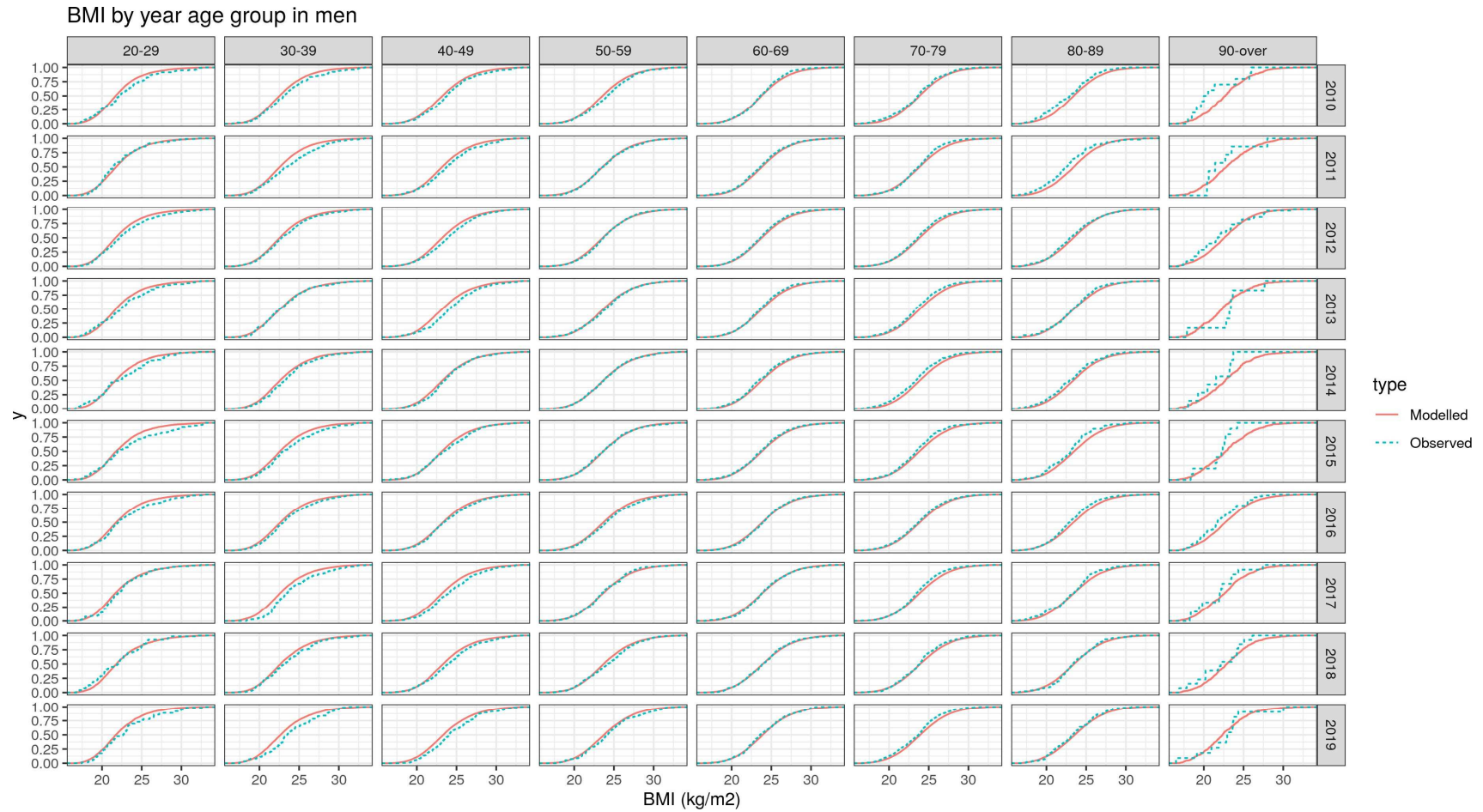


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

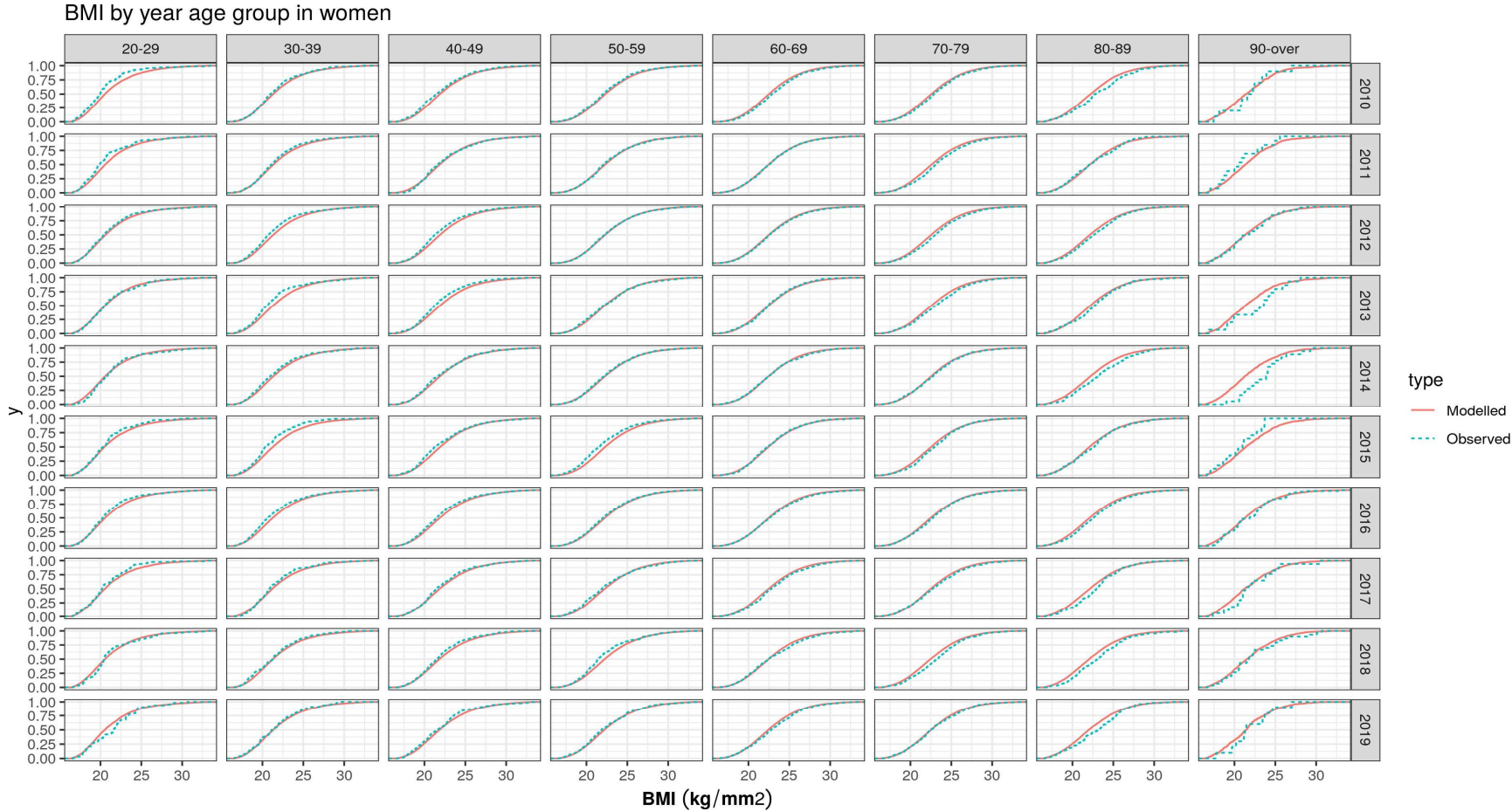


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

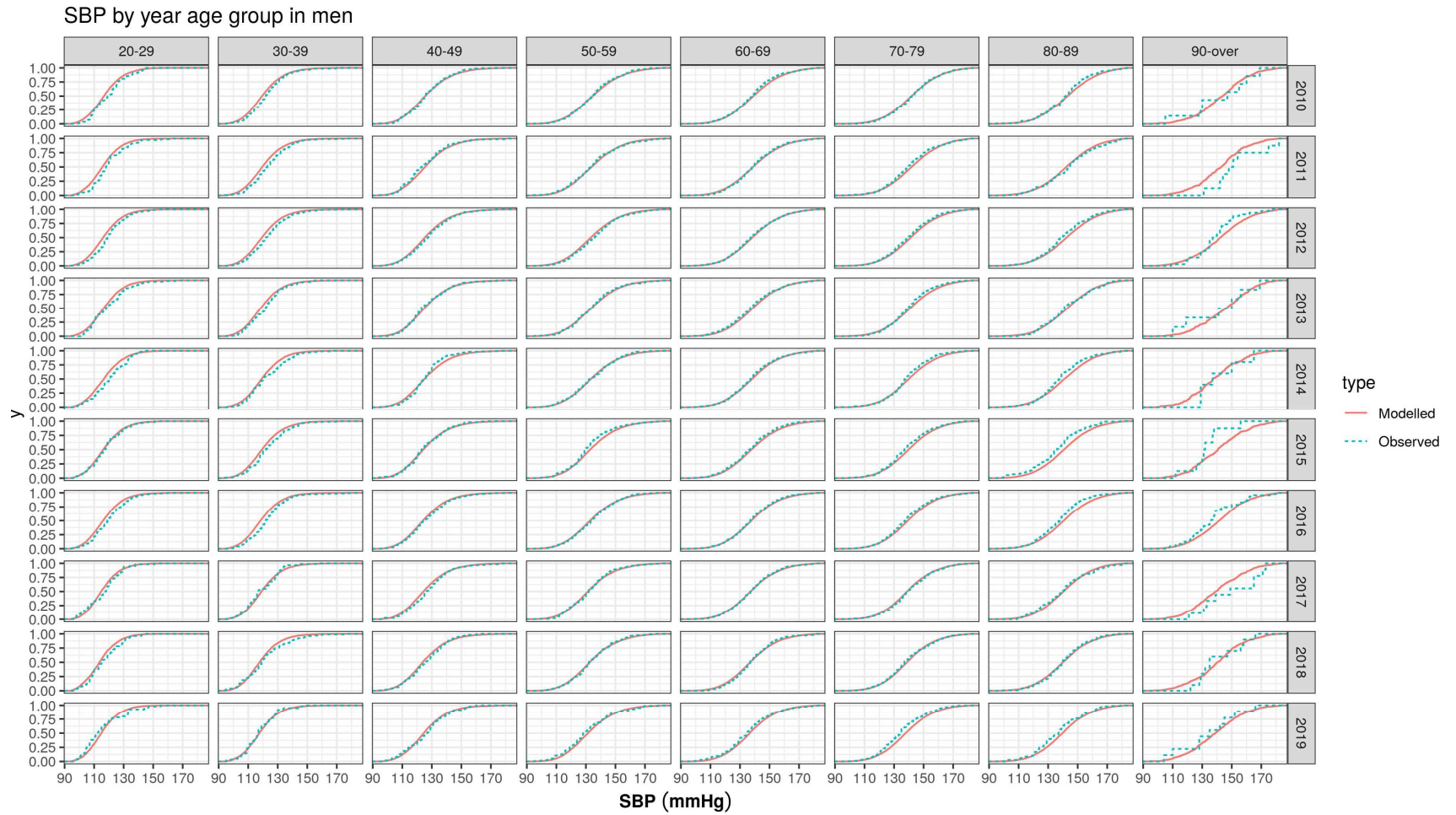


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

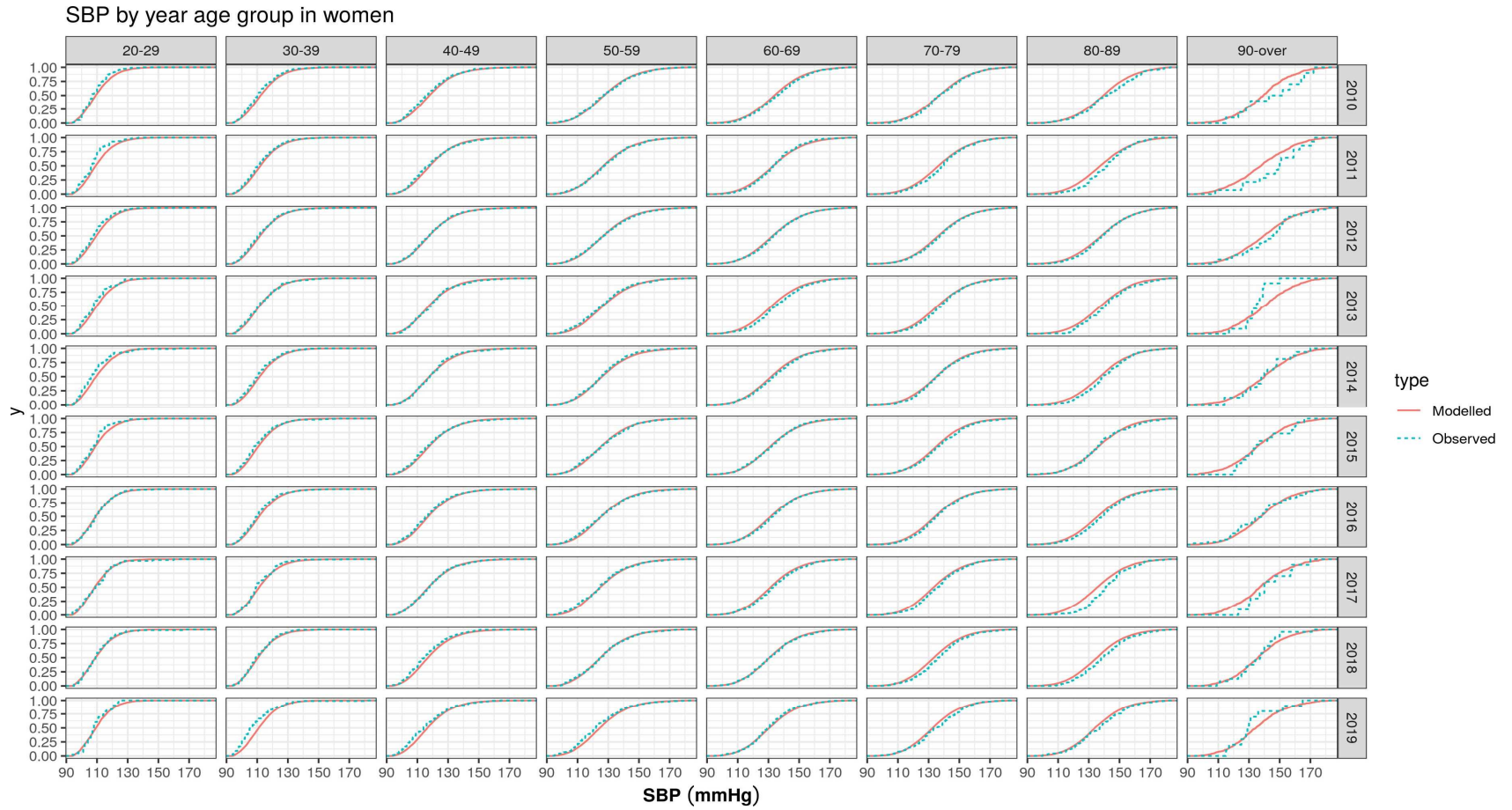


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

