

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リスクの評価法と評価対象アウトカムの検討—

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

複数の地域で集団全体の絶対リスクを評価し、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する。今年度は、2020年に公表された脳卒中と冠動脈疾患の発症を予測する新しい吹田スコア（昨年度は冠動脈疾患の発症のみを予測する2016年の吹田スコアを用いた）を用いた。本研究では鶴岡メタボロームコホート研究（2012年度～2014年度）のベースライン調査と神戸研究の8年目追跡調査（2018年度～2019年度）の参加者のうち、40～74歳かつ脳・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523人、6,111人を解析対象とした。山形県鶴岡市と兵庫県神戸市という生活環境が大きく異なる集団を比較しても、旧スコアで報告した時と同様、新スコアで計算した脳・心血管疾患発症確率の分布は同様の傾向を認めた。すなわち服薬者や脳・心血管疾患の既往者を除いた場合、脳・心血管疾患発症リスクの地域差はあまり大きくない可能性が示唆された。今後は服薬率や既往歴も含めた総合的な地域リスクを評価した上での地域比較が必要であることが示唆された。一方、多くの日本のコホート研究では脳卒中と心筋梗塞や冠動脈疾患をアウトカムとしているが、日本人の死因を見ると、心疾患のうち冠動脈疾患に相当する「心筋梗塞」＋「その他の虚血性心疾患」よりも「心不全」の方が多い。現在の健康日本21（第二次）でも循環器疾患分野の減少目標として「脳卒中」と「虚血性心疾患（心筋梗塞＋その他の虚血性心疾患）」が挙げられているが、心不全は考慮されておらず、死亡数からみると現在の目標である「脳卒中」と「虚血性心疾患」では、循環器系の死亡の約半分をカバーしているに過ぎない。ここに「心不全」も目標に加えることができればカバー率は74%まで上昇する。本研究において1990年の循環器疾患基礎調査のコホートであるNIPPON DATA90を用いて、冠動脈疾患や脳卒中と対比させながら死亡診断上の「心不全」の危険因子を検証中であり、冠動脈疾患よりは脳卒中の危険因子に近い結果が示唆されており、次年度以降、循環器疾患分野の目標のアウトカムに心不全を組み込むことが可能かどうかをさらに検討していく。

研究協力者	西田 陽子 大阪健康安全基盤研究所
佐田みずき 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	宮寄 潤二 神戸医療産業都市推進機構
原田 成 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	A. 研究目的
武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	本分担研究では健康寿命の低下と関連する循環器系、代謝系の危険因子を用いた集団の脳・心血管疾患発症リスクに関する健康度の評価方法を検討する。昨年度に引き続き健康寿命低下の要因となる集団全体の循環器疾患発症
久保佐智美 神戸医療産業都市推進機構／帝塚山学院大学人間科学部	

リスクを予測するモデルを実際の地域集団に当てはめてその妥当性を検証した。

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（主に高コレステロール血症）、糖尿病、喫煙がある。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。これらの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、個人に適用するよりもむしろ集団のリスク評価に適していると考えられる。昨年度は2016年公表の吹田スコアを用いて地域全体の冠動脈疾患の発症確率の分布を見たが、2020年に冠動脈疾患だけでなく脳・心血管疾患（冠動脈疾患＋脳卒中）の発症を予測する新しい吹田スコアが公表された[1]。本分担研究ではある地域において集団全体の絶対リスクを評価し、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。また新しい吹田スコアにおいてもアウトカムとしている疾患は脳卒中と冠動脈疾患であり、日本人の死因のうち冠動脈疾患より多い心不全については取り扱っていない。本研究では心不全が健康日本21の評価アウトカムとして使用可能かどうかについても検証していく。

## B. 研究方法

### 1. 新しい吹田スコアを用いたリスク計算

吹田スコアは、都市住民のコホート研究である吹田研究から開発され、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）の発症確率を予測するものであった[2]。日本動脈硬化学会のガイドライン[3]で用いられるなどいろいろな用途で使われているが、弱点として日本人に多い脳卒中の発症を考慮していない点が

あった。2020年に発表された新しい吹田スコア[1]はこの弱点をカバーし、アウトカムとして脳卒中＋冠動脈疾患の発症を予測するモデルとして作成された。このスコアは、性別、年齢（7区分）、血圧（4区分）、LDLコレステロール（1区分）、HDLコレステロール（3区分）、糖尿病、喫煙、尿タンパクから構成されており、冠動脈疾患をアウトカムとした場合と比べて5区分あったLDLコレステロールが簡素化されていること、尿タンパクが追加されたのが特徴である。LDLコレステロールの簡素化は日本人の脳卒中はLDLコレステロールの寄与が小さいためである。またこのスコアは心電図所見を含むモデルと含まないモデルがあり、心電図所見を含むモデルでは心房細動と心肥大も得点化されている。