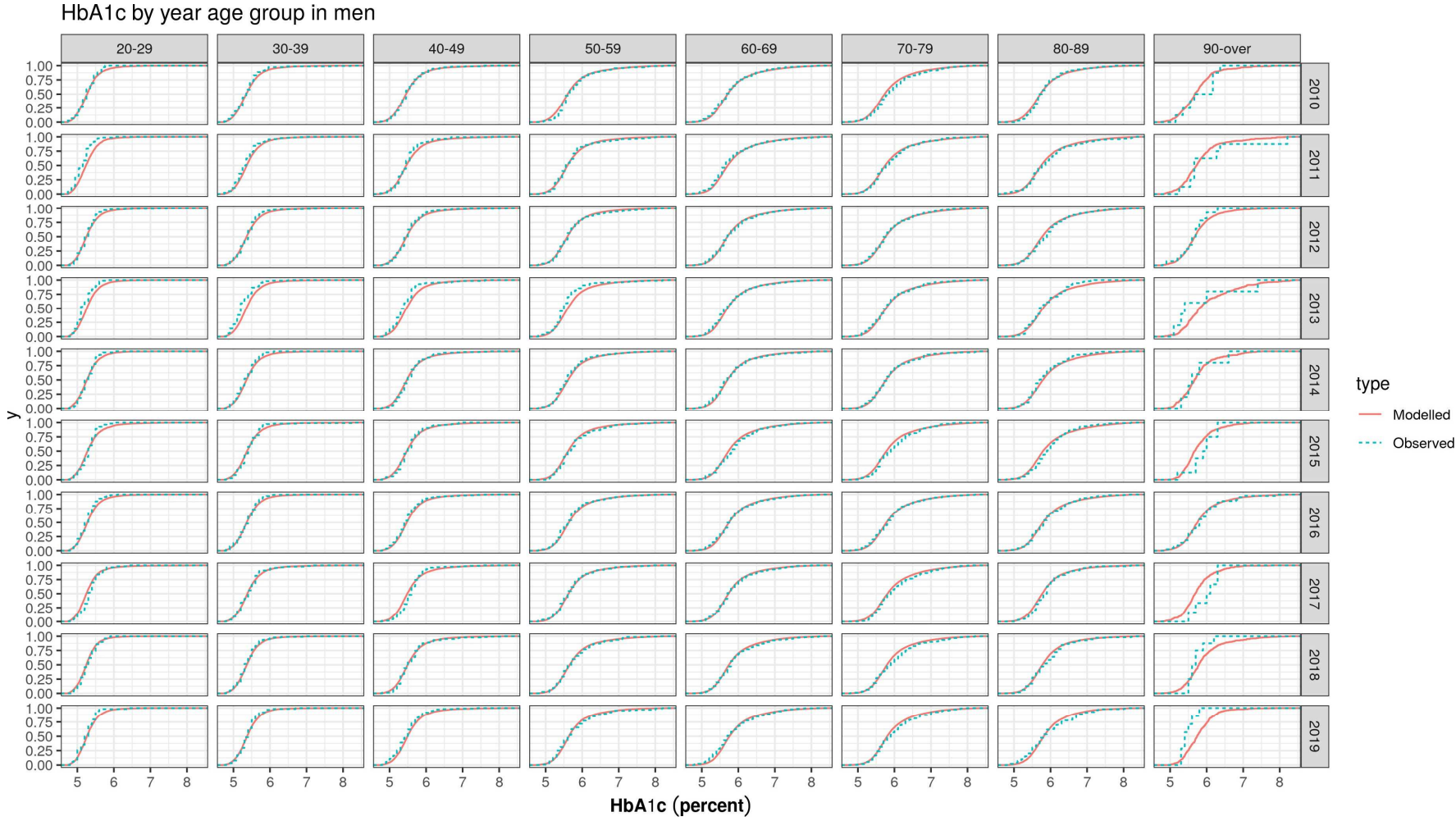


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

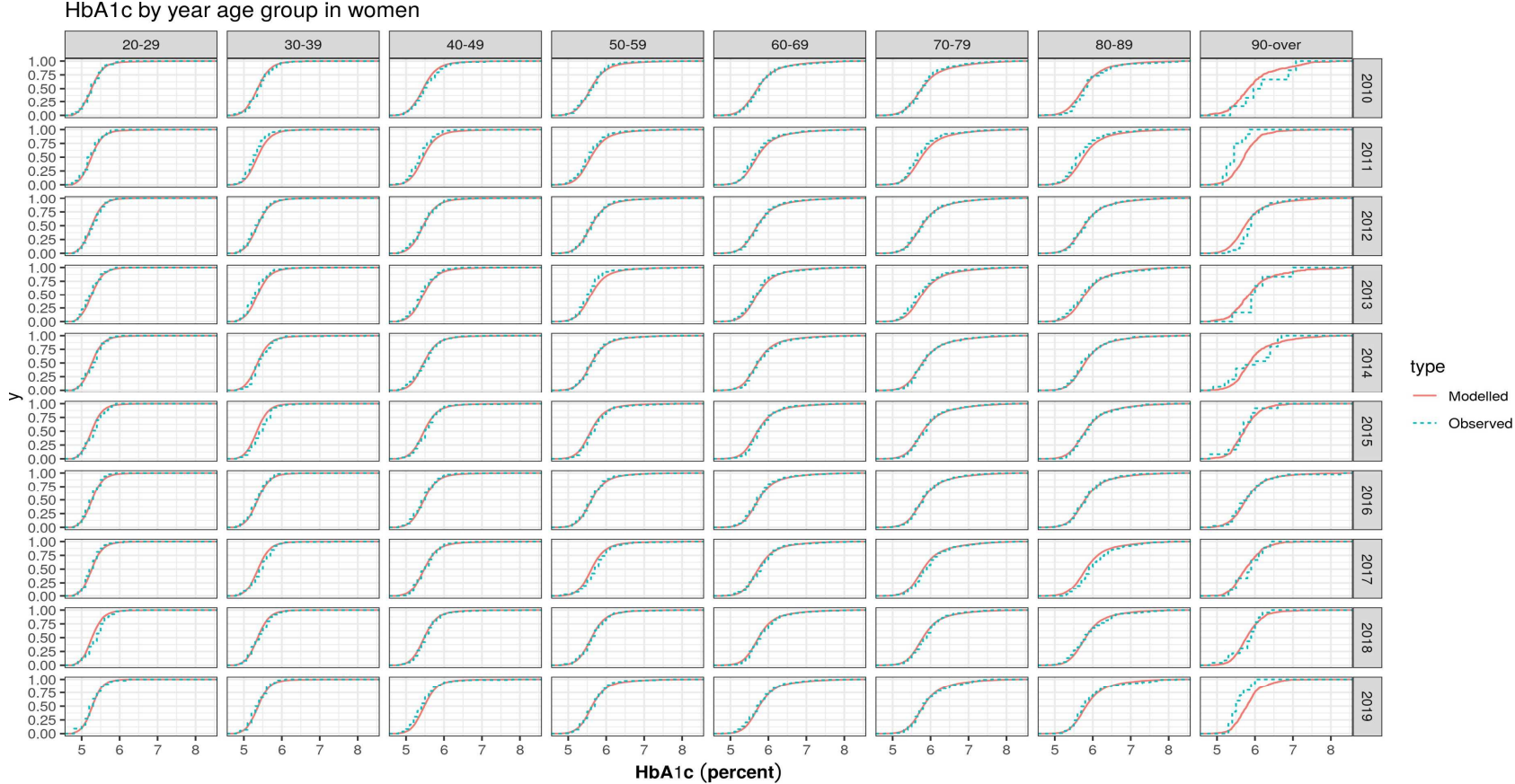


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

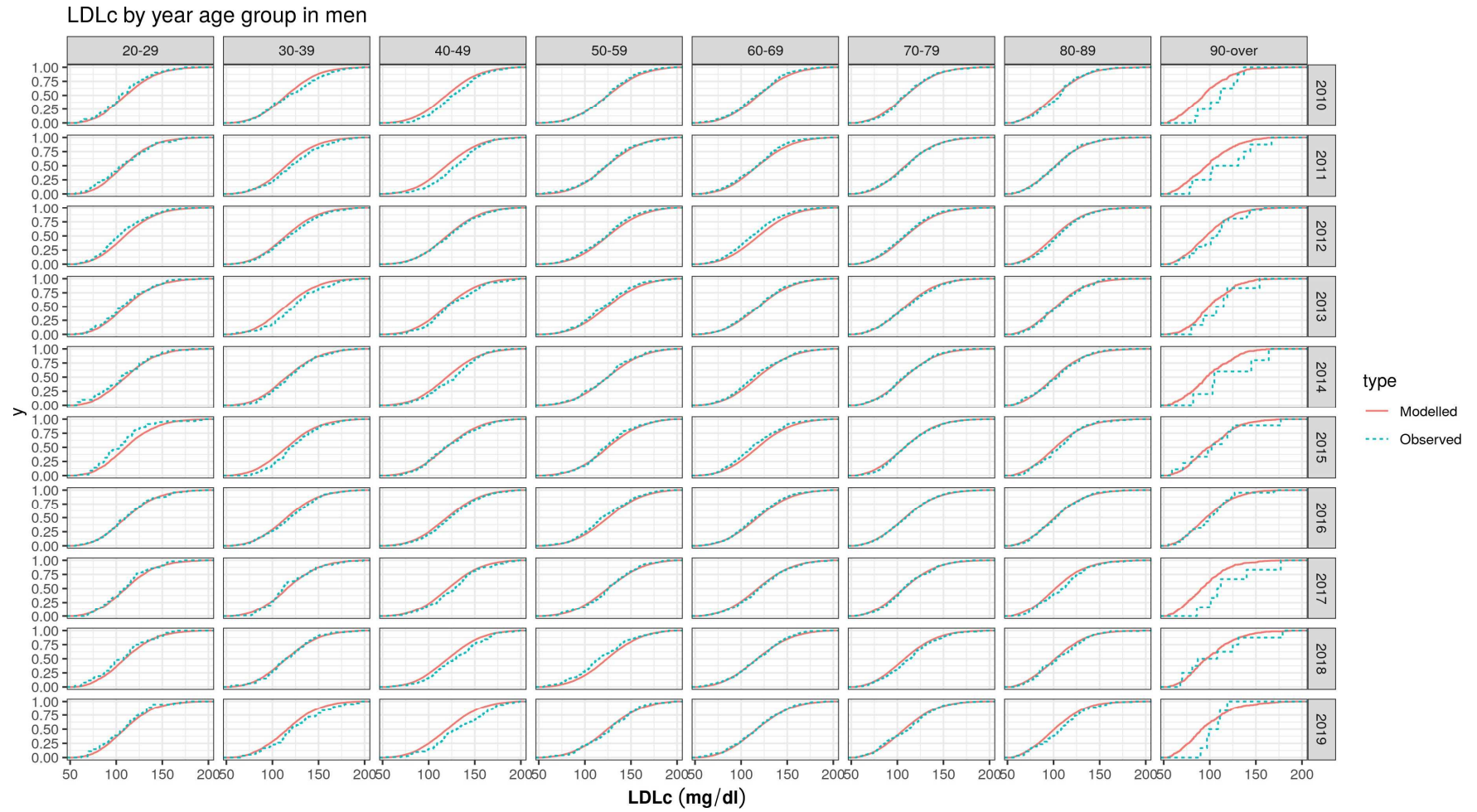


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

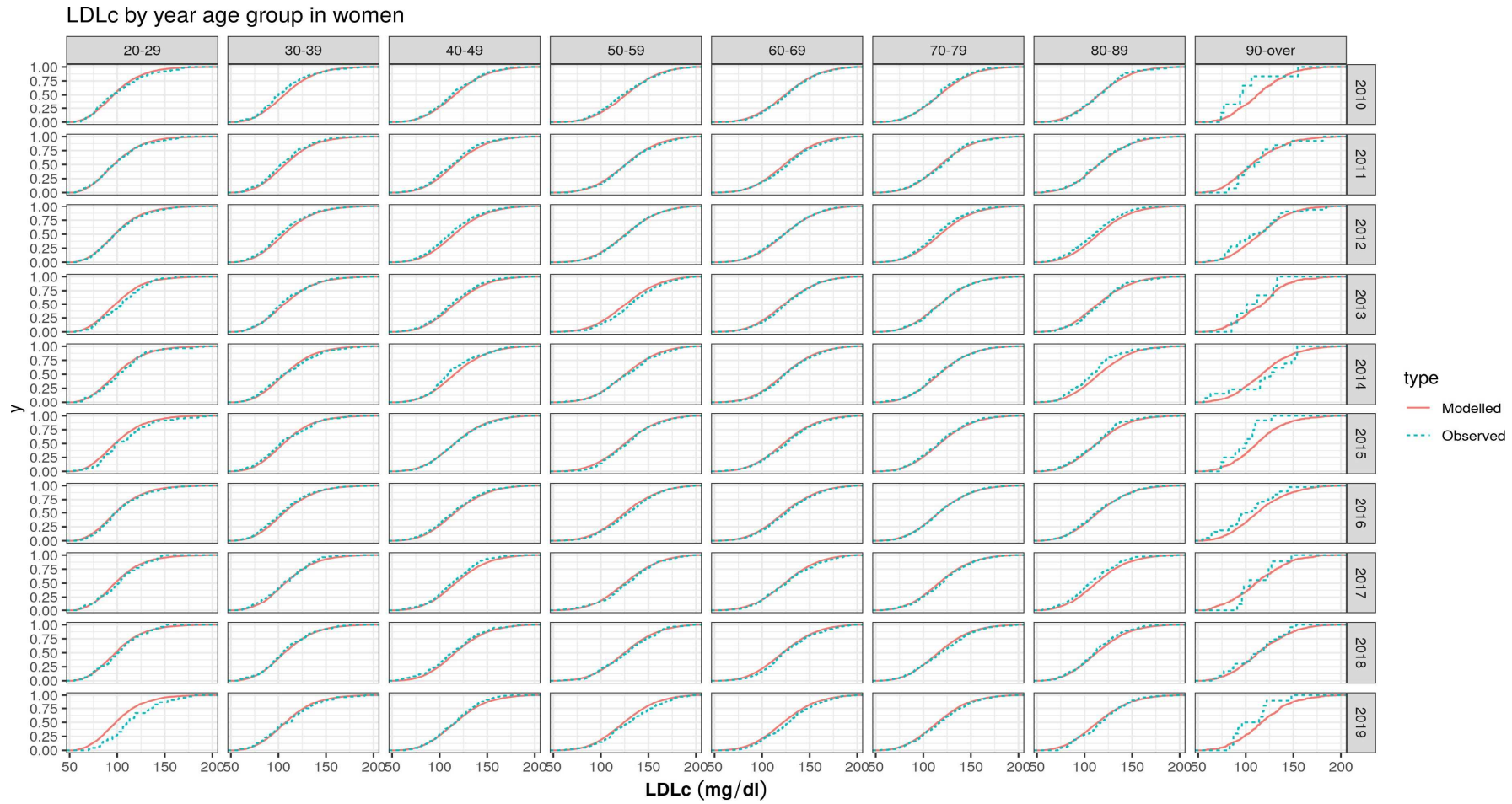


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