本研究では、コホート研究の各個人の検査データをそれぞれ新吹田スコアに代入して得点を求め、得点から求められる発症確率を旧スコアと比較した。なお新旧ともに吹田スコアでは高血圧などで服薬治療中の場合は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、今回は服薬者を除外して解析した。使用したコホートは鶴岡メタボロームコホート研究（山形県鶴岡市）のベースライン調査データ（2012～2014年度）と神戸研究の8年後調査データ（2018～2019年度）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年に立ち上げられた。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、11,002人(男性5,131人、女性5,871人)の参加を得た。

### 3. 神戸研究

都市部在住の住民コホート研究である神戸研究は、QOLに関わる高血圧、糖尿病、脂質異常症、視聴覚機能、運動機能をはじめとした病態や障害を主なアウトカムとした、神戸市民を対象としたコホート研究である。2009年のパイロット調査を経て、2010年から開始された。2010～2011年度の2年間に対象者の募集とベースライン調査を行い、参加者は2012年以降2年に1回の頻度で追跡調査を受けることになっている。神戸研究の主な参加基準は、40歳以上75歳未満、心血管疾患や悪性新生物の既往がない、高血圧・脂質異常症・糖尿病の薬物治療を受けていないこと、となっている。神戸研究のベースライン調査時の全登録者数は1,117人(男性341人、女性776人)であり、そのうち8年後の2018～2019年の調査に参加した871人(男性257人、女性614人)を対象とした。

## C. 研究結果

### 1. 集団のリスク評価：鶴岡

図1に本研究における解析対象者を示した。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となり、6,111人について新旧の吹

田スコア(心電図所見を含まないモデル)を計算し、発症確率を求めた。対象者の平均年齢は、男性58.3歳(標準偏差9.4)、女性57.6歳(標準偏差9.2)であった。

図2に男性、図3に女性の新旧の吹田スコアによる10年以内の発症確率の分布を示した。新スコアのアウトカムには脳卒中が追加されているため当然、新スコアで計算した方が発症確率は高い方に分布している。図4は新スコア得点の男女比較、図5は新スコアの脳・心血管疾患発症確率の男女比較を示している。これを見ると女性と比べて男性で脳・心血管疾患のリスクが高い者が多いことが一目瞭然と理解である。

図1. 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

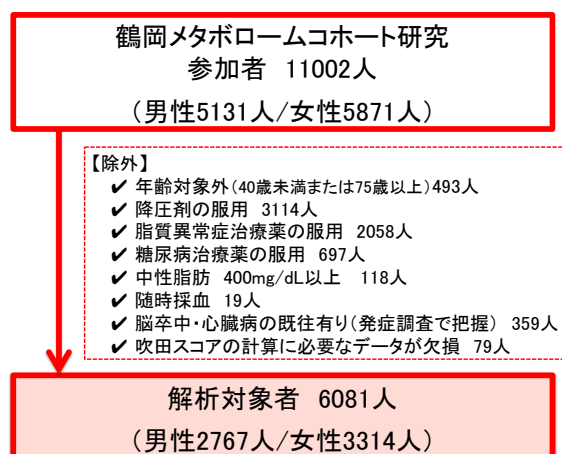


図2. 吹田スコア(旧・新)による10年以内の発症確率の分布の比較(男性)

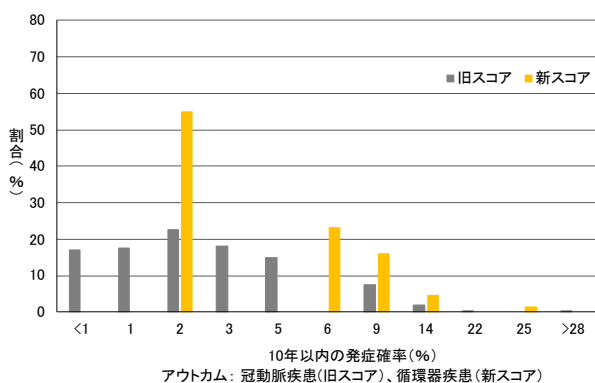


図3. 吹田スコア(旧・新)による10年以内の発症確率の分布の比較(女性)

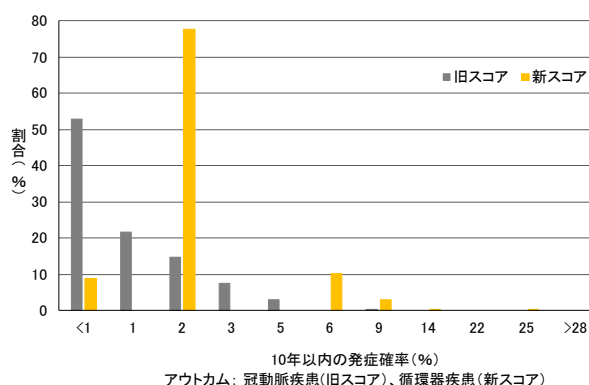
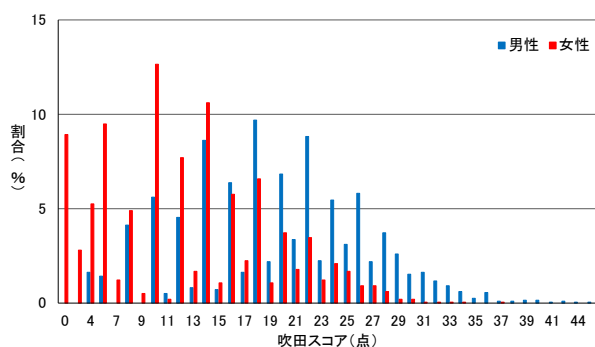


図4. 吹田スコア（新）分布（男女）



2. 集団のリスク評価；神戸

図6に本研究における解析対象者を示した。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となり、523人（男性 131人、女性 392人）について新旧の吹田スコア（心電図所見を含まないモデル）を計算し、発症確率を求めた。対象者の平均年齢は、男性 64.4歳（標準偏差 7.3）、女性 62.9歳（標準偏差 7.4）であった。

図7に男性、図8に女性の新旧の吹田スコアによる10年以内の発症確率の分布を示した。新スコアのアウトカムには脳卒中が追加されているため当然、新スコアで計算した方が発症確率は高い方に分布している。図9は新スコア得点の男女比較、図10は新スコアの脳・心血管疾

図7. 吹田スコア（旧・新）による10年以内の発症確率の分布の比較（男性）

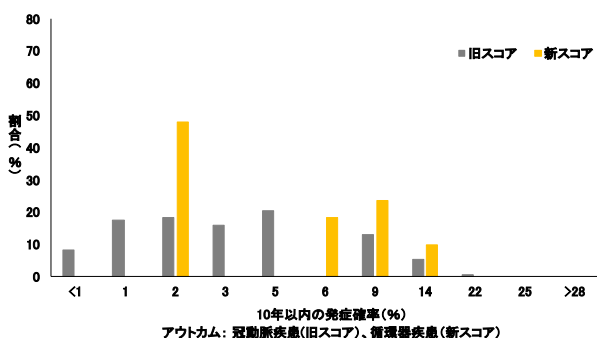
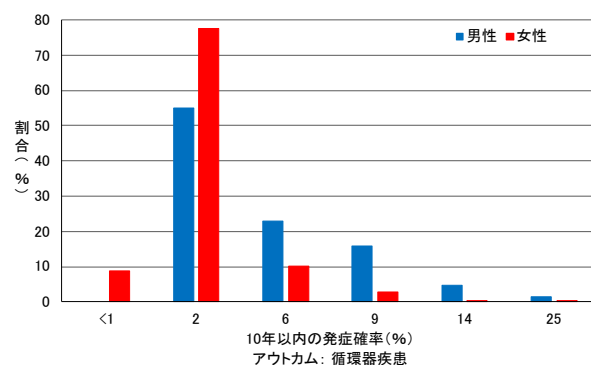