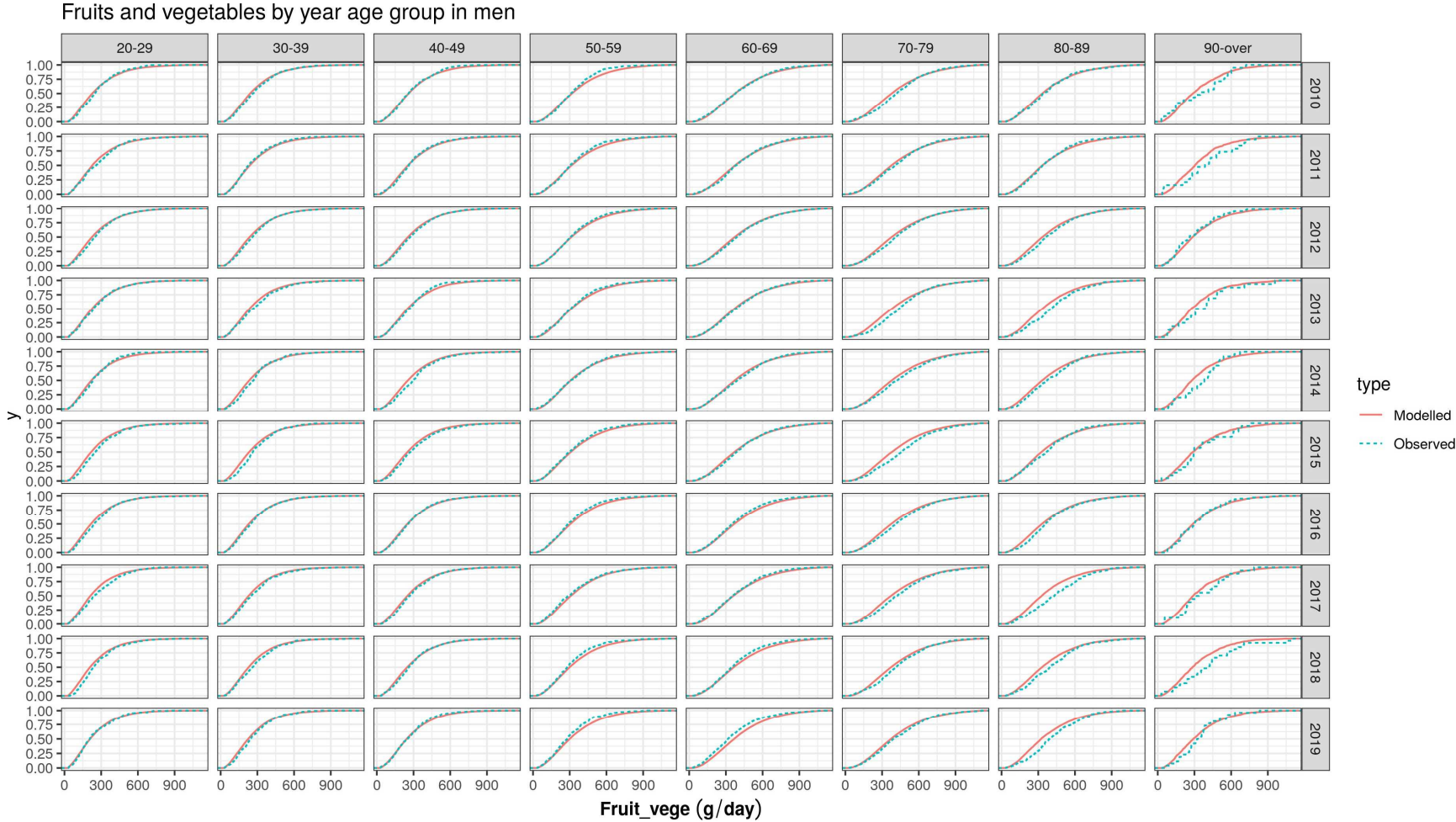


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

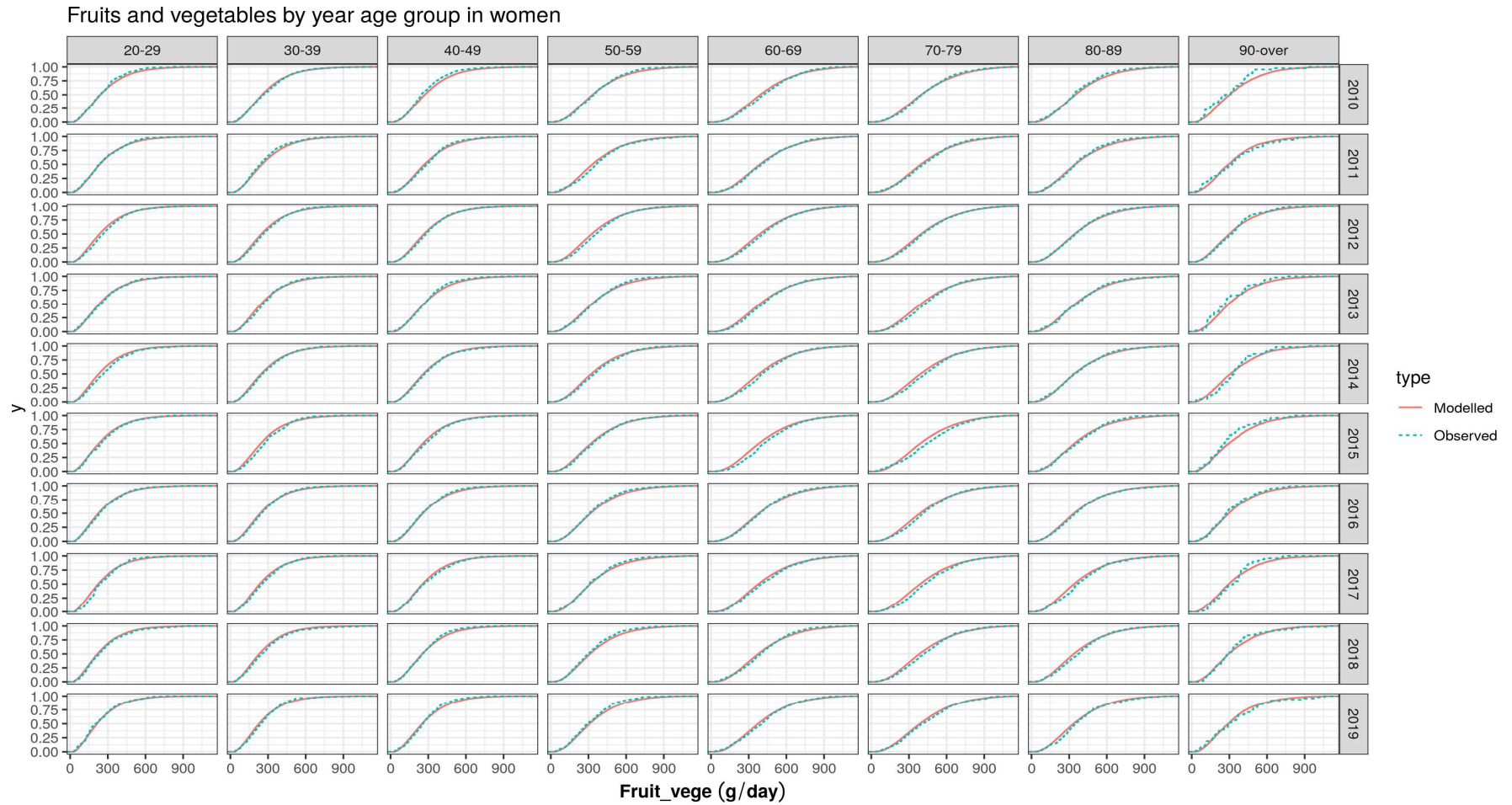


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

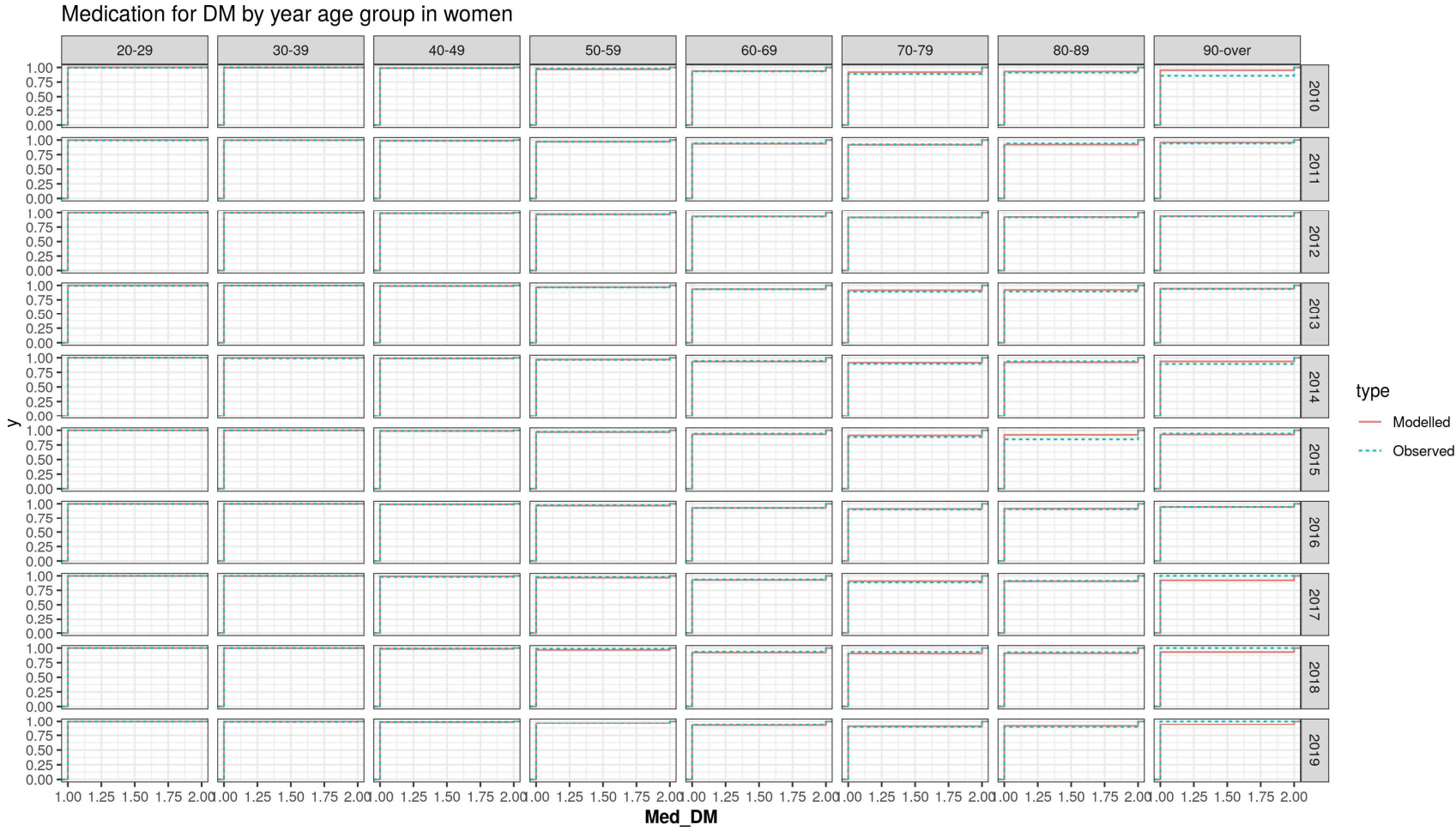


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

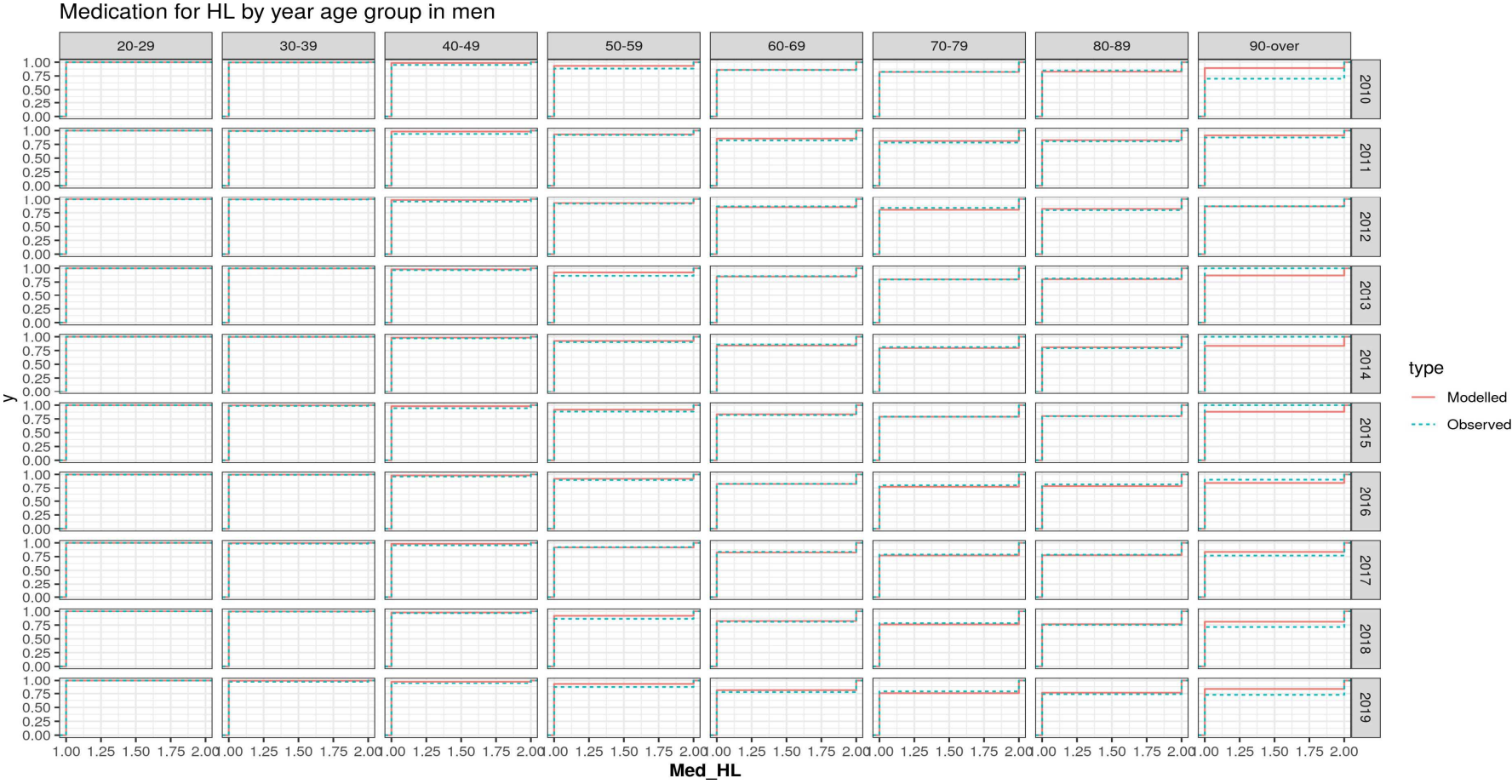


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