図5. 吹田スコア（新）による10年以内の発症確率の分布（男女）



患発症確率の男女比較を示している。これを見るとやはり女性と比べて男性で脳・心血管疾患の発症リスクが高い者が多いことが一目瞭然で理解できる。

図6. 本研究における神戸研究（8年後調査）の対象者

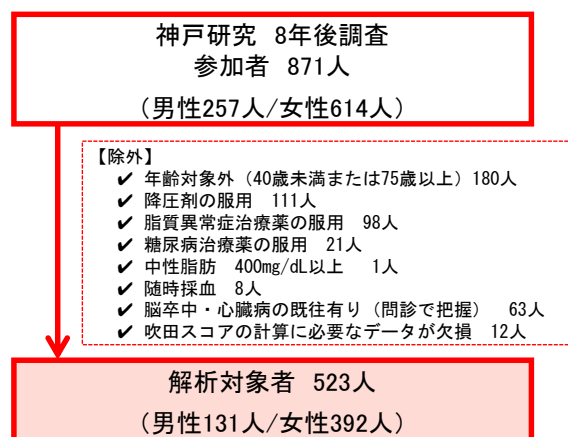


図8. 吹田スコア（旧・新）による10年以内の発症確率の分布の比較（女性）

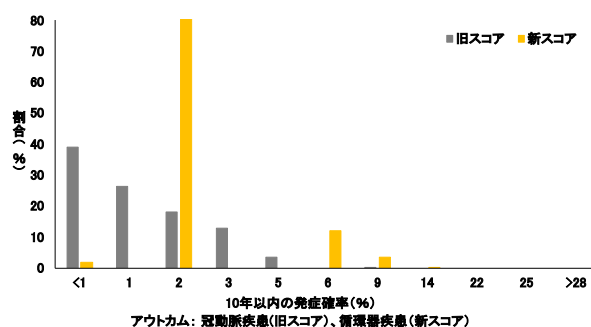


図9. 吹田スコア（新）分布（男女）

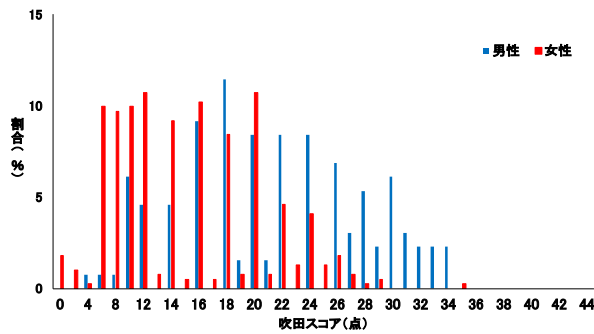
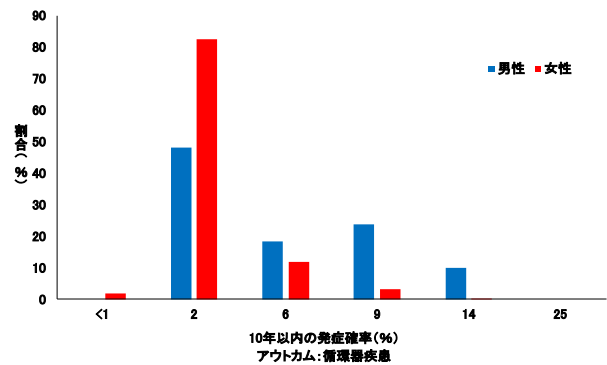


図10. 吹田スコア（新）による10年以内の発症確率の分布（男女）



D. 考察

神戸研究の調査対象者が居住する神戸市とは生活環境が異なる鶴岡市民を対象とした鶴岡メタボロームコホート研究データを用いた解析結果と比較すると、新旧スコアで計算された発症確率の分布は同様の傾向が認められて、服薬者や脳・心血管疾患の既往者を除いた場合、スコアによる脳・心血管疾患発症リスクの地域差はあまり大きくないことが示され、今後は服薬率や既往歴も含めた地域比較が必要であることが示唆された。

一方、新しい吹田スコアでは予測するアウトカムを脳卒中+冠動脈疾患としている。またそれ以外の多くの日本のコホート研究では脳卒中は共通しているものの心臓のアウトカムは心筋梗塞や心筋梗塞+内因性急性死あたりにとどまっており、久山町研究と並んで吹田研究は広くアウトカムを取っているコホートである。しかし表1に示したように日本人の死因として見ると、心疾患のうち冠動脈疾患に相当する「心筋梗塞」+「その他の虚血性心疾患」よりも「心不全」と判定される者の方が多い。現在の健康日本21（第二次）でも循環器疾患分野の減少目標として「脳卒中」と「虚血性心疾患（心筋梗塞+その他の虚血性心疾患）」が挙げられているが、心不全は考慮されていない。死亡数からみると現在の目標である「脳卒中」と「虚血性心疾患」では、循環器系の死亡の約半分をカバーしているに過ぎない。もしここに

表1. 2019年度の人口動態統計

循環器疾患死亡者数: 350,505人
<b>脳血管疾患: 106,552人</b>
心疾患: 207,714人
<b>心筋梗塞+その他の虚血性心疾患: 67,326人</b>
<b>心不全: 85,565人</b>
その他の心疾患: 54,823人
その他の循環器系疾患: 36,239人

→現在の健康日本21では、**全循環器系死亡の約半分(49.6%)**を目標値としている状況(心不全を加えると74%をカバーできる)