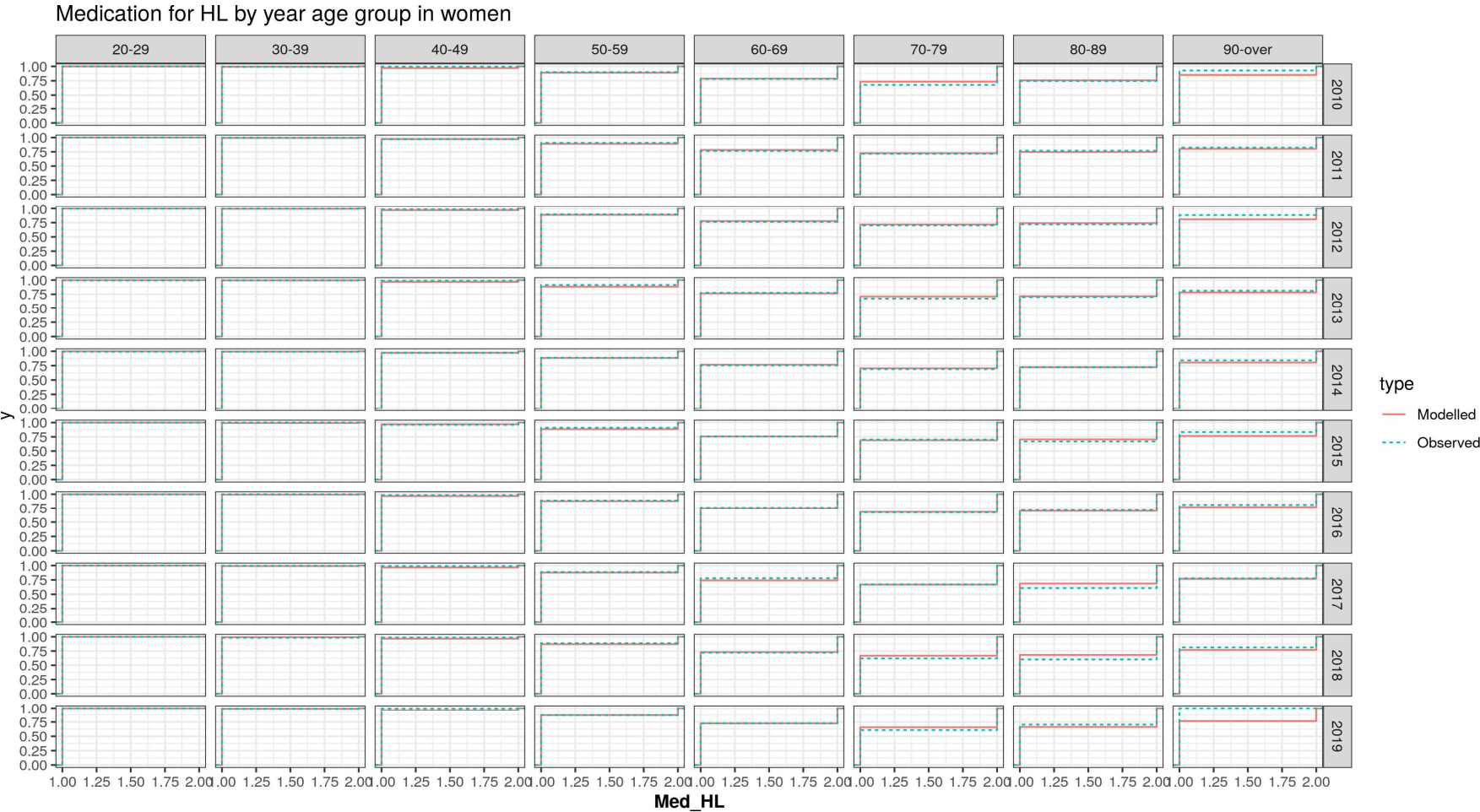


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

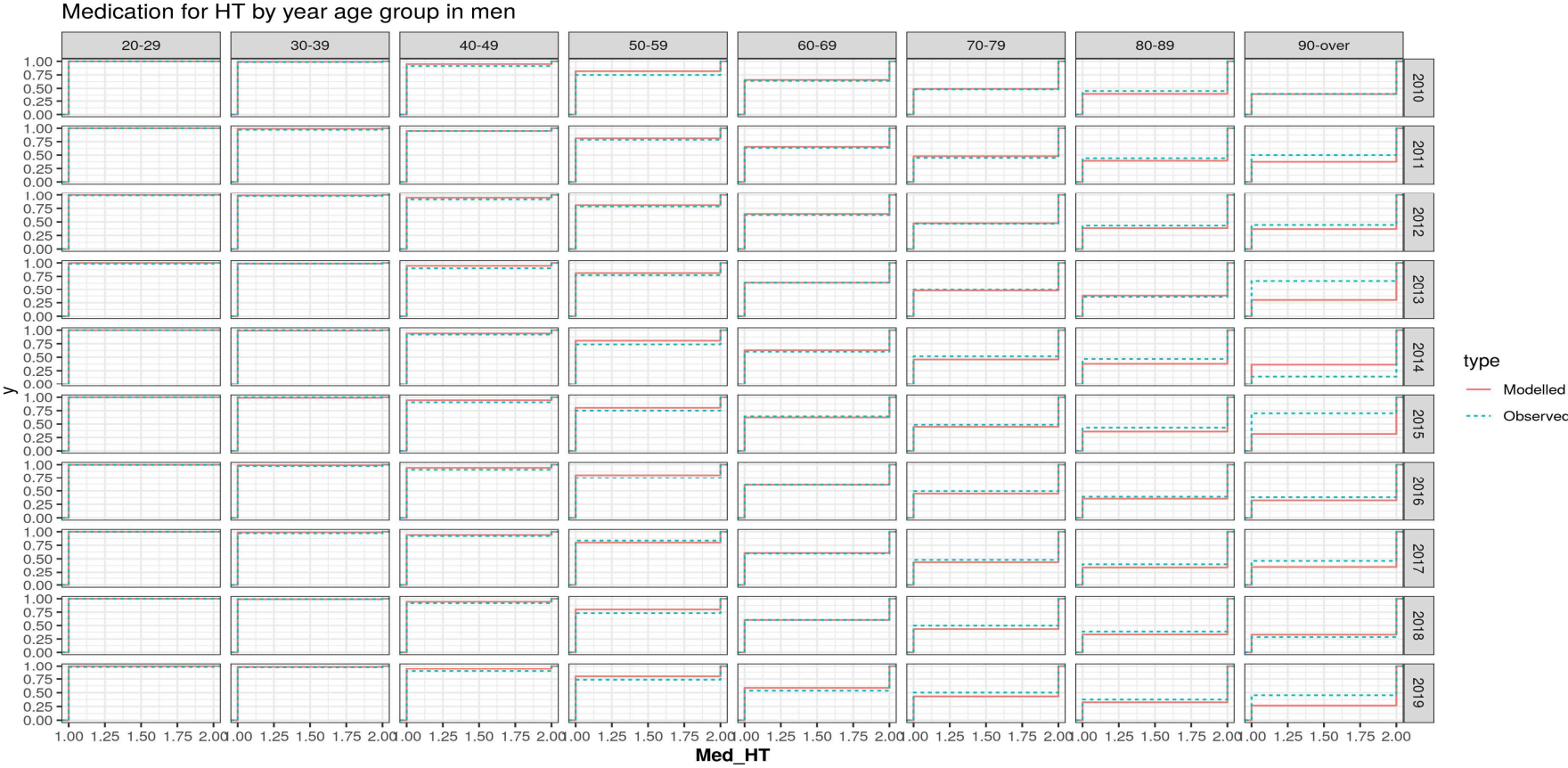


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

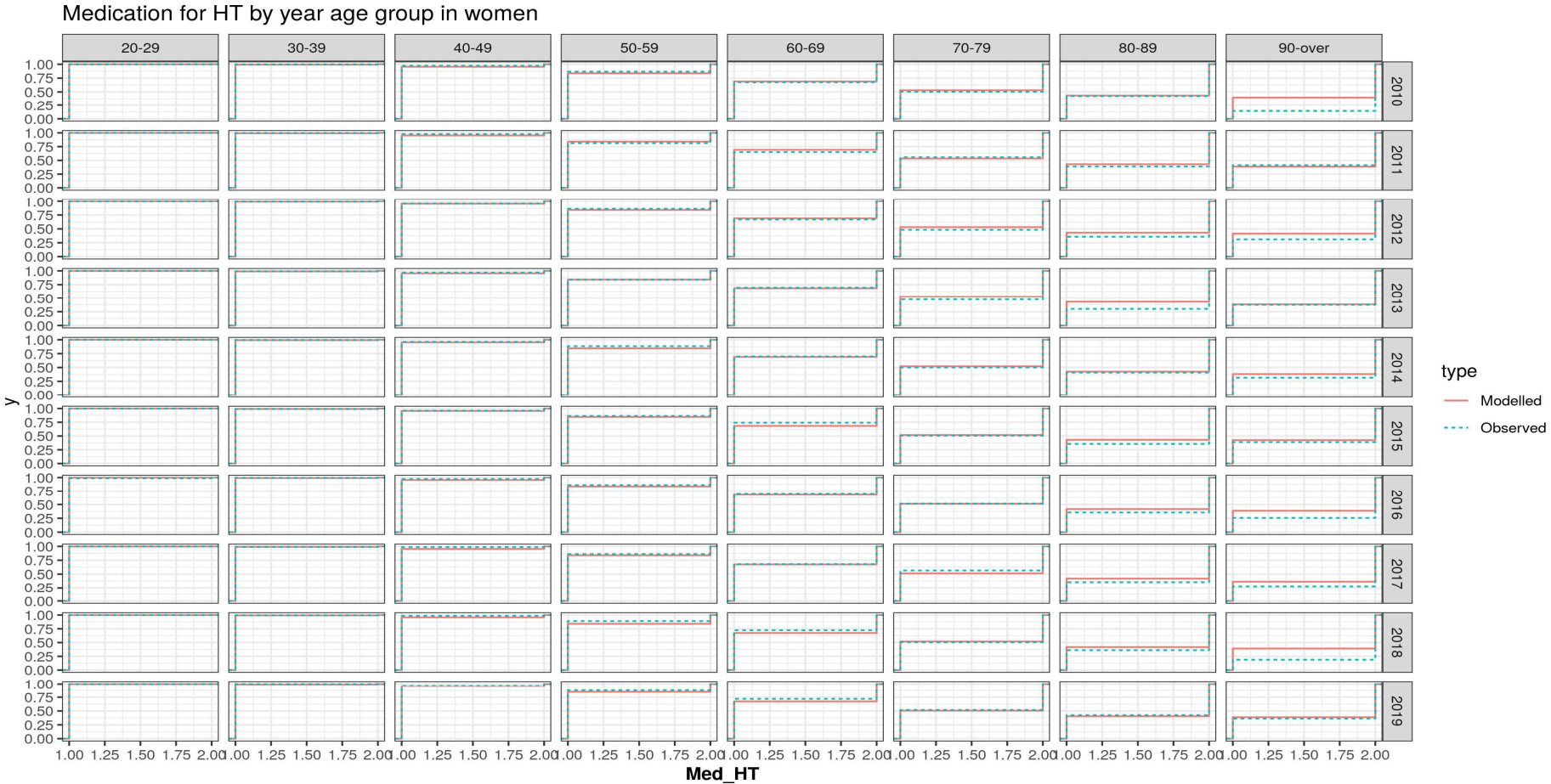


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

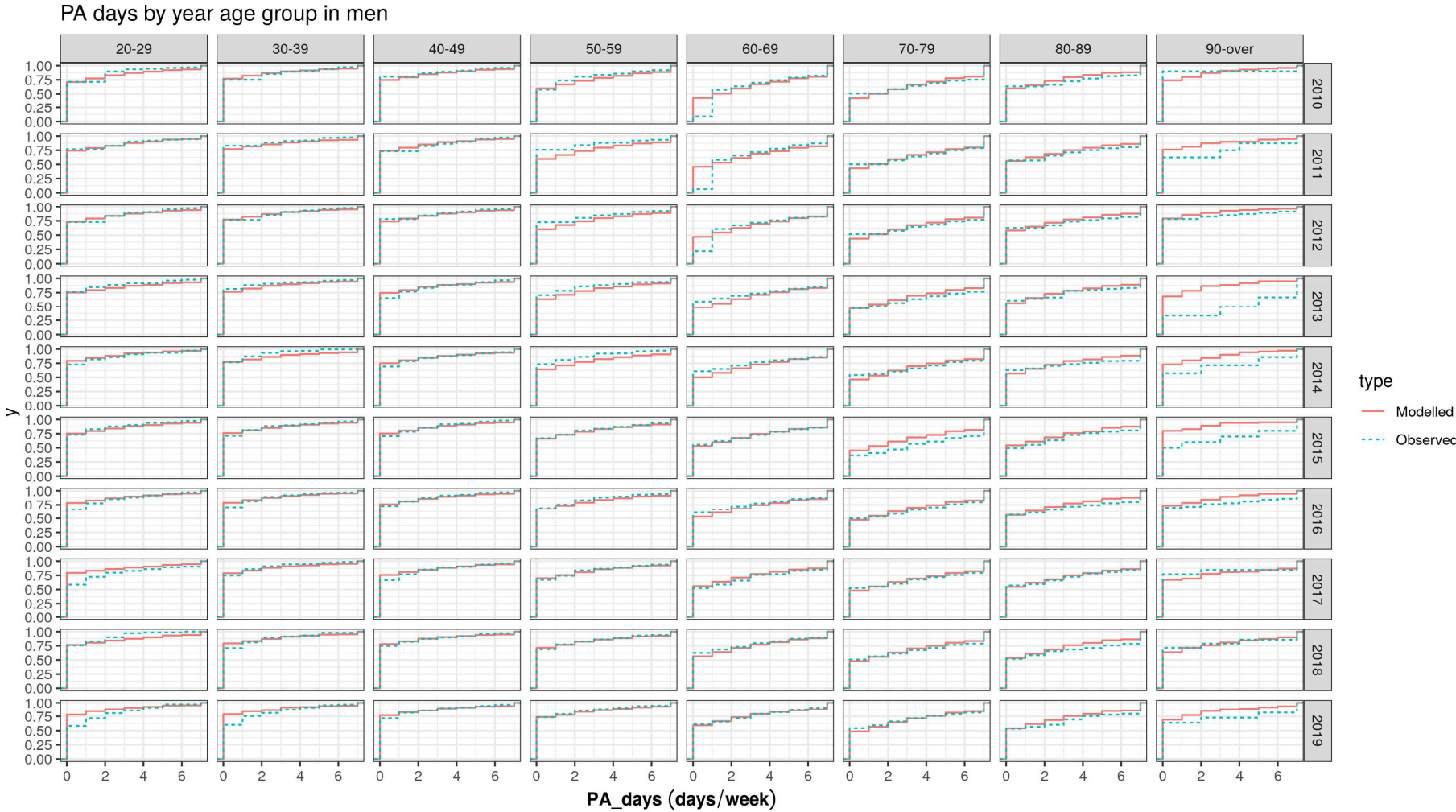


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

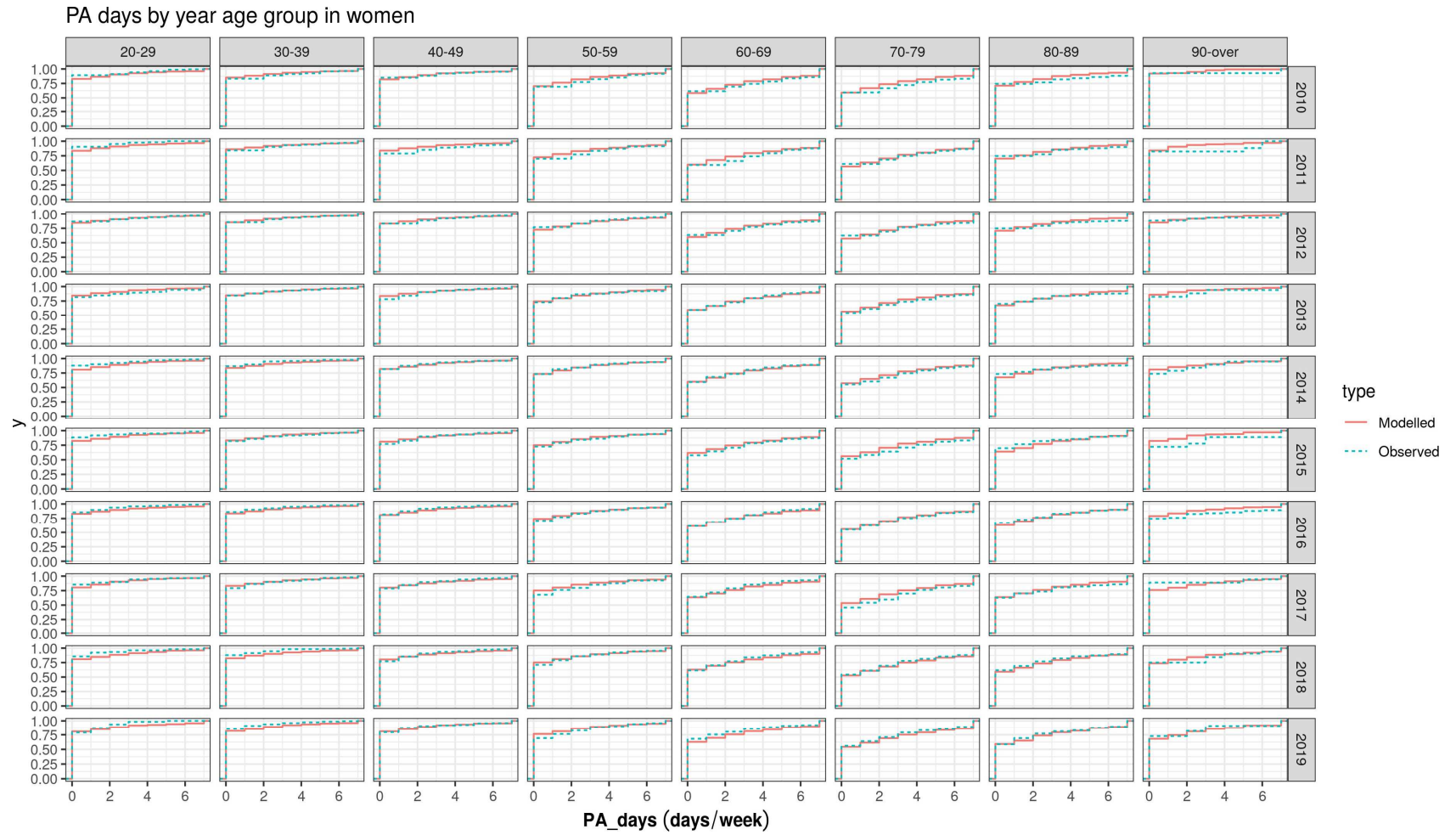


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

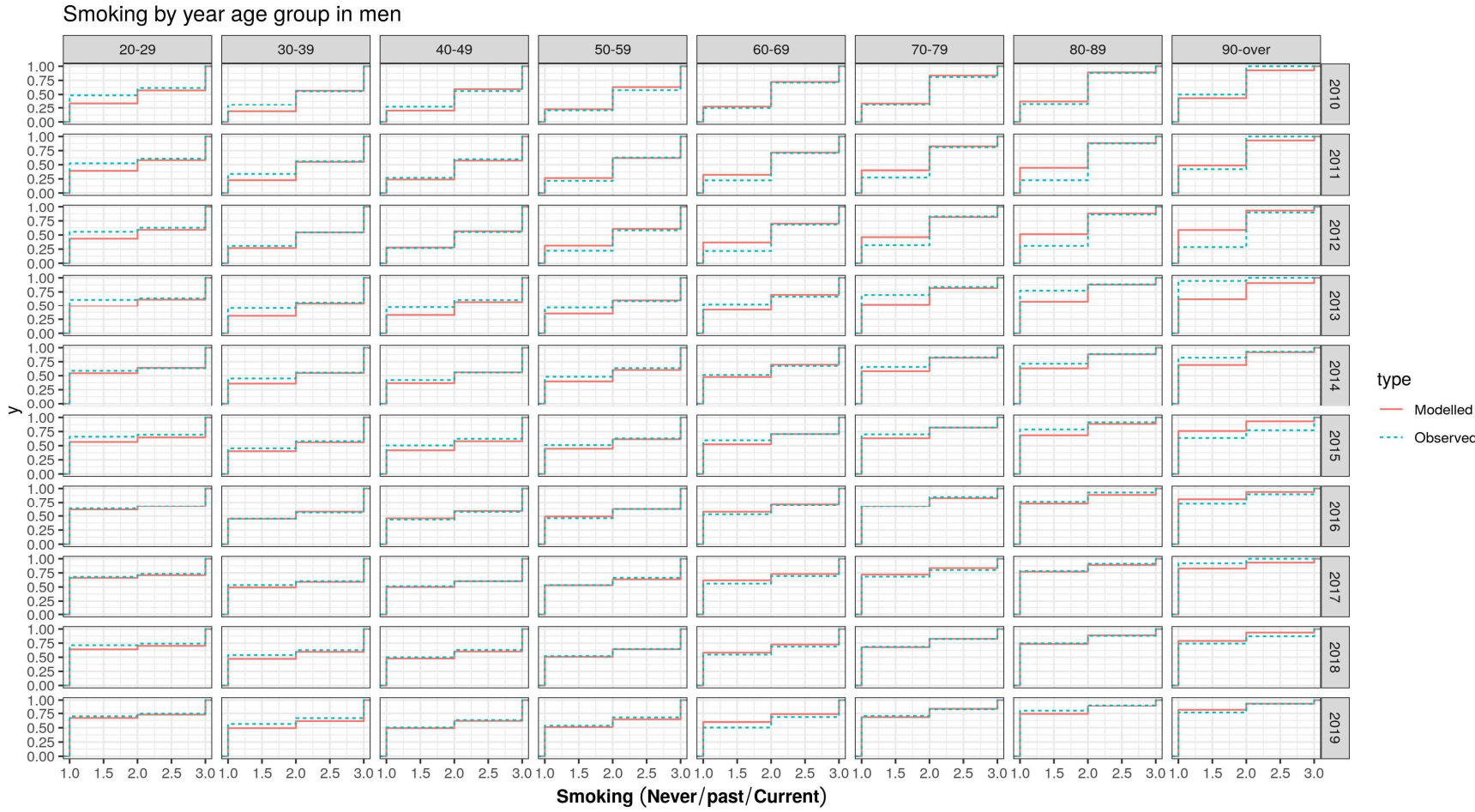


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

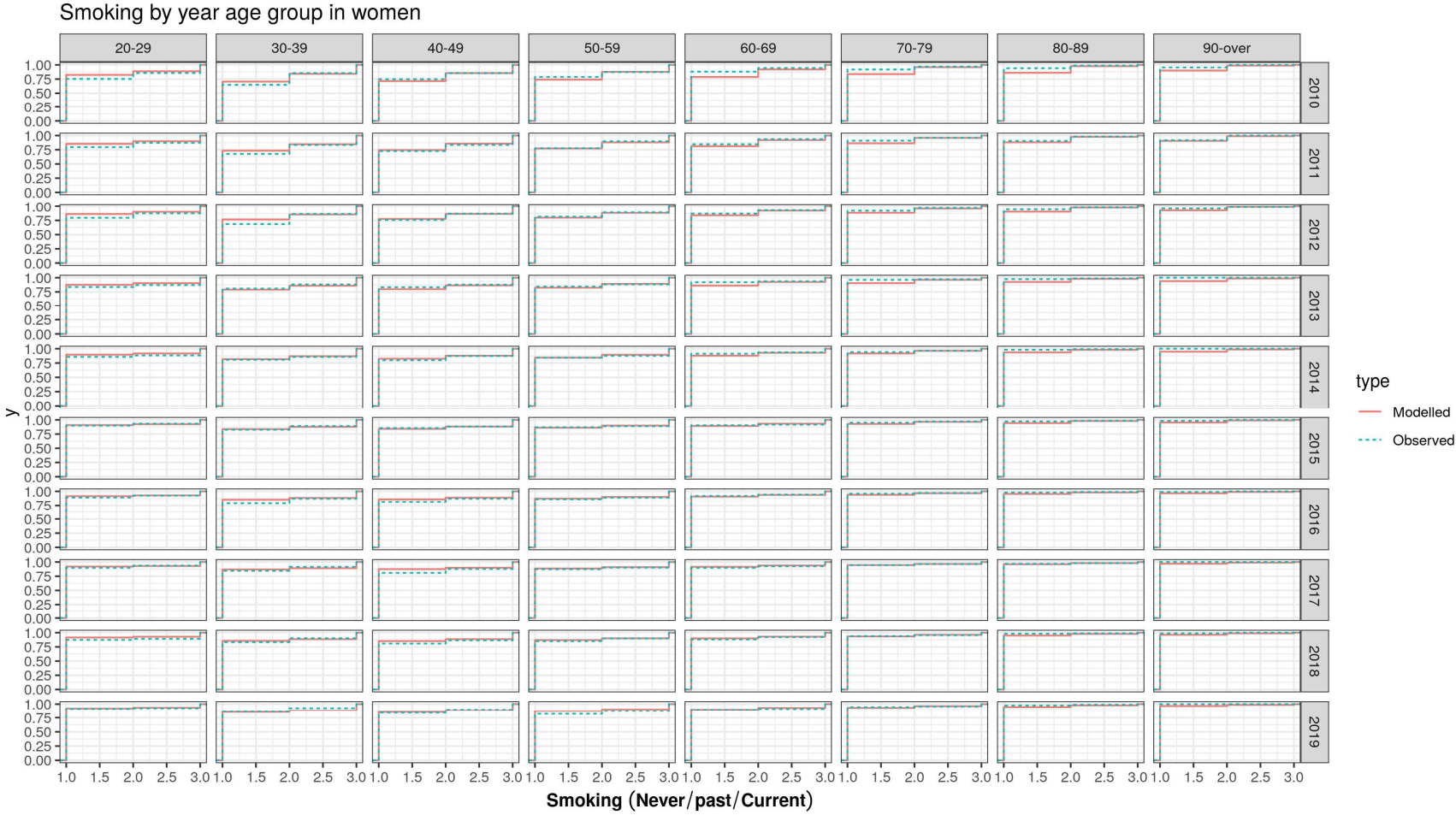


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

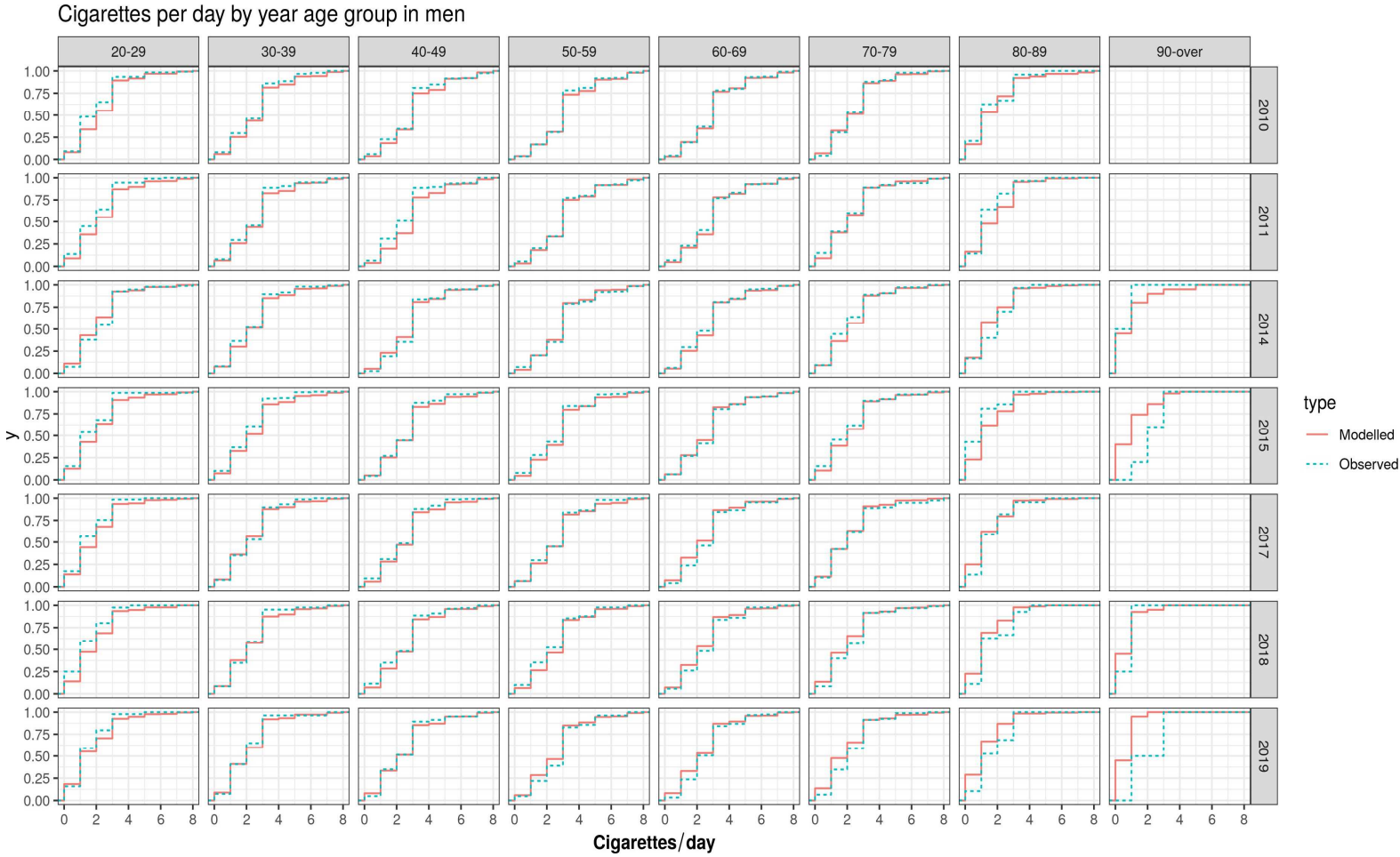


Figure 2. CVD リスク要因の分布の妥当性検証

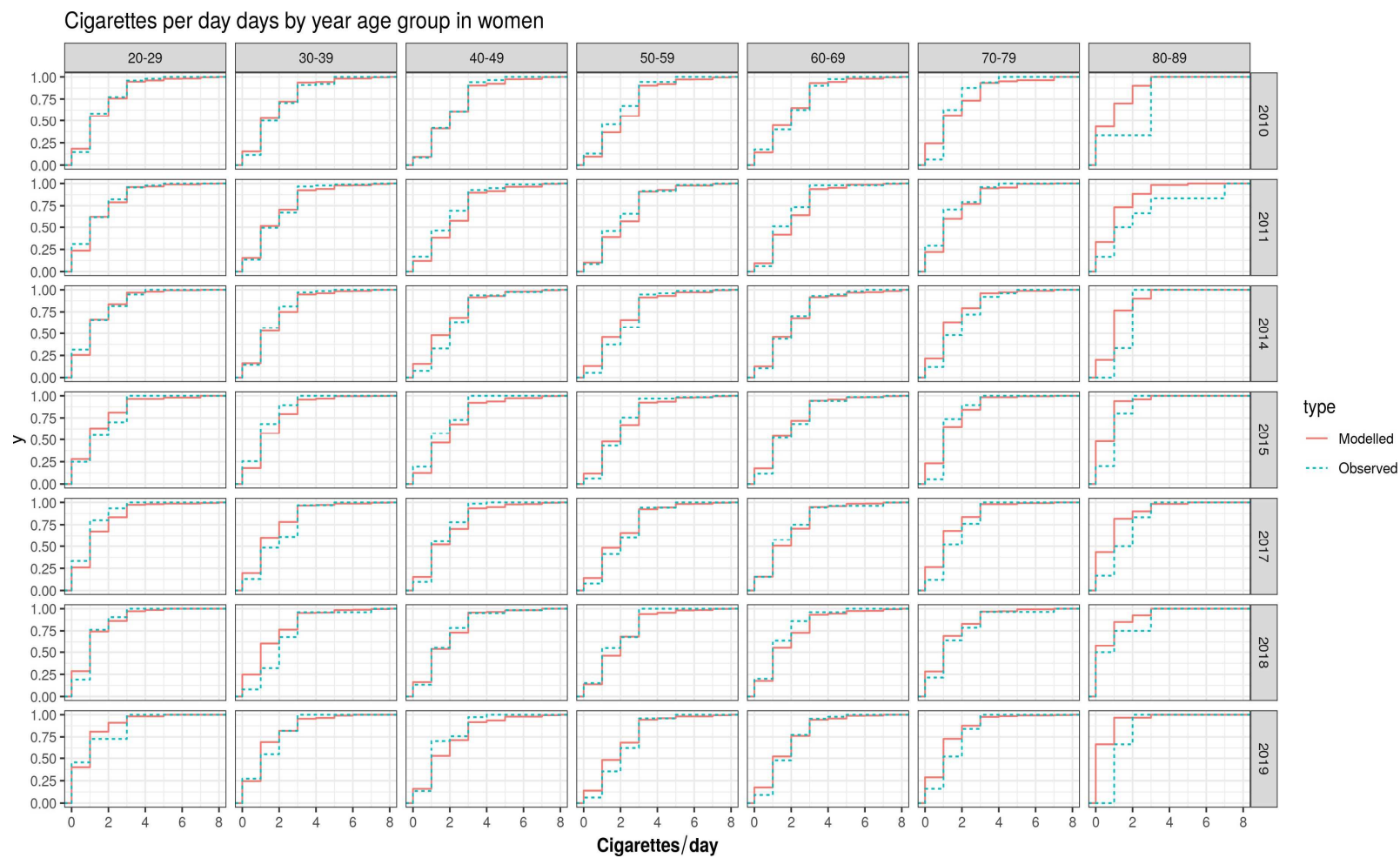


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

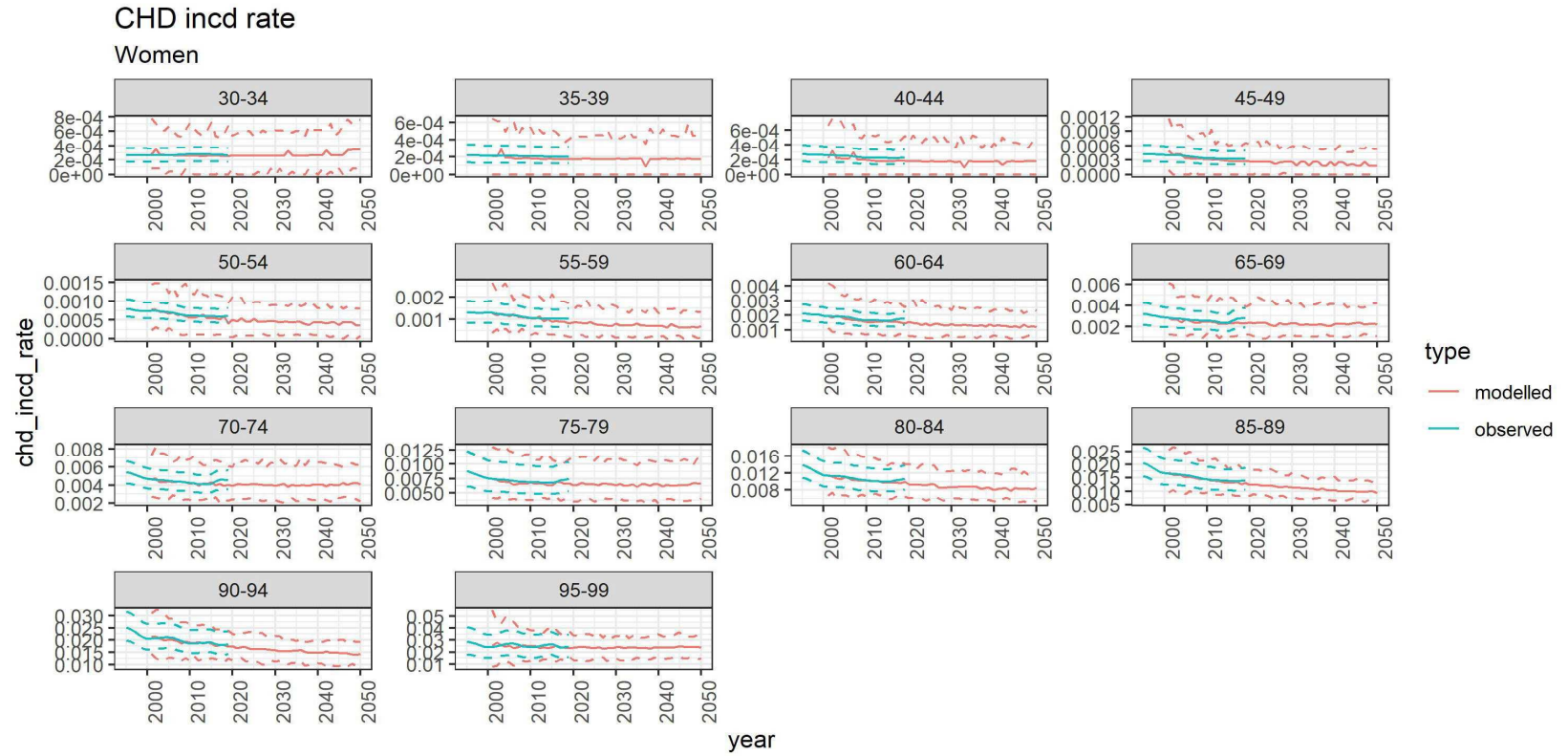


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

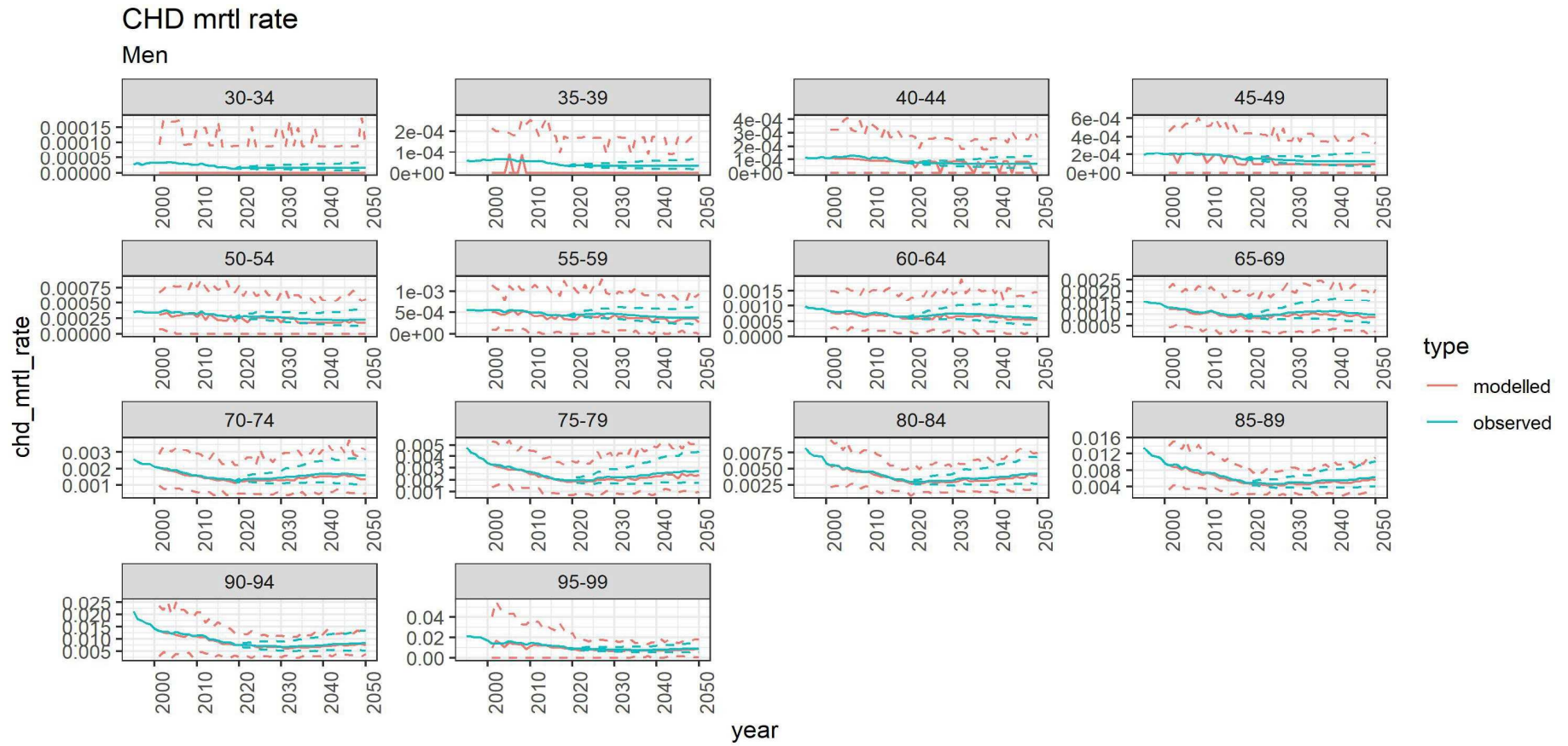


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

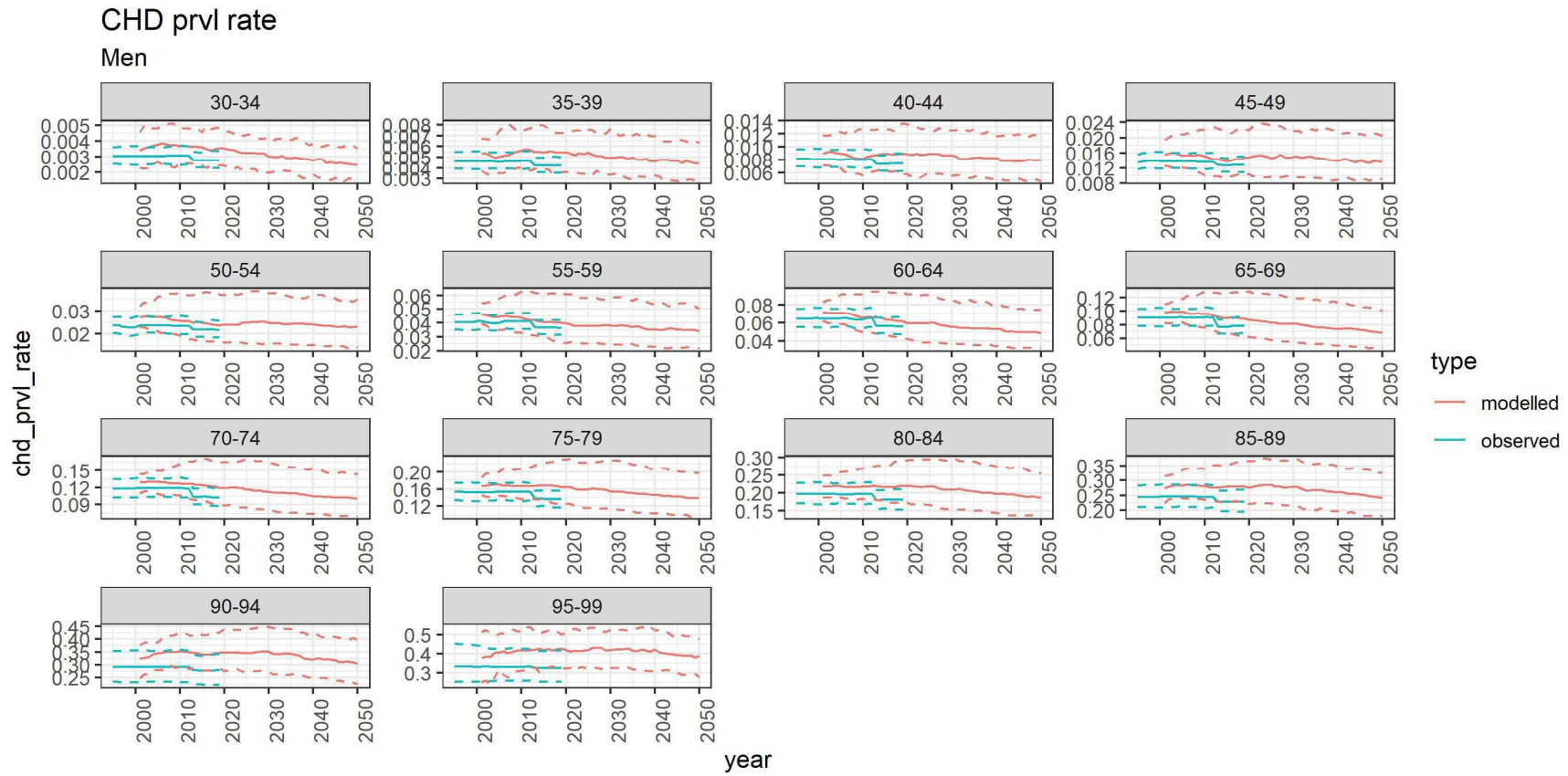


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

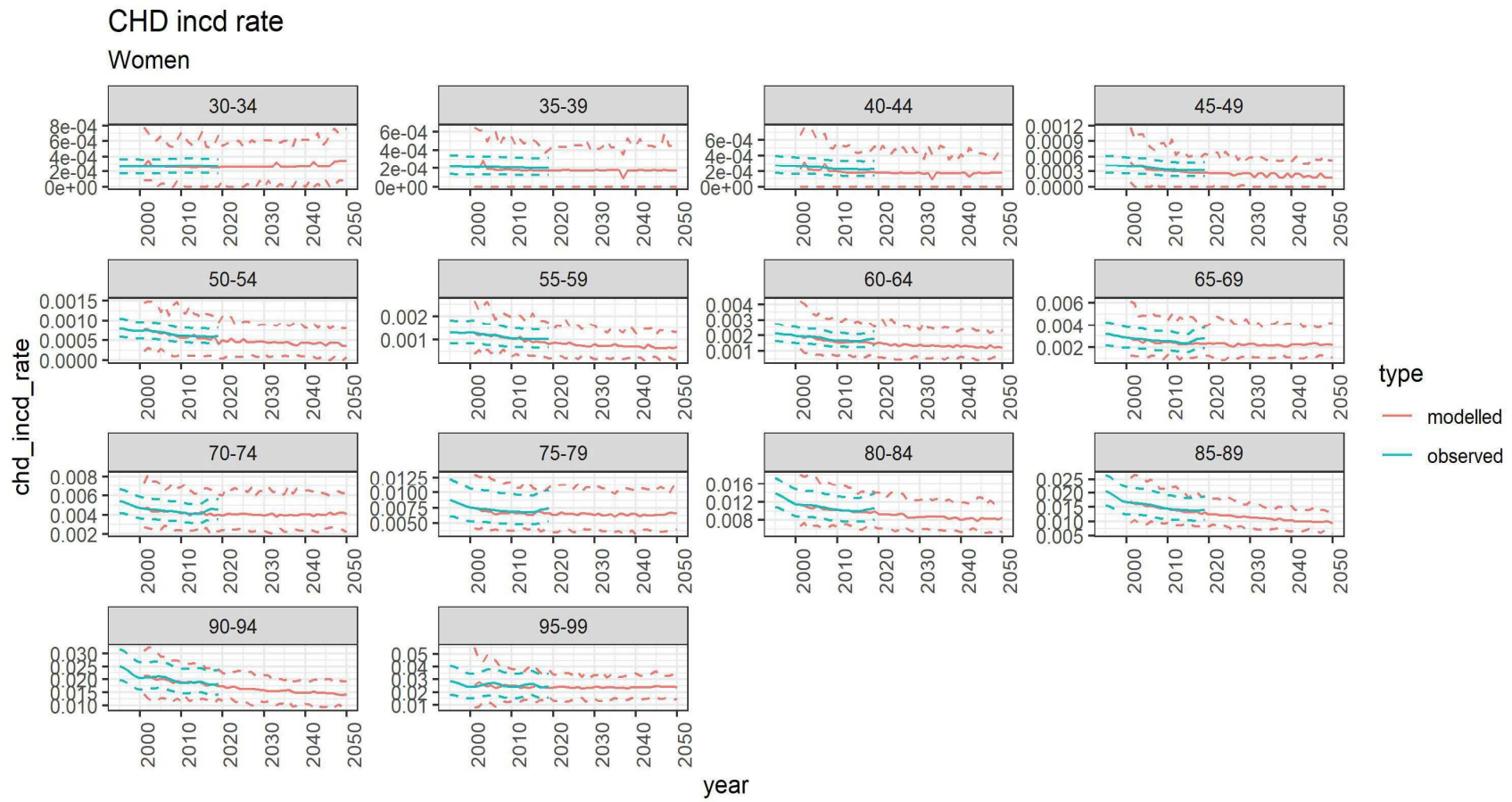


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

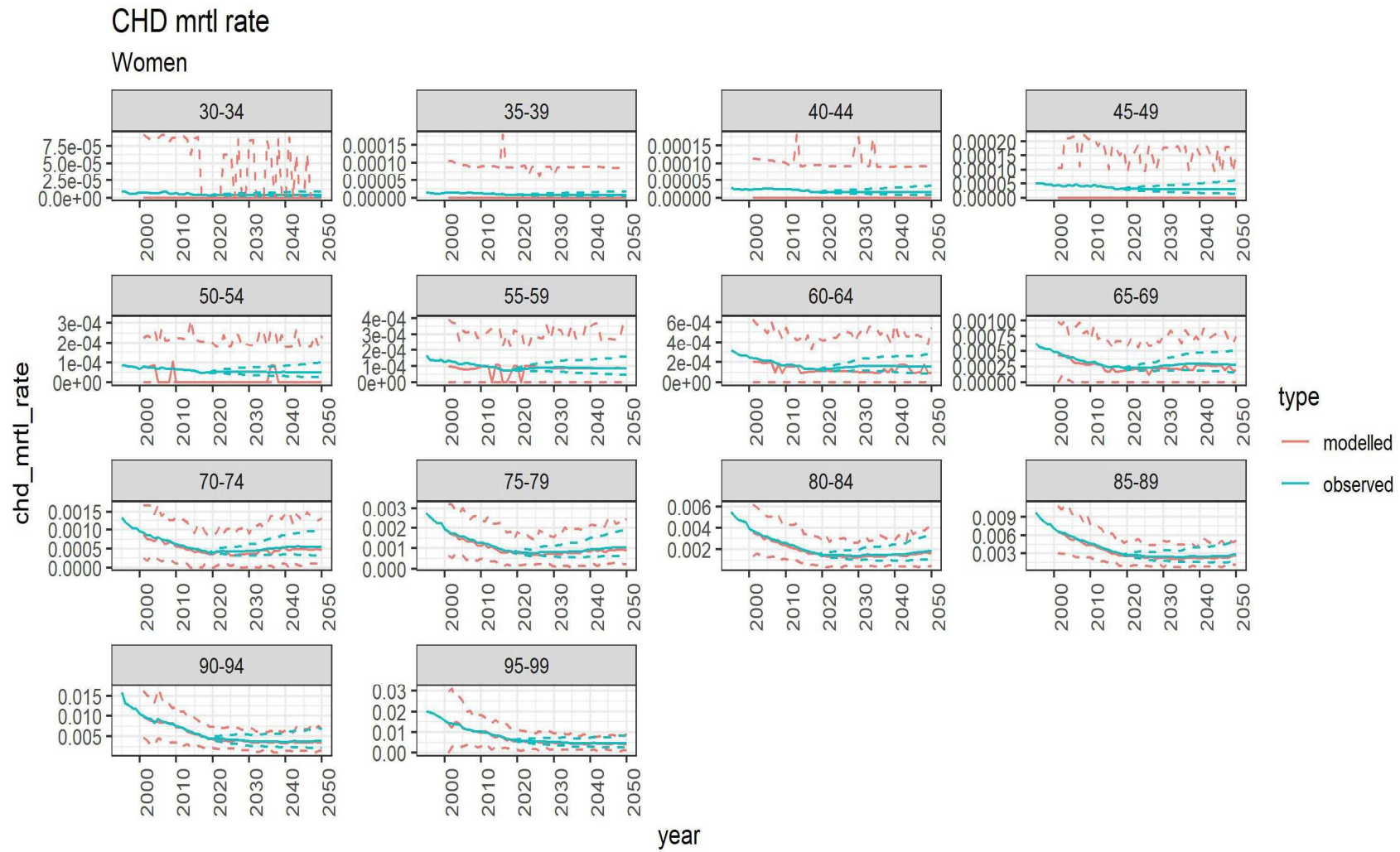


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

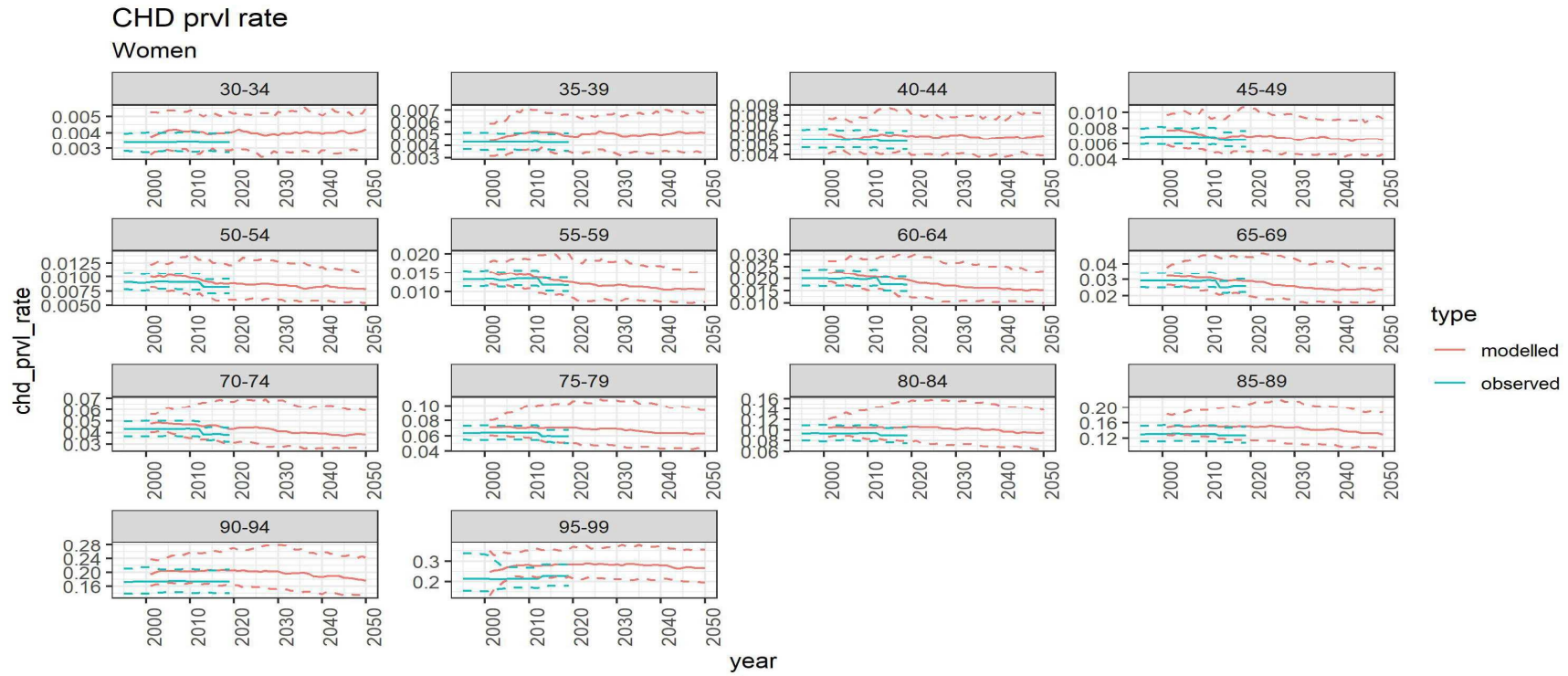


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

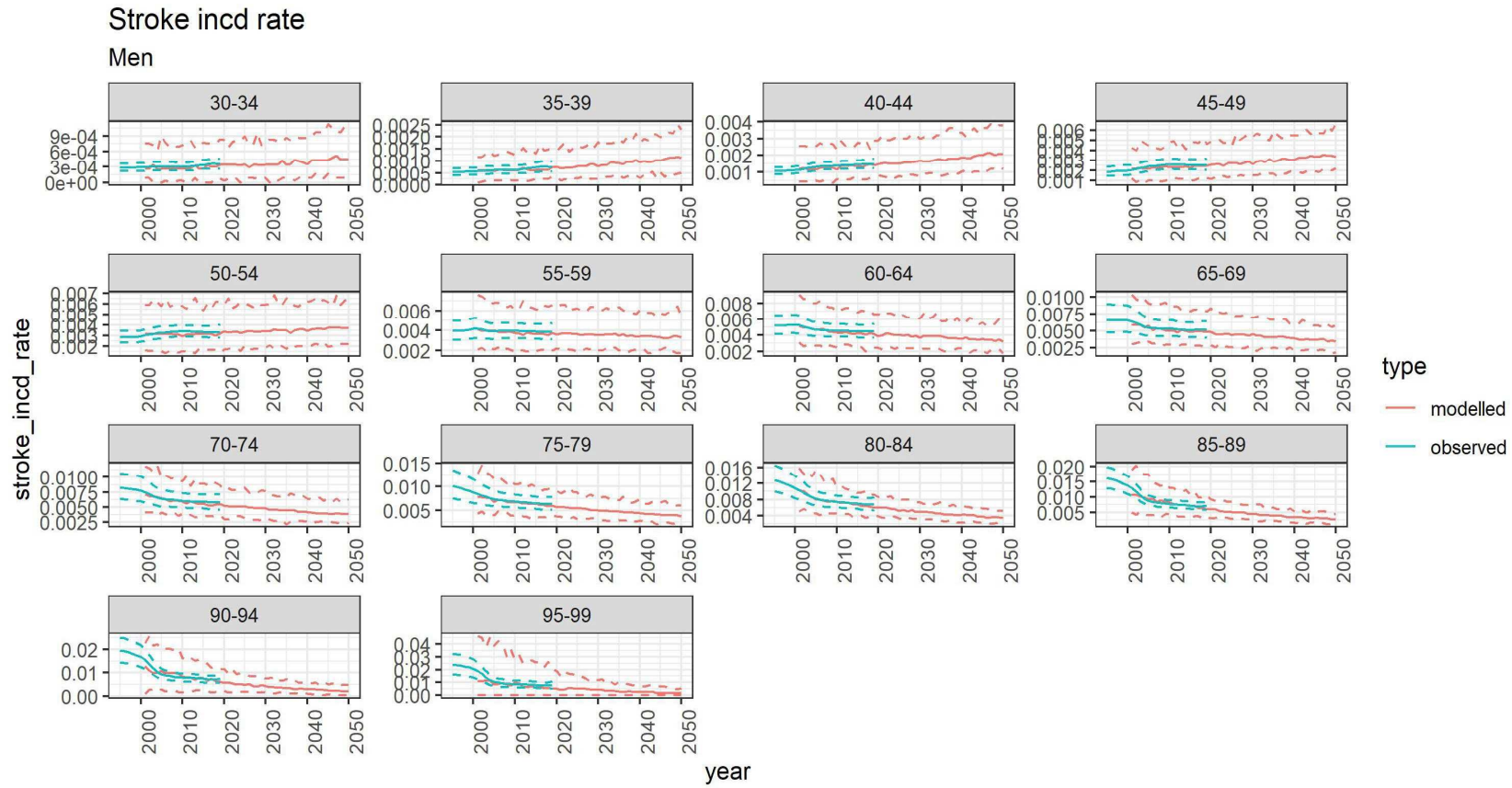


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

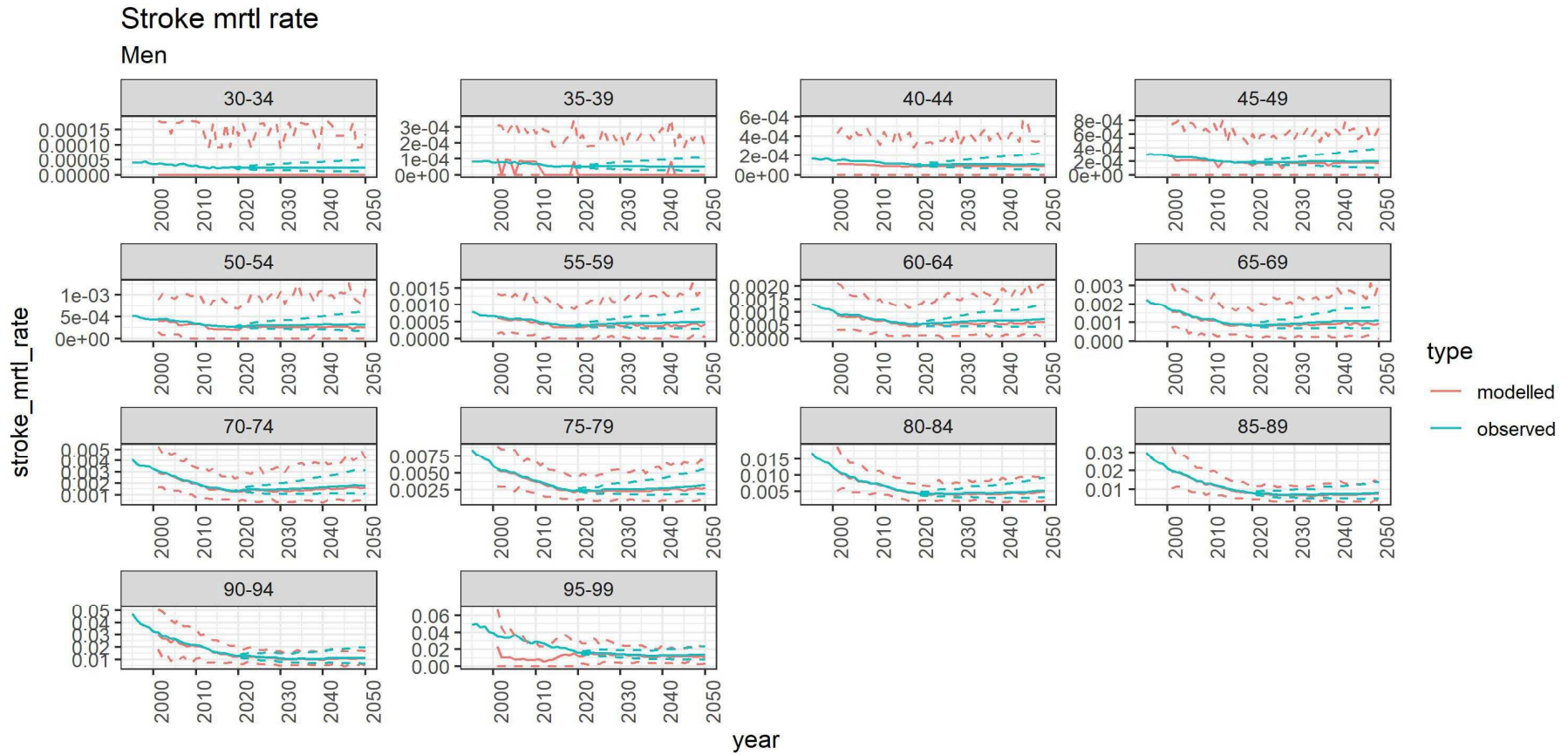


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

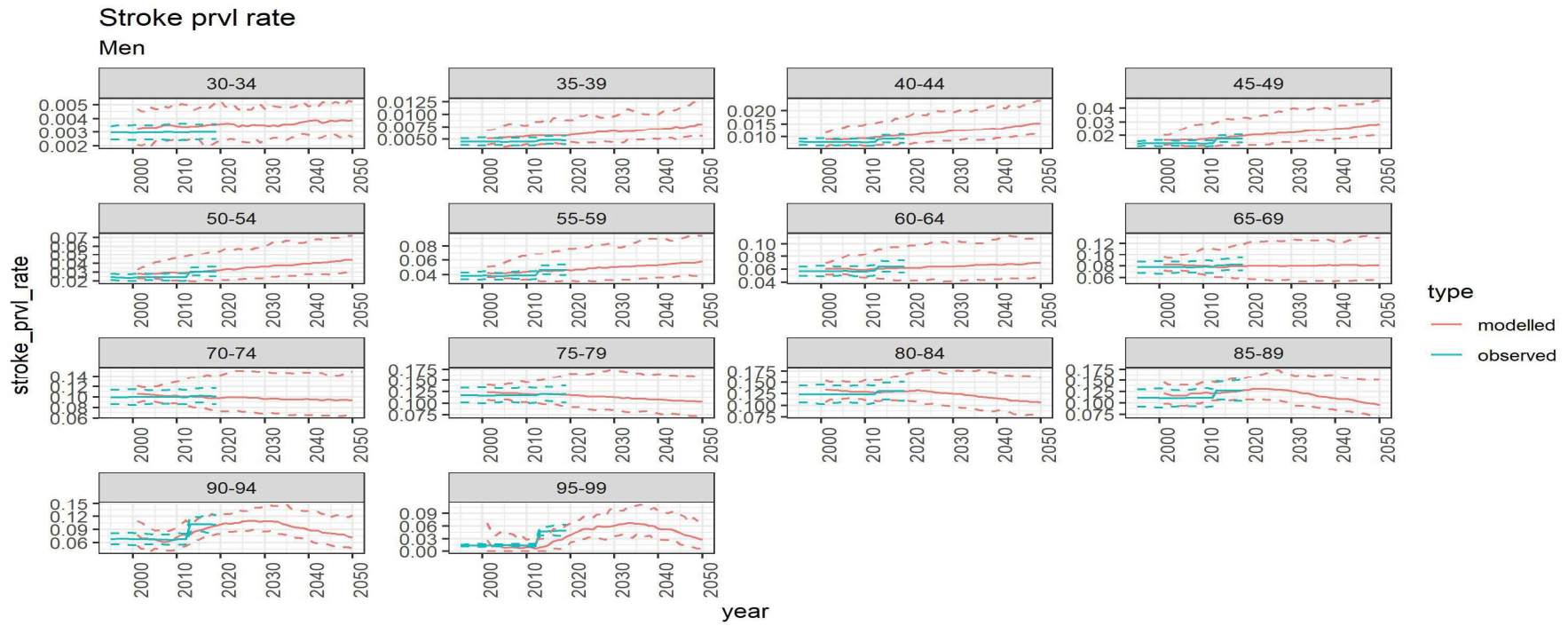


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

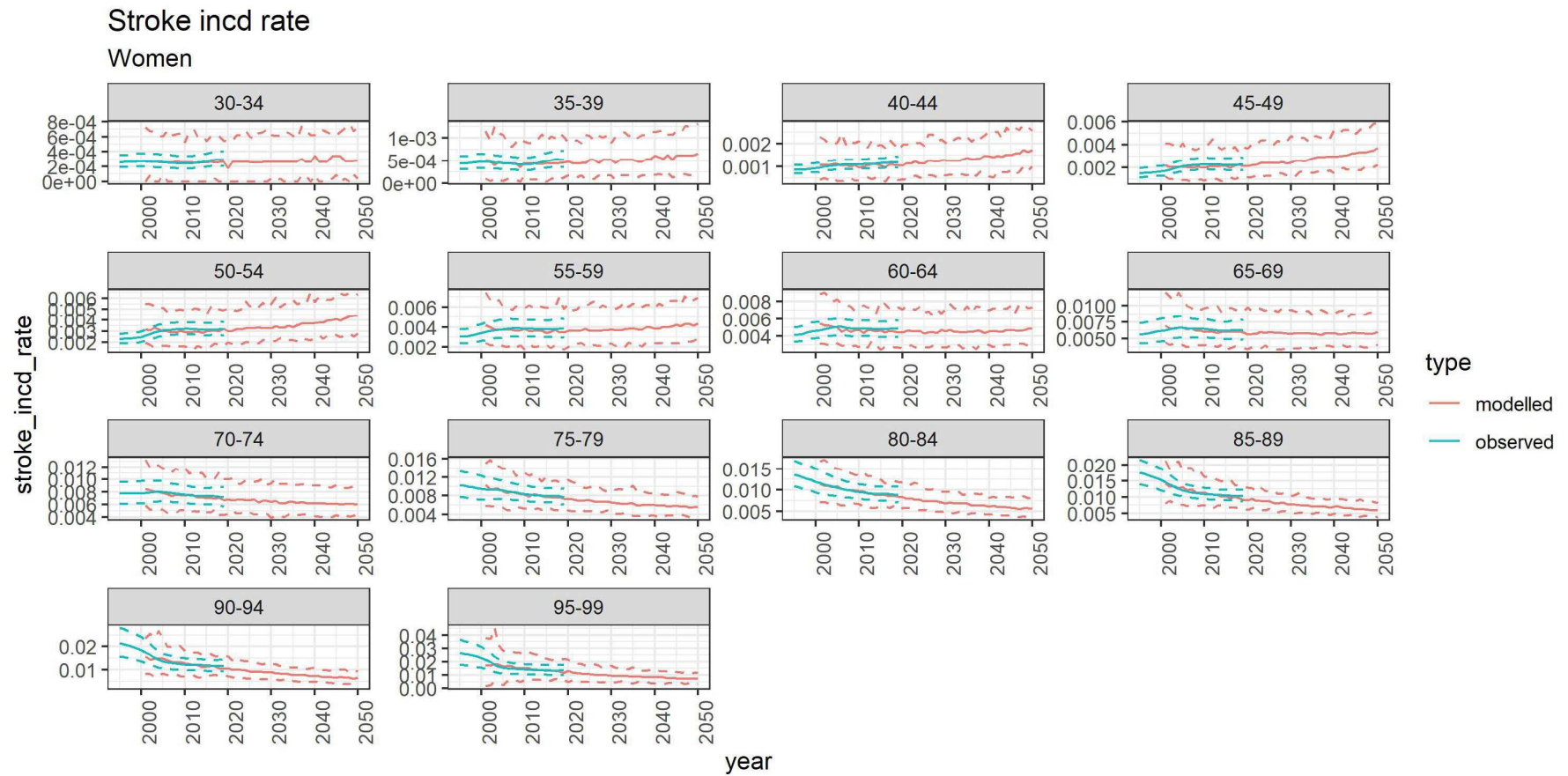


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

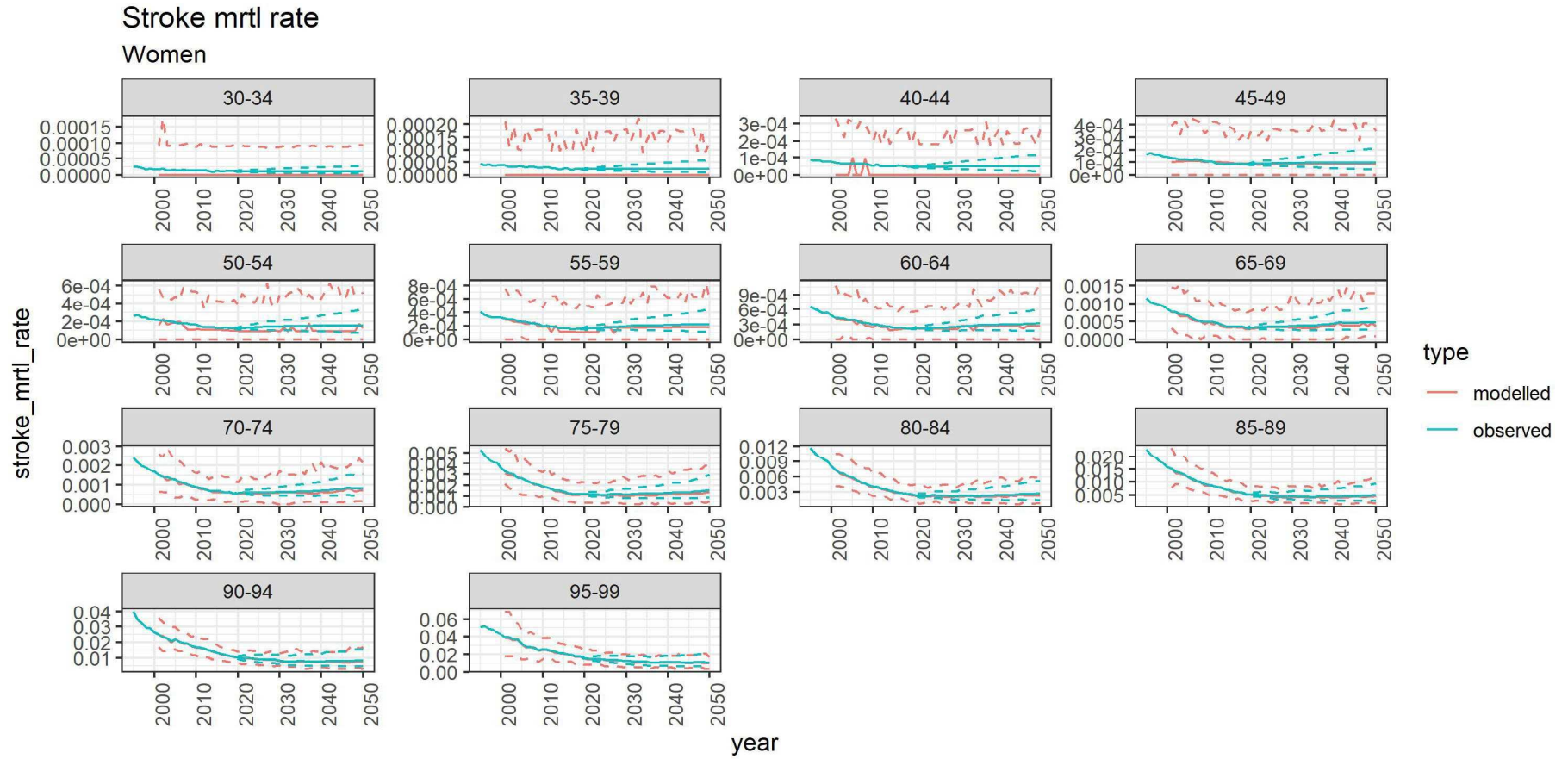


Figure 3. CVD 発症率・有病率・死亡率の妥当性検証