「心不全」も目標に加えることができればカバー率は74%まで上昇する。

しかし昔から心不全という死亡診断はいろんな病態が混じっており、その実態がどうなっているかは不明である。現在、吹田研究などでも心不全に焦点を当てた疫学研究が動き始めているが、そもそも国全体の発症登録がないため健康日本21の目標値には死亡率を使わざるを得ないのが現状である。厚生省（当時）の循環器疾患基礎調査（1980年）の追跡調査であるNIPPON DATA80において、心不全と冠動脈疾患の危険因子を比較した結果が公表されているが[4]、表2に示したように両者に共通する危険因子は年齢、収縮期血圧、血糖値だけであり、冠動脈疾患ではこれに加えて総コレステロールと喫煙が、心不全は痩せ(BMI<18.5)、弁膜症、脳卒中の既往が危険因子となっており、欧米のように冠動脈疾患の帰結として心不全となっているわけではないことが推測される。年齢と弁膜症、痩せについては臨床的な心不全患者で

も見られる危険因子であるが、同じ死亡診断名がついていても色々な病態が含まれていることが示唆される。

## 表 2. 死亡診断における「心不全」とは？

### 冠動脈疾患と心不全の危険因子 (NIPPON DATA80)

Table 3 Cox multivariate hazard ratios for heart failure and coronary heart disease mortality in 4091 men – NIPPON DATA80, 1980–2004.

	HF death	P	CHD death	P
Model 1				
Age	1.14 (1.11–1.17)	<0.0001	1.10 (1.08–1.13)	<0.0001
BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup>	0.92 (1.04–3.25)	0.00	1.25 (0.56–2.76)	0.59
BMI ≥ 25.0 kg/m <sup>2</sup>	0.69 (0.33–1.46)	0.71	1.09 (0.63–1.87)	0.76
SBP <sup>1</sup>	1.28 (1.04–1.58)	0.02	1.29 (1.05–1.58)	0.01
Smoking	1.16 (0.92–1.47)	0.21	1.31 (1.09–1.58)	0.004
Drinking	0.66 (0.40–1.09)	0.11	0.66 (0.41–1.05)	0.08
Valve HD	5.48 (1.99–21.2)	0.002	1.79 (0.25–13.1)	0.56
Hx of stroke	2.41 (1.01–5.78)	0.045	0.44 (0.06–3.24)	0.42
Hx of angina	0.00 (0.00–)	0.98	1.23 (0.30–5.06)	0.77
TCH <sup>1</sup>	0.97 (0.77–1.23)	0.83	1.38 (1.14–1.67)	0.001
Blood glucose <sup>2</sup>	1.21 (1.05–1.39)	0.009	1.29 (1.17–1.41)	<0.0001
Creatinine <sup>3</sup>	1.14 (1.08–1.20)	<0.0001	1.08 (0.96–1.22)	0.20

Nakamura Y, Okamura T, et al. *CVD Prevention and Control* 2010; 5: 97–108

本研究においてNIPPON DATA80より10年新しいNIPPON DATA90を用いて、引き続き、冠動脈疾患や脳卒中と対比させながら所謂「心不全」の危険因子を検討中である。現在までの分析では心不全の危険因子は冠動脈疾患よりも脳卒中に近い結果が示されつつある。心不全の危険因子が明らかになることにより、初めて循環器疾患分野の目標としてのアウトカムに心不全を組み込むことが可能かどうかを検討可能となる。

## E. 結論

服薬者や脳・心血管疾患の既往者を除いた場合、生活環境が大きく異なる集団の脳・心血管疾患発症確率の分布は同様の傾向を示し、健常者に限れば脳・心血管疾患発症リスクの地域差は大きくない可能性が示唆された。今後は服薬率や既往歴も含めた総合的な地域リスクの評価が必要である。一方、日本人の循環器病死亡の大きな一角を示す心不全については、予防可能かどうかという視点で危険因子の検証が必要である。

## 文献

1. Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, et al. Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita

Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan. *J Atheroscler Thromb*; 27: 1160-1175, 2020.

2. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, 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* 21: 784-98, 2014.
3. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 25: 846-984, 2018.
4. Nakamura Y, Turin TC, Rumana N, et al. Risk factors for heart failure and coronary heart disease mortality over 24-year follow-up period in Japan: NIPPON DATA80. *CVD Prevention and Control*; 5, 97–103, 2010.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 岡村智教. 脳卒中・循環器病対策基本法による循環器病予防のこれから. 第56回日本循環器病予防学会学術集会, 2020年 (WEB開催).

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし