

令和2年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業総括研究報告書

1. 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発及び臨床応用のための研究（20FA1002）：2020年度総括報告

研究代表者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授
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
研究分担者 三浦 克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学 教授

研究要旨

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子は個人の循環器疾患の発症に影響を与えるが、ベースライン時の測定値による発症リスク等の予測能や、リスク因子の経時的変動の影響や予測可能な年数など、現時点で結論がでてない課題も多い。今回、わが国の循環器疫学を中心とするコホートの統合研究であるEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)により、循環器疾患の生涯にわたるリスクについて、危険因子の変動や予測可能期間の影響を検討するとともに、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とし研究班をスタートさせた。初年度である本年は、(1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価、(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析、(3) 複数回測定された危険因子（経時曝露）を用いたデータ解析法の整理、(4) リスク評価モデルに関連した統合研究、(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査、の5つのテーマについて実施した。

その結果、(1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別ハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙では、期間別に大きな違いがみられた。またリスク予測モデルの長期的予測能の検討で時間依存性 ROC を用いた解析の結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、期間の長短によらずほぼ良好な AUC の値が観察された。(2)の個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析では、メタアナリシスの手法によるデータ統合の実施可能性について検討され、血圧、脂質、糖尿病、BMI の4つのグループの解析計画が立案された。また各々の計画に即したデータ解析が各コホートで実施され、中央事務局による解析結果の統合が進められた。(3) 複数回測定された危険因子（経時曝露）を用いたデータ解析法の整理では、最新の文献をもとに複数回測定された危険因子のデータ解析法のレビューを行い、生物統計学的方法論導入にむけての整理を実施した。(4) リスク評価モデルに関連した統合研究では、生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発で必要となる種々のテーマに関し、統合データベースを解析し、研究成果をまとめた。生涯リスクについて3テーマ(慢性腎臓病、糖尿病と高血圧、統合リスク因子)と、個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発について成果発信された。(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査は、コロナ禍ではあったものの各コホートの多大な努力と創意工夫により本年も実施され、個々のコホート研究から数多くの論文が公表され、統合研究・個別研究で総計78本の論文が学術雑誌に掲載された。

研究組織

(研究代表者)

村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 教授

(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

二宮 利治 九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学 教授

大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 主任教授

磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 教授

玉腰 暁子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学講座 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター センター長

三浦 克之 滋賀医科大学医学部社会医学講 教授

大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 教授

櫻井 勝 金沢医科大学医学部衛生学 准教授

山田美智子 (公財)放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員

坂田 清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

木山 昌彦 (公財)大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター 副所長

石川 鎮清 自治医科大学医学部医学教育センター 教授

八谷 寛 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康情報学 教授

A. 研究目的

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などのリスク因子は個人の循環器疾患の発症に影響を与えるが、ベースライン時の測定値による発症リスク等の予測については、リスク因子の経時的変動の影響や予測可能な年数など、現時点で不明な点も多く、個人データによる統合研究(Individual Participants Data Meta-analysis)での検討例などあるものの結論はでていない。わが国の循環器疾患の危険因子については、これまでのコホート研究の成果を経て、厚生労働科学研究として開始された統合研究である EPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)によりその影響が明らかになり、個人および集団の将来的な循環器疾患のリスク評価が可能となった。本研究ではこれを発展させて、循環器疾患の生涯にわたるリスクについて、危

険因子の変動や予測可能期間に着目し、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とする。

上記の循環器疾患発症リスクの予測可能期間については、各コホート研究の統合データを元にして、個々の危険因子のもつリスク予測能について統計的に最適な予測期間の長さとして最適な範囲を疾患別に検討する。また複数年の危険因子の変動については、経年的に曝露要因として危険因子の調査を行っているコホートから、複数年の曝露要因情報を収集する。それに基づき単年のデータと複数年のデータの発症予測能の比較を行い、さらに複数年データの発症予測能からみた最適な取り扱い手法を明らかにする。最終的に現状の単年度データに基づいた発症予測ではなく、複数年のデータに基づく、最適な予測時期を考慮した集団全体(保険者や市町村)の循環器疾患等の発症・

死亡者数の将来予測ツールを開発する。

本研究はアジア・太平洋地域における最大規模の循環器コホートデータベースを用い実施される。個人の特定健診情報をマイナーポータルで閲覧できる体制が整備されつつあるが、その情報を循環器疾患の予防のために活用するためには、経年的な危険因子の推移や変動を取り入れてリスク評価が必須である。またそのエビデンスは日本人集団の疫学研究に基づく必要がある。本研究は健康情報の活用において貴重なエビデンスを構築可能である。

B. 研究方法

本研究は、質の高いコホート研究を長期間運営する国内多数の研究者参画のもと、1. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発、2. 集団のリスク因子のもつ長期予測能をふまえた、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスク評価ツール開発、3. 今後の健康づくり運動(第三次健康日本21)の目標設定や評価指標の開発の3つを実施するものである。

そのため研究期間内に、1. 先行する厚生労働科学研究から継承した既存データの個別解析(300万人年)の実施と各コホートにおける経時データの照会・収集、2. 個人のリスク因子変動を考慮した、循環器疾患等の発症危険度を予測するリスクエンジン開発、3. 集団のリスク因子のもつ長期予測能をふまえたリスク評価ツールの開発、を順次行っていく。

本研究グループには先行研究から継承したコホート研究の個人データメタアナリシス(Individual Participants Data Meta-analysis)のデータベースが存在し、20万人の対象者、15年追跡(350万人年)を誇るデータベースとなっている。本データベースをもとに、研究代表者である村上は研究全体を統括し、

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツール開発を担当する。岡村は公衆衛生施策(健康日本21)および診療ガイドラインなどの臨床応用を担当する。データベースの管理は三浦が滋賀医科大学にて行う。岡村、二宮、磯、大久保、玉腰、辻、大西、櫻井、山田、宮本、坂田、木山、石川、八谷はそれぞれのコホートの追跡期間の延長と専門領域の危険因子等の意義についての検討を行った。また各分担研究者に対してはリスク因子の経時的変動の影響検討のためのコホートデータの照会を行う。NDBとの連携については、中山(京都大学NDBオンサイトセンター)と三浦(「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」委員)が担当した。

本研究は以下に示す年次計画に沿って進められている。

令和2年度

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するためにEPOCH-JAPANデータベースを用い、追跡年を区切ったデータ(追跡期間:5,10,15,20年に打ち切り)を作成・解析する。解析の際、各コホートの開始年、地域等を考慮するとともに、相対リスクのほか絶対リスクについても検討を加える。リスク因子の経時的変動の影響をみるためのコホートデータを分担研究者から収集し、経時データのデータベース作成を進める。疫学研究の実施困難が予想される事態が、統合研究および地域コホート研究の運営に与える影響と課題についても検討する。

令和3年度

前年度に作成した経時データベースを使用し、複数年のリスク因子の経時的変動の影響を検討するデータ解析を実施する。ベースライン測定値のみの統計モデルと、経時的変動を加えた統計モデルを比較し、経時的変動の循環器疾患への影響を検討する。

また変動の影響を加味したリスク因子の集団全体の疾患負荷の長期予測可能なリスク評価ツールを開発する。

令和4年度

前年度に作成した、集団のリスク因子のもつ長期予測能に関するリスク評価ツールを用い、集団全体（保険者や市町村）の循環器疾患等の発症・死亡者数の将来予測ツールを開発する。またこのツールを用い、集団レベルのリスク因子情報の利活用による、地域における中長期的予測（10年以上）の可能性について検討する。

C. 研究結果

(1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価

1.集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討と、2.集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討の2つのテーマについて実施した。

1の解析対象者は、1990-95年にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの 50,709 人(男性 21,191 人、女性 29,518 人)である。この解析対象者に対し、男女別にコホート調整 Cox 回帰を実行しハザード比を算出した。回帰モデルに投入した項目は、前回研究班の集団における循環器疾患の10年予測リスクモデルで使用した5項目とした:年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病。今回、追跡期間別のハザード比を検討するにあたり、期間区分を0-5年未満、5-10年未満、10-15年未満、15-20年未満、20-25年未満の5区分とした。この区分に基づき、区分別に各項目のハザード比が算出・比較した。この比較を通じて、期間区分別のリスク予想能を検討した。対象としたエンドポイントは全循環器疾患死亡(CVD)とした。解析の結果、期間を区分したもとでのハザード比の変動(最大-最小)は、年齢(男性:1.027-1.120、女

性:1.041-1.140)、収縮期血圧(男性:1.029-1.121、女性:1.056-1.154)、血清総コレステロール(男性:0.974-1.025、女性:0.989-1.024)は、期間を区分したもとでのハザード比の変動は小さい一方で、禁煙(男性:0.607-1.101、女性:0.618-1.610)、現在喫煙(男性:0.744-1.242、女性:0.881-1.564)、糖尿病(男性:1.091-2.308、女性:0.996-1.639)では、その変動が大きいことが示された。

2の解析対象者は、1990年にベースライン調査を実施した EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースの 21,863 人(男性 9,030 人、女性 12,833 人)である。今回の検討では、前回研究班で開発した、集団の絶対リスク推定のためのリスク予測モデルの長期予測能を検討した。このリスク予測モデルでは年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病の5つの危険因子が投入されており、コホートは調整因子として使用されている。このリスク予測モデルにおける長期予測能を検討するにあたって、時間依存性ROC(time-dependent ROC)という方法を用いた。この方法は、イベント発生ごとに実測値と予測値を求め、イベント発生時点のROC曲線とその下部面積(Area under the curve;以下 AUC)を計算するものである。この各時間の AUC と 95%信頼区間を時間軸に対しプロットすることで、長期にわたるモデル予測能の推移を検討した。解析の結果、A)心血管疾患死亡では追跡開始直後の予測能(AUC)は低かったものの、2年以降は約 0.85 で安定し(最大値:男性 0.904(15.4年)、女性 0.915(14.2年))、その傾向は男女で変わらなかった。B)脳卒中死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、2年以降は 0.85-0.9 で安定し(2年以降の最大値:男性 0.921(15.5年)、女性 0.913(2.74年))、その傾向は男女で変わらなかった。C)脳梗塞死亡では、男性では期間中上下に変動するものの AUC は 0.95 前後の

値をとり(最大値：0.973)、女性では5年以降、0.9-0.95で安定した(5年以降の最大値：女性0.958(18.1年))。D)脳出血死亡では、男性ではA), B), C)と異なりAUCが0.8前後の値をとる一方(最大値：0.877(2.32年))、女性では0.95前後の高い値を示した(最大値:0.969(8.63年))。D)心臓疾患死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、5年以降は0.85-0.9で安定した(5年以降の最大値：男性0.914(17.3年)、女性0.932(13.9年))。総じてみると、今回検討した集団を対象としたリスク予測モデルでは、AUCでみた長期的な予測能は良好であるという結果であった。

(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

1.経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定と、2.個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析の2つのテーマについて実施した。

1.経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討については、各分担研究者を対象に、経時的なリスク因子のコホート内での保有状況、保有する経時データに関する詳細について、アンケート調査を実施した。また各分担研究者に、研究テーマ(リスク因子)の希望を聴取し、血圧、脂質、糖尿病、BMIの4つのグループを構成し、各グループ内で論点整理と解析計画の立案をおこなった。なおコロナ禍であることに配慮して、Zoomおよび電子メールにて実施した。

2.個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析については、上記1.で構成した各4グループで、研究計画に基づきデータ解析を実施した。解析コホートとして、各分担研究者が所属するグループ内のテーマに対し、データ解析を実施することとした。データ解析を実施する際、使用する

統計手法の解説およびデータ整備・解析プログラムについて、ミーティング(2020年10月22日、23日、28日)およびe-mailによるサポートを事務局により実施した。各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法を用い、中央事務局が統合した。

これらの結果、経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案が、血圧、脂質、糖尿病、BMIグループ別に策定された。また個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析では、血圧、脂質、糖尿病の3グループで、男女別、疾患死亡別(CVD,脳卒中全体、脳梗塞、脳出血、CHD)の10種類のフォレストプロットが作成され、各テーマに基づく統合ハザード比が推定された。

(3) 複数回測定された危険因子(経時曝露)を用いたデータ解析法の整理

「(2)個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析」を実施する際の、生物統計学的な理論背景を整理する目的で、経時曝露をアウトカムモデルで用いる際に想起される種々な作業仮説を取り上げ解説するとともに、対象集団と追跡期間、調整因子の取り扱いについて、経時曝露として血圧に関する文献を通じて整理、考察を行った。

その結果、経時曝露のモデル化として以下の7つがあることがわかった：(1)不変の特性値が存在すると考える、(2)変動全てに着目する、(3)変動の特徴量を抽出する、(4)効果の蓄積を仮定する、(5)短期的な影響のみに着目する、(6)バラツキの幅に着目する、(7)変化をグループ化する。モデル化にともなって、対象集団の設定、交絡調整については研究の特性に応じて異なっていたが、経時曝露の活用においては精緻な仮説であるほど、経時曝露のモデル化や対象集団の設定が具体化しやすい傾向があった。

結論として、経時曝露を用いる疫学研究ではデザイン上の論点が幅広く存在すること、作業仮説の明確化により、経時曝露に対するモデルや解析対象集団の設定が具体化されることが示された。

(4) リスク評価モデルに関連した統合データ解析

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発で必要となる種々のテーマに関し、統合データベースを解析し、研究成果をまとめている。本年度は、生涯リスクについて3テーマ(慢性腎臓病、糖尿病と高血圧、統合リスク因子)と、個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発について、研究成果がまとめられた。

(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査

本年度も個々のコホートにおいて追跡期間の延長を行い、新規コホートについては追跡調査の支援を行った。個々のコホート研究から数多くの論文が公表されており、今年度は統合研究と個別研究を含めると合計78本の論文が学術雑誌に公表された。

D. 考察

本年度は3年の研究計画の初年度であり、コロナ禍の中ではあったが、ほぼ当初の目標は達成できた。本年度の検討をふまえ、次年度以降の研究班を進めていくことになる。

本年度の検討では、EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性の評価を2つの側面に注目して行い、第一の検討では年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別のハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙などの有無では、期間別に大きな違いがみられた。この中で糖尿病、喫煙の期間別ハザード比を分析す

ると、ベースライン測定から期間が遠ざかるに従い、喫煙のハザード比が低減する一方、糖尿病では逆にハザード比の上昇傾向がみられていた。この傾向は禁煙の効果を示した研究と似通った傾向を示しており、糖尿病については糖尿病罹病期間と循環器疾患死亡との関連のアナロジーから考えても納得がいく結果といえる。第二の検討である、リスク予測モデルの長期的予測能の検討であるが、今回は時間依存性 ROC という手法を用いて、男女別・疾患別に検討を行った。その結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、ほぼ良好な AUC の値が期間の長短によらず観察された。この結果をふまえ今後、外部検証データによる、外部妥当性の検証ならびに予測能評価を進めていく予定である。

経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響については、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用いて、メタアナリシスの手法によるデータ統合の実施可能性について検討した。この検討では4つのグループに分かれ、各々の解析計画が立案された。また各々の計画に即したデータ解析が各コホートで実施され、中央事務局による解析結果の統合が進められた。2020年度は新型コロナウイルス感染症流行の只中にあり、研究計画の立案等の議論は対面の形で進めることが難しかった。その状況を打開するため、各分担研究者の多大な協力のもと、Zoom による遠隔会議、メールによる活発な議論などにより短期間で解析計画を立案することができた。今度は、実際のデータ解析やデータ統合結果を確認し、フィードバックをかけることで、さらなる解析計画の精緻化が期待される。

リスク評価モデルに関連した統合データ解析では、生涯リスクについて3テーマ(慢性腎臓病、糖尿病と高血圧、統合リスク因子)と、個人の10年以内の循環器疾患の予

測リスクの開発が実施された。生涯リスクの算出は EPOCH-JAPAN グループが近年取り組んできたテーマであり、リスク評価モデルの構築の基本情報として有用である。今回、CKD のステージ上昇にともない CVD 死亡の生涯リスクが高くなることが示された。これは末期腎不全に至ることを予防するために、若年時からの生活習慣改善や早期治療が必要な動機付けの基本資料となる。また糖尿病と高血圧の合併では生涯リスクは index age が若いほど高くなることが示唆された。これは若年者の生活習慣改善の動機付けにつながる。CVD 発症のリスク因子である高血圧、糖尿病、脂質、喫煙のリスク集積については、Index age が 35 歳時点において “ ≥ 2 Major risk factors” の層が “All risk factors optimal” に比べ男性において 3 倍程度、女性においては 2 倍程度生涯リスクが高くなる傾向が認められた。これも若年者の生活習慣改善の動機付けとして有用な資料となる。このように生涯リスクは一般に幅広く理解しやすい健康指標であることから、健康日本 21 をはじめとした国・地方自治体の健康施策に対する基盤情報を提供することができたと考えられる。

E. 結論

高血圧や脂質異常症、喫煙、糖尿病などの循環器疾患危険因子の経時的変動の影響や予測可能な年数などを検討し、循環器疾患の生涯にわたるリスクへの影響を定量化と、より精緻な予測可能なツールを開発することを目的とし研究が、わが国を代表する循環器疫学を中心とするコホート研究の統合研究 EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan) により開始された。本年は (1) 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価、(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解

析、(3) 複数回測定された危険因子 (経時曝露) を用いたデータ解析法の整理、(4) リスク評価モデルに関連した統合研究、(5) 個々のコホートの追跡期間延長と新規コホートの追跡調査、の 5 つが実施、個々の成果発信がなされた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため、統合解析研究で今年度中に、EPOCH JAPAN 研究として公表された論文のみ示した。個別研究は研究分担者の報告に記載している。また全体の業績は報告巻末にリストとしてまとめた。学会発表は研究代表者が発表したものだけ示す。

(発表論文)

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka-Mizuno S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. Epub ahead of print. PMID: 32269207.
2. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group.

Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res.* 2020 Jul 3. doi: 10.1038/s41440-020-0502-5. Epub ahead of print. PMID: 32620896.

3. Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Oct 10. doi: 10.5551/jat.58958. (Online ahead of print).

(学会発表)

多数のため研究代表者が登壇したシンポジウム等のみ示した。

1. 村上義孝. 動脈硬化のリスク軽減は健康寿命の延伸に貢献したか? 動脈硬化危険因子の平均寿命・健康寿命への影響. 第 52 回日本動脈硬化学会学術総会、Web 開催、2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

令和2年度厚生労働省科学研究費補助金
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

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの
開発及び臨床応用のための研究 (20FA0201)

2. 集団健診情報による各リスク因子の長期的な予測能の妥当性評価

研究代表者	村上義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	教授
研究分担者	門田文	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	准教授
研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	教授
研究分担者	大庭真梨	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	助教
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室	教授

研究要旨

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN循環器死亡データベースを用い、追跡年を期間別に区切ったデータを作成し、解析した。また集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で、時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristics)法を用い、その予測能を検討した。その結果、1) 各リスク因子における期間別ハザード比の特徴が示された、2) リスク予測モデルの長期的な予測能が性・疾患別に示された。

A. 研究目的

ベースライン測定値のもつリスク予測能を評価するために、EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、追跡年を期間別に区切ったデータを作成し、解析する。また集団のリスク因子によるリスク予測モデルのもつ長期的な予測能を検討する目的で、時間依存性ROC(Receiver Operating Characteristics)法を用い、その予測能を検討する。

B. 研究方法

(1) 集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討

解析対象者は、1990-95年にベースライン調査を実施したEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースの50,709人(男性21,191人、女性29,518人)である。この解析対象者に対し、男女別にコホート調整Cox回帰を実行しハザード比を算出した。回帰モデ

ルに投入した項目は、前回研究班の集団における循環器疾患の10年予測リスクモデルで使用した5項目とした：年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病。今回、追跡期間別のハザード比を検討するにあたり、期間区分を0-5年未満、5-10年未満、10-15年未満、15-20年未満、20-25年未満の5区分とした。この区分に基づき、区分別に各項目のハザード比が算出・比較した。この比較を通じて、期間区分別のリスク予想能を検討した。対象としたエンドポイントは全循環器疾患死亡(CVD)とした。

(2) 集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討

解析対象者は、1990年にベースライン調査を実施したEPOCH-JAPAN循環器死亡データベースの21,863人(男性9,030人、女性12,833人)である。今回の検討では、前回研究班で開発した、集団の絶対リスク推

定のためのリスク予測モデルの長期予測能を検討した。このリスク予測モデルでは年齢、収縮期血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病の5つの危険因子が投入されており、コホートは調整因子として使用されている。このリスク予測モデルにおける長期予測能を検討するにあたって、時間依存性ROC(time-dependent ROC)という方法を用いた。この方法は、イベント発生ごとに実測値と予測値を求め、イベント発生時点のROC曲線とその下部面積(Area under the curve;以下AUC)を計算するものである。この各時間のAUCと95%信頼区間を時間軸に対しプロットすることで、長期にわたるモデル予測能の推移を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では匿名化されたデータを用いるため、個人情報保護に関する問題は生じない。「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。また全体の研究計画については慶應義塾大学、東邦大学、データ管理についてはデータ管理機関である滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 集団健診情報による各リスク因子の期間別ハザード比の検討

図2-1、図2-2に心血管疾患死亡における追跡期間の区分別のハザード比を示した。その結果、期間を区分したもとのハザード比の変動(最大-最小)は、年齢(男性:1.027-1.120、女性:1.041-1.140)、収縮期血圧(男性:1.029-1.121、女性:1.056-1.154)、血清総コレステロール(男性:0.974-1.025、女性:0.989-1.024)は、期間を区分したもとのハザード比の変動は小さい一方で、禁煙(男性:0.607-1.101、女性:0.618-1.610)、現在喫煙(男性:

0.744-1.242、女性:0.881-1.564)、糖尿病(男性:1.091-2.308、女性:0.996-1.639)では、その変動が大きいことが示された。

(2) 集団健診情報によるリスク予測モデルの長期的な予測能の検討

図2-3にリスク予測モデルにおける追跡期間とAUCによる予測能を疾患別、男女別に示した。A)心血管疾患死亡では追跡開始直後の予測能(AUC)は低かったものの、2年以降は約0.85で安定し(最大値:男性0.904(15.4年)、女性0.915(14.2年))、その傾向は男女で変わらなかった。B)脳卒中死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、2年以降は0.85-0.9で安定し(2年以降の最大値:男性0.921(15.5年)、女性0.913(2.74年))、その傾向は男女で変わらなかった。C)脳梗塞死亡では、男性では期間中上下に変動するもののAUCは0.95前後の値をとり(最大値:0.973)、女性では5年以降、0.9-0.95で安定した(5年以降の最大値:女性0.958(18.1年))。

D)脳出血死亡では、男性ではA)、B)、C)と異なりAUCが0.8前後の値をとる一方(最大値:0.877(2.32年))、女性では0.95前後の高い値を示した(最大値:0.969(8.63年))。D)心臓疾患死亡では、追跡開始直後は予測能(AUC)が安定しないものの、5年以降は0.85-0.9で安定した(5年以降の最大値:男性0.914(17.3年)、女性0.932(13.9年))。

総じてみると、今回検討した集団を対象としたリスク予測モデルでは、AUCでみた長期的な予測能は良好であるという結果であった。

D. 考察

今回、EPOCH-JAPAN循環器データベースを用いた死亡予測モデルの妥当性の評価を2つの側面に注目して行った。その結果、第一の検討である、各リスク因子の期間別ハ

ザード比の比較では、年齢、血圧、血清総コレステロールでは期間別のハザード比に違いがみられない一方、糖尿病、喫煙などの有無では、期間別に大きな違いがみられた。この糖尿病、喫煙の期間別ハザード比を分析すると、ベースライン測定から期間が遠ざかるに従い、喫煙のハザード比が低減する一方、糖尿病では逆にハザード比の上昇傾向がみられていた。この傾向は禁煙の効果を示した研究と似通った傾向を示しており、糖尿病については糖尿病罹病期間と循環器疾患死亡との関連のアナロジーから考えても納得がいく結果といえる。統計的にみると、今回の解析では年齢・血圧等は連続量として取り扱ったのに対し、糖尿病、喫煙状況は二値変数として解析しており、この変数の取り扱いの違いがハザード比に現れたのかも知れない。疫学と統計学、双方の解釈を統合した検討が今後必要と思われる。

第二の検討である、リスク予測モデルの長期的予測能の検討であるが、今回は時間依存性 ROC という手法を用いて、男女別・疾患別に検討を行った。その結果、男女によらずどの疾患カテゴリにおいても、ほぼ良好な AUC の値が期間の長短によらず観察された。今回の検討はモデルを構築したデータベースと、その検証に使用したデータベースが同一（内部検証）であるため、比較的 AUC の値が大きくなったと思われる。今後、外部検証データによる、外部妥当性の検証ならびに予測能評価が必要になると思わ

れる。

E. 結論

EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースを用い、各リスク因子の期間別ハザード比の検討と、リスク予測モデルの長期的な予測能の検討を実施した。その結果、1) 各リスク因子における期間別ハザード比の特徴が示された、2) リスク予測モデルの長期的な予測能が性・疾患別に示された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 2-1 心血管疾患死亡における追跡期間別のハザード比（男性）

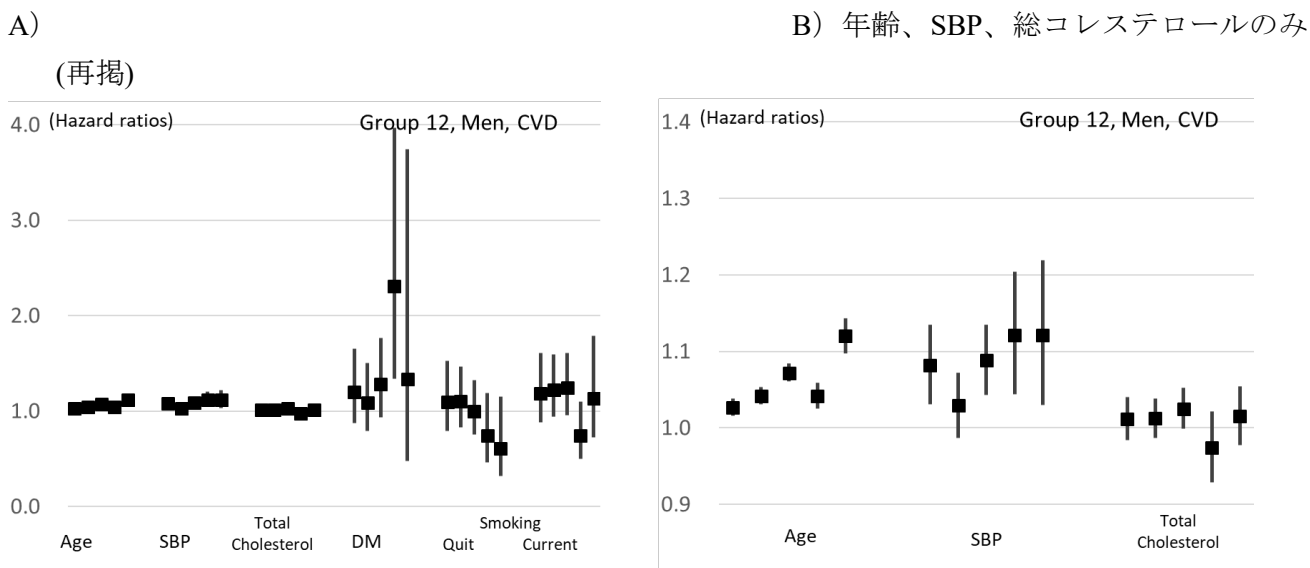
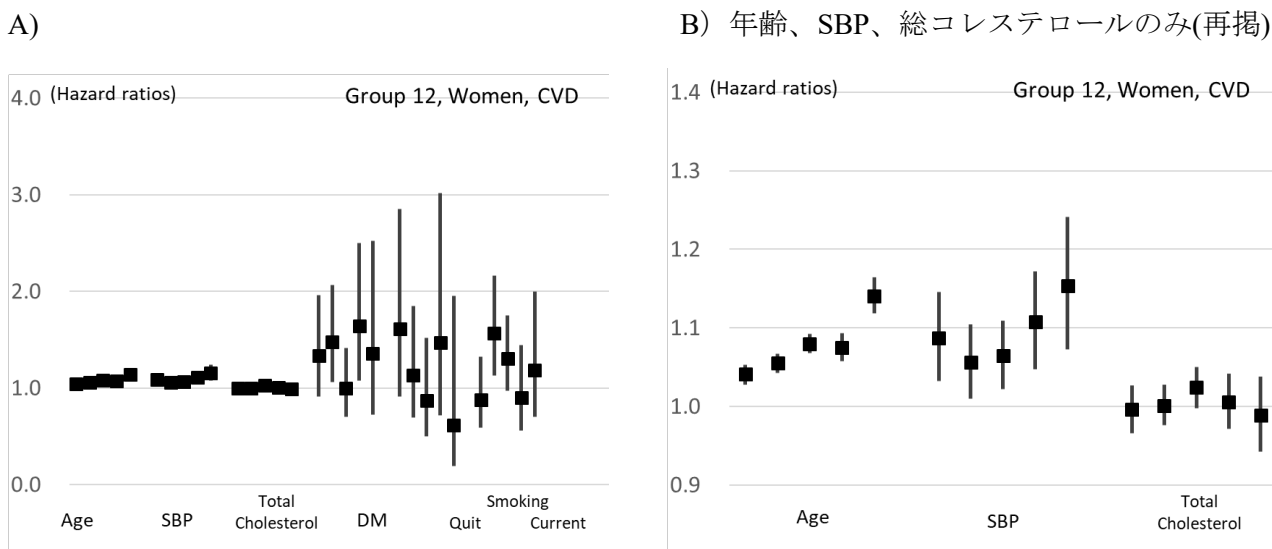


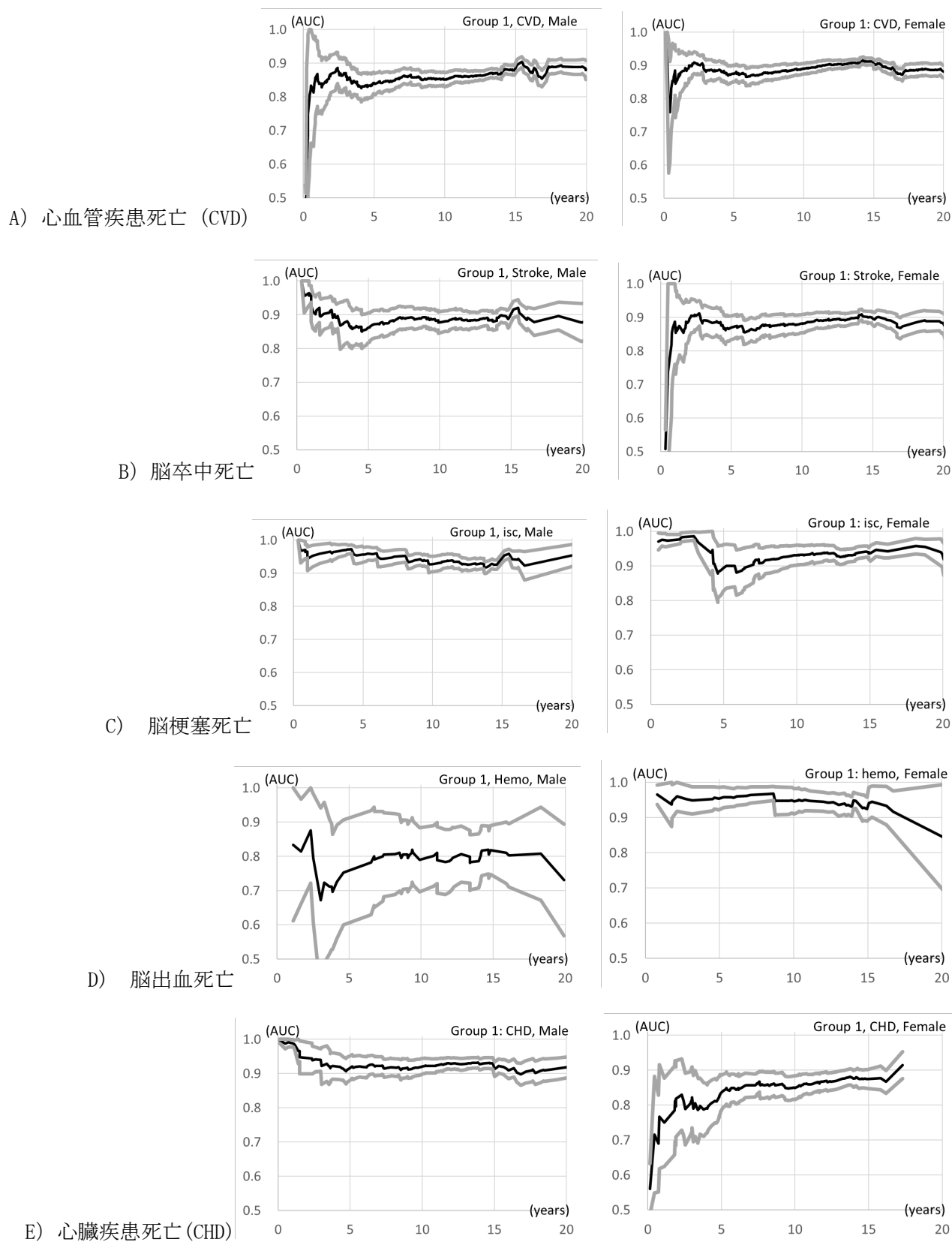
図 2-2 心血管疾患死亡における追跡期間別のハザード比(女性)



図中の英文字の項目内容は Cox 回帰モデルに投入された項目である。下記に項目名と内容を示す。
 Age:年齢、SBP:収縮期血圧、Total Cholesterol : 総コレステロール、DM : 糖尿病の有無、Smoking Quit;
 禁煙、Current; 現在喫煙

図中のハザード比と 95%信頼区間は上記項目のものであり、5つの追跡期間のハザード比が以下の
 順で示されている (0年以上5年未満、5年以上10年未満、10年以上15年未満、15年以上20年未
 満、20年以上25年未満)

図 2-3 時間依存性 ROC による、予測モデルにおける追跡期間とモデル予測能との関連



厚生労働省科学研究費補助金

(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

3. 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

研究代表者	村上義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	教授
研究分担者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座	教授
研究分担者	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	教授
研究分担者	坂田清美	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座	教授
研究分担者	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター	教授
研究分担者	中山健夫	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野	教授
研究分担者	入江ふじこ	茨城県つくば保健所	所長
研究分担者	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座	准教授
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室	教授
研究分担者	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野	教授
研究分担者	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学	教授
研究分担者	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
研究分担者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学	准教授
研究分担者	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部	部長
研究分担者	八谷 寛	藤田医科大学医学部公衆衛生学	教授
研究分担者	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室	教授
研究分担者	宮本恵宏	国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター	センター長
研究分担者	辻一郎	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野	教授
研究分担者	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター	部長
研究協力者	大庭真梨	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	助教
研究協力者	鈴木智子	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	

研究要旨

経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響を検討するために、本年は分担研究者の希望によるグループ分け、各グループでの研究テーマの立案、およびデータ統合へ向けた実施可能性に関する検討を進めた。コロナ禍の中、Zoomによる遠隔会議、メールによる討議等などにより4つの解析計画を立案した。またその中の3テーマについて、各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法により統合した。その結果、血圧グループでは収縮期血圧・拡張期血圧の5年間平均値および標準偏差の影響検討が、糖尿病グループでは5年間のHbA1c平均値の結果と単年度のみの比較検討が、脂質グループでは血清コレステロールの5年間平均値および標準偏差の影響検討が可能となった。

A. 研究目的

経時的リスク因子が、循環器疾患の発生

に如何なる影響を与えるか、については定

説がなく、現在欧米を中心に精力的な報告

がなされている状況である。今回、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用い、メタアナリシスの手法を用いて、経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響について検討することにした。初年度の本年は、分担研究者の希望によるグループ分けの実施と、各グループでの研究テーマの立案、およびデータ統合へ向けた実施可能性に関する検討を進めたので報告する。

B. 研究方法

「A. 研究目的」で示したテーマを進めるにあたり、分担研究者を検討するリスク因子の種類によりグループ化し、各グループの研究テーマの論点整理と解析計画の立案を実施した。この解析計画に基づいて、各コホートにおいて解析を実施し、結果を集積・統合することで、統合解析の実施可能性について検討した。以下にその方法を具体的に記す。

(1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

各分担研究者を対象に、経時的なリスク因子をコホートで保有するか否かに関するアンケートを2020年6月に実施した。また保有する経時データに関する詳細を調査するアンケート調査を2020年9月に実施・集計した。研究テーマ（リスク因子）の希望について2020年9月に聴取し、4つのグループを作成した。グループ内討議については、各テーマにおける論点整理と解析計画の立案についてコロナ禍であることに配慮して、Zoom および電子メールにて実施した。その結果、以下の4つのグループが構成された（敬称略）：**血圧グループ**（大久保、三浦、坂田、石川、中山、入江、西連地）、**脂質グループ**（岡村、二宮、磯）、**糖尿病グループ**（大西、櫻井、山田、八谷）、**BMIグループ**（玉腰、宮

本、辻、木山）。

(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

上記(1)で構成した4グループごとに、研究計画に基づきデータ解析を実施した。解析コホートとして、各分担研究者が所属するグループ内のテーマに対し、データ解析を実施することとした。データ解析を実施する際、使用する統計手法の解説およびデータ整備・解析プログラムについて、ミーティング（2020年10月22日、23日、28日）およびe-mailによるサポートを事務局により実施した。各コホートから提出された解析結果をメタアナリシスの手法を用い、中央事務局が統合した。

（倫理面への配慮）

本研究ではデータを用いないため、個人情報保護に関連する問題は生じない。「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。またEPOCH-JAPAN 全体の研究計画については慶應義塾大学、本計画の解析については東邦大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画案の策定

グループ構成後、各グループでZoom（延べ回数：8回）・メール（総計：184通）を利用した会議を実施し、各リスク因子の経時的測定と循環器疾患発症との関連に関し、論点整理と解析計画の議論を行った。その結果、血圧、脂質、糖尿病、BMIグループ別に4種類の解析計画を作成した（付録1）。

(2) 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析

図 1-1-1 (男性) と図 1-1-2 (女性) に収縮期血圧の期間内平均・標準偏差と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。6 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 10mmHg 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.25(1.18-1.31)、女性 1.21(1.10-1.34)、脳卒中全体で男性 1.26(1.18-1.35)、女性 1.24(1.16-1.33)、脳梗塞で男性 1.28(1.17-1.40)、女性 1.25(1.13-1.38)、脳出血で男性 1.27(1.12-1.45)、女性 1.42(1.21-1.66)、心臓疾患で男性 1.23(1.13-1.34)、女性 1.21(1.15-1.28)であった。図 1-1-3 (男性) と図 1-1-4 (女性) に 5 年の期間内の標準偏差が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 1mmHg 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.01(1.00-1.02)、女性 1.01(1.00-1.02)、脳卒中全体で男性 1.02(1.00-1.04)、女性 1.01(0.99-1.02)、脳梗塞で男性 1.03(1.00-1.05)、女性 1.01(0.99-1.03)、脳出血で男性 1.01(0.97-1.05)、女性 1.01(0.97-1.05)、心臓疾患で男性 1.01(0.99-1.03)、女性 1.01(0.99-1.03)であった。

図 1-2-1 (男性) と図 1-2-2 (女性) に拡張期血圧の期間内平均・標準偏差と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。3 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 10mmHG 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.30(1.20-1.40)、女性 1.30(1.20-1.41)、脳卒中全体で男性 1.30(1.17-1.44)、女性 1.32(1.17-1.48)、脳梗塞で男性 1.24(1.08-1.43)、女性 1.44(1.18-1.74)、脳出血で男性 1.60(1.32-1.93)、女性 1.68(1.29-2.20)、心臓疾患で男性 1.39(1.22-1.59)、女性 1.21(1.02-1.44)であった。図 1-2-3 (男性) と図 1-2-4 (女性) に 5 年の期間内の標準偏差が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(血圧 1mmHg 上昇あたり)は、心血管疾患で男性

1.02(1.00-1.05)、女性 1.02(1.00-1.04)、脳卒中全体で男性 1.04(1.01-1.07)、女性 1.04(1.01-1.06)、脳梗塞で男性 1.03(1.00-1.07)、女性 1.00(0.95-1.06)、脳出血で男性 1.05(0.99-1.11)、女性 1.03(0.99-1.07)、心臓疾患で男性 1.01(0.97-1.04)、女性 1.02(0.98-1.05)であった。

図 1-3 に HbA1c の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。3 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(HbA1c 1% 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.27(1.12-1.45)、女性 1.11(0.95-1.30)、脳卒中全体で男性 1.30(1.07-1.57)、女性 1.24(1.02-1.50)、脳梗塞で男性 1.43(1.13-1.82)、女性 1.37(1.01-1.86)、脳出血で男性 0.85(0.55-1.32)、女性 1.21(0.79-1.85)、心臓疾患で男性 1.41(1.18-1.69)、女性 1.10(0.77-1.58)であった。

図 1-4 に糖尿病治療なしに限定した HbA1c の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。3 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(HbA1c 1% 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.32(1.11-1.57)、女性 1.02(0.79-1.32)、脳卒中全体で男性 1.31(1.01-1.69)、女性 1.33(0.99-1.78)、脳梗塞で男性 1.46(1.10-1.92)、女性 1.63(1.07-2.49)、脳出血で男性 1.05(0.64-1.71)、女性 1.44(0.77-2.71)、心臓疾患で男性 1.44(1.05-1.98)、女性 0.67(0.31-1.42)であった。

図 1-5 に血清総コレステロールの期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。2 コホートのハザード比を統合した結果、5 年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(1 mg/dl 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.02(0.97-1.07)、女性 0.95(0.92-0.99)、脳卒中全体で男性 1.04(0.97-1.11)、女性 0.93(0.88-0.98)、脳梗塞で男性 1.01(0.93-1.09)、女性

0.91(0.85-0.97)、脳出血で男性 1.11(0.96-1.30)、女性 0.92(0.82-1.03)、心臓疾患で男性 1.00(0.93-1.08)、女性 1.00(0.94-1.08)であった。

図 1-6 に BMI の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連を男女別に示した。5年の期間内平均が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響を示すハザード比(1kg/m² 上昇あたり)は、心血管疾患で男性 1.09(1.03-1.16)、女性 1.02(0.97-1.08)、脳卒中全体で男性 1.08(1.01-1.16)、女性 1.00(0.94-1.07)、脳梗塞で男性 0.98(0.84-1.14)、女性 1.10(1.00-1.21)、脳出血で男性 1.11(1.03-1.20)、女性 0.94(0.87-1.02)、心臓疾患で男性 1.11(0.97-1.28)、女性 1.11(0.98-1.25)であった。

D. 考察

今回、経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN 参加のコホート研究データを用いて、メタアナリシスの手法によるデータ統合の実施可能性について検討した。この検討では4つのグループに分かれ、各々の解析計画が立案された。また各々の計画に即したデータ解析が各コホートで実施され、中央事務局による解析結果の統合が進められた。2020年度は新型コロナウイルス感染症流行の只中にあり、研究計画の立案等の議論は対面の形で進めることが難しかった。その状況を打開するため、各分担研究者の多大な協力のもと、Zoom による遠隔会議、メールによる活発な議論などにより短期間で解析計画を立案することができた。今度は、実際のデータ解析やデータ統合結果を確認し、フィードバックをかけることで、さらなる解析計画の精緻化が期待される。

今回、経時データを保有する分担研究者のコホートデータに対し、経時曝露に焦点をあてた解析を実施した。限られた時間の中でその結果を集積・統合することで、統合解析の実施可能性について検討した。その

結果、SBP 平均値のリスク上昇の傾向として、CVD、脳卒中全体ではコホート間でほぼ同質の傾向があった一方、脳梗塞、脳出血では一部のコホートで異質性がみられた。また女性ではイベント数少の影響で、一部のコホートで精度が低い傾向がみられた。血清総コレステロールでは、コホート数が2つと少ないものの、両コホート間で傾向の違いがみられた。今回は解析に用いるエンドポイントについて死亡・発症を問わず解析を進めたが、今後特に血清総コレステロールについては、エンドポイント種別に分けて、ハザード比を統合する必要があると思われる。糖尿病については男性ではCVDでコホート間でほぼ同質の傾向がある一方、脳卒中全体、CHDでコホート間の異質性がみられた。女性では一部コホートでイベント少のため、ハザード比が大きい傾向があり、統合ハザード比にも影響を与えていた。この点についてはコホート数を増加させることで対処できると思われる。

今回の検討はグループ内のコホート限定の結果であったが、今後の班研究として、解析コホートを増やし、統合解析を展開する予定である。その結果として安定した統合ハザード比が算出され、個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析に対する評価が可能になると思われる。

E. 結論

経時的リスク因子が循環器疾患死亡に与える影響を検討するために、本年は分担研究者の希望によるグループ分け、各グループでの研究テーマの立案、およびデータ統合へ向けた実施可能性に関する検討を進めた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
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
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

付録1 経時的なリスク因子の循環器疾患への影響検討に関する解析計画

血圧グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の血圧値を用い、血圧の平均および変動プロファイル(平均および変動)と、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1995年以降に血圧測定を始めたコホートデータ

方法：1995年以降で血圧測定があった5年間(毎年健診)、もしくは6年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5年目もしくは6年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによる。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)では3回以上、6年(隔年健診)測定では2回以上測定値があった人を解析対象とする。

曝露指標として収縮期血圧の平均値(単位：10mmHg)と標準偏差(連続量)、拡張期血圧の平均値(単位：10mmHg)と標準偏差(連続量)とする。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

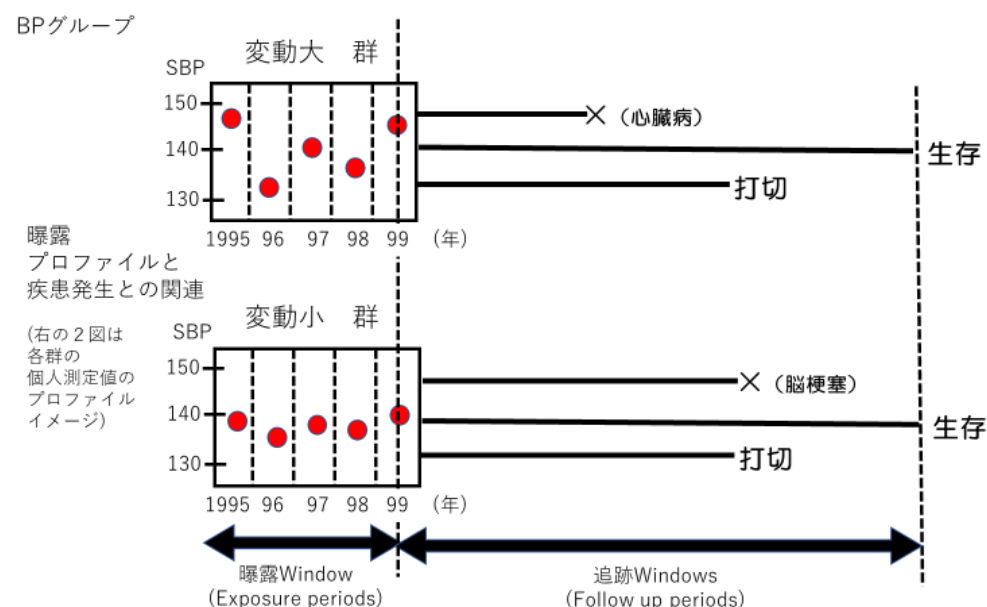
追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は少なくとも3年とする。

調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、総コレステロール、年齢、BMI、飲酒、糖尿病、および脳心血管疾患既往とする。血圧変動の解析では、収縮期血圧レベルも調整する。

層別因子：性別を層に分けた解析を実施する。

解析方法：血圧の曝露指標を要因、上記の調整因子をモデルに投入したCox回帰を実施する。なお男女別に解析を実施する。

図 解析のイメージ図(1995年が血圧測定の最初のケース)



脂質グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の総コレステロール、Non-HDLの値を用い、これら指標の変動プロファイル(平均、変動と最大値)と、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1990年前後またはそれ以降に総コレステロールとHDLコレステロールなど脂質指標の測定を始めたコホートデータ

方法：1990年前後またはそれ以降に総コレステロールとHDLコレステロール測定があった5年間(毎年健診)、もしくは6年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5年目もしくは6年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによるが、関連が得られる主要なアウトカムが脳卒中(脳血管疾患)や全循環器疾患(心血管疾患、CVD)ではなく、冠動脈疾患(CHD)だけになる可能性が高いので十分なアウトカムが得られる長期間が望ましい。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)では3回以上、6年(隔年健診)測定では2回以上測定値があった人を解析対象とする(理想的には3回以上であり、3回以上のN、2回以上のNの人数を検討から決定する)。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

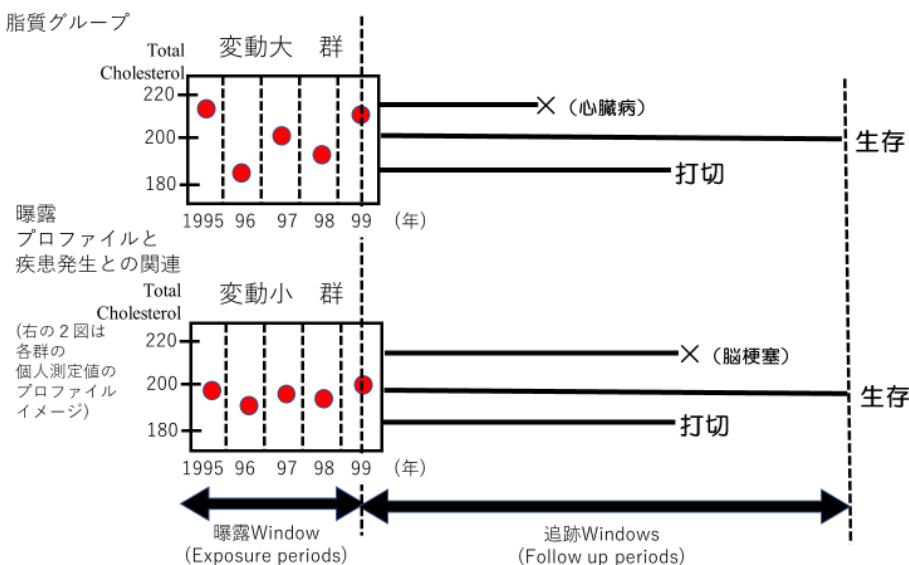
追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は問わない。

調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として年齢、喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、高血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、降圧剤の服薬)、糖尿病(定義を確認または決定)、HDLコレステロール、飲酒習慣(飲酒、禁酒、非飲酒→禁酒情報が無い場合、禁酒は非飲酒に統合し、現在飲酒と非飲酒の2カテゴリー)とする。

層別因子：性別、脂質異常症の治療中(スタチンの有無に代用)の有無を層に分けた解析を実施する。

解析方法：総コレステロール、Non-HDLのプロファイルを曝露要因、上記に示した調整因子をモデルに投入したCox回帰を実施する。なお男女別に解析を実施する。

図 解析のイメージ図(1995年が総コレステロール測定の最初のケース)



DM グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の HbA1c 値を用い、経年的な HbA1c の曝露プロファイル(曝露の累積量)と、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1995年以降2000年前半までの期間に HbA1c 測定を始めたコホートデータ

方法：1995年以降で HbA1c 測定があった5年間(毎年健診)、もしくは6年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5年目もしくは6年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによる。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)、6年(隔年健診)測定ともに、2回以上測定値があった人を解析対象とする。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

心血管疾患 (CVD) ICD-9: 390-459, ICD-10: I00-I99

全脳卒中 ICD-9: 410-414 or 430-438, ICD-9: I20-I25 or I60-I69

脳梗塞 ICD-9: 433 or 434 or 437.8, ICD-10: I63 or I69.3

脳出血 ICD-9: :431-432; ICD-10: I61 or I69.1

冠動脈疾患 (CHD) ICD-9: 410-414; ICD-10: I20-I25

追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は問わない。

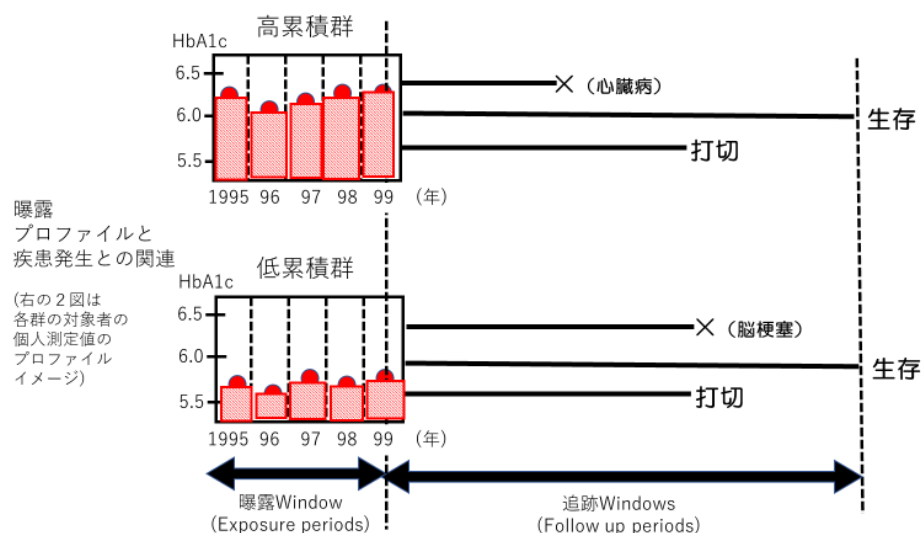
調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、収縮期血圧、総コレステロール、BMI、eGFR、年齢とする。

層別因子：性別、糖尿病治療の有無を層に分けた解析を実施する。

解析方法：HbA1c プロファイルを曝露要因、上記に示した調整因子をモデルに投入した Cox 回帰を実施する。なお男女別に解析を実施する。

なお HbA1c を一時点のみ扱った場合 (point exposure) と、5年間のプロファイルで評価した場合のハザード比での比較も合わせて実施する。

図 解析のイメージ図 (1995年が HbA1c 測定の最初のケース)



BMI グループの研究計画

研究目的：5年間(隔年健診の場合は6年間)の体重および BMI の値を用い、体重についてはベースライン値からの変化を、BMI についてはその期間内累積を曝露とし、その後の心血管疾患死亡・発症との関連について検討する。

対象期間：1990 年前後またはそれ以降に体重および BMI(身長)の測定を始めたコホートデータ

方法：1990 年前後またはそれ以降に体重および BMI(身長)の測定があった 5 年間 (毎年健診)、もしくは 6 年間(隔年健診)を曝露 windows とする。追跡期間は曝露 windows の最終年(5 年目もしくは 6 年目)を追跡開始とする。なお追跡最終年は各コホートによるが、関連が得られる主要なアウトカムが脳卒中(脳血管疾患)や全循環器疾患(心血管疾患、CVD)ではなく、冠動脈疾患(CHD)だけになる可能性が高いので十分なアウトカムが得られる長期間が望ましい。

曝露の測定回数：5年(毎年健診)では3回以上、6年(隔年健診)測定では2回以上測定値があった人を解析対象とする(理想的には3回以上であり、3回以上の N、2回以上の N の人数を検討から決定する)。

エンドポイント：発症または死亡に関して行い、心血管疾患(CVD)、脳血管疾患全体、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患(CHD)、の5つとする。

追跡期間：曝露 windows (5年間もしくは隔年の場合6年間)の後。追跡期間は問わない。

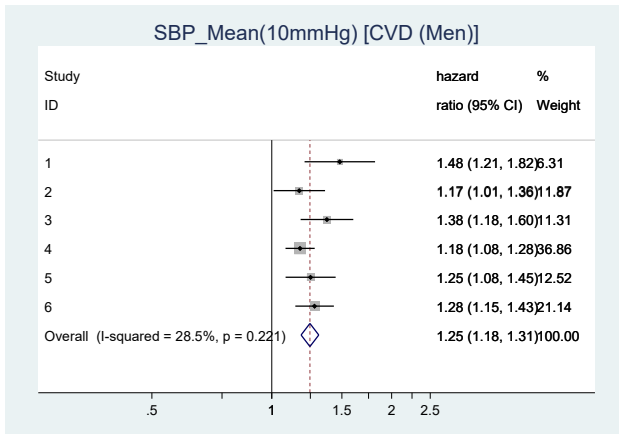
調整因子：曝露 windows の最終年の値を調整因子とする。調整因子として年齢、喫煙(非喫煙、禁煙、喫煙)、高血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、降圧剤の服薬)、糖尿病(定義を確認または決定)、HDL コレステロール、飲酒習慣(飲酒、禁酒、非飲酒→禁酒情報が無い場合、禁酒は非飲酒に統合し、現在飲酒と非飲酒の2カテゴリー)とする。

層別因子：性別、年齢、喫煙習慣(非喫煙、禁煙、喫煙)を層に分けた解析を実施する。

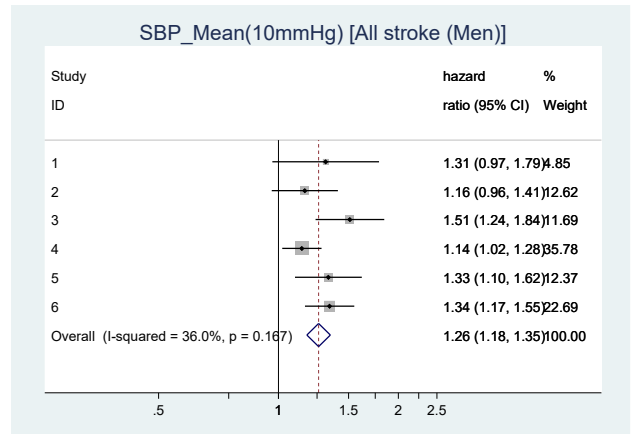
解析方法：体重の変化量・BMI・腹囲の期間内平均、1年おき3回の BMI の変化(18.5kg/m²未満、18.5-24.9 kg/m²、25 kg/m²以上の組み合わせ、計27パターン)を曝露要因、上記に示した調整因子をモデルに投入した Cox 回帰(Model1 から Model3 まで)を実施する。なお男女別に解析を実施し、それぞれ年齢別(40-64 歳、65 歳以上)、喫煙習慣別(非喫煙、過去喫煙、喫煙)の解析も実施する(層別化する場合、年齢以外の層別因子は調整因子から外す)。

- Model1：年齢
- Model2：年齢・喫煙
- Model3：年齢・喫煙・飲酒・高血圧・糖尿病・HDL コレステロール

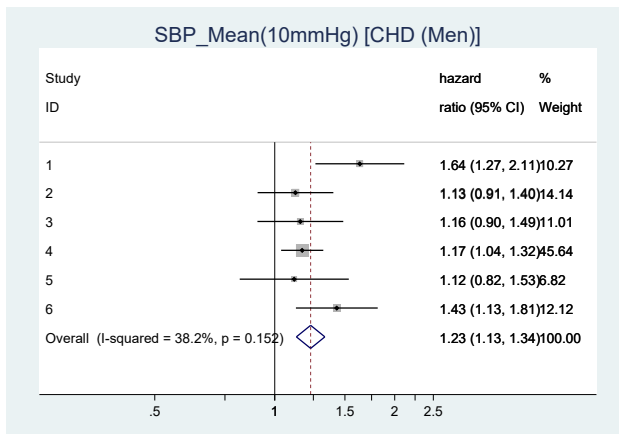
CVD



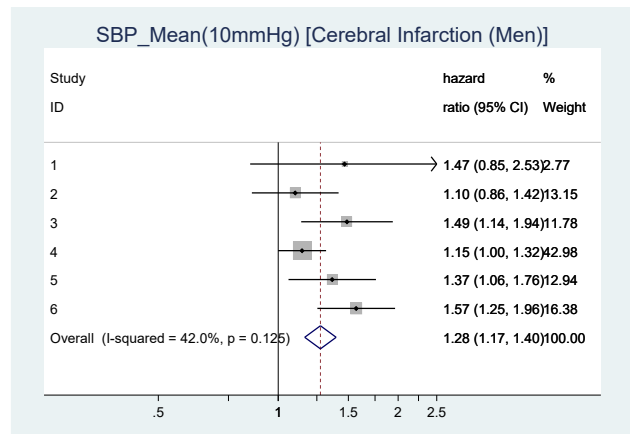
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

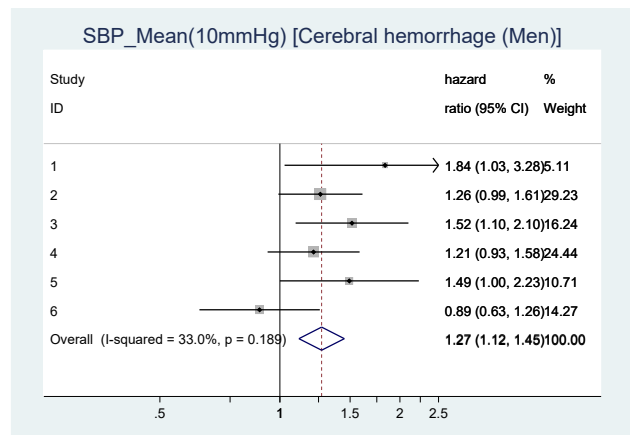
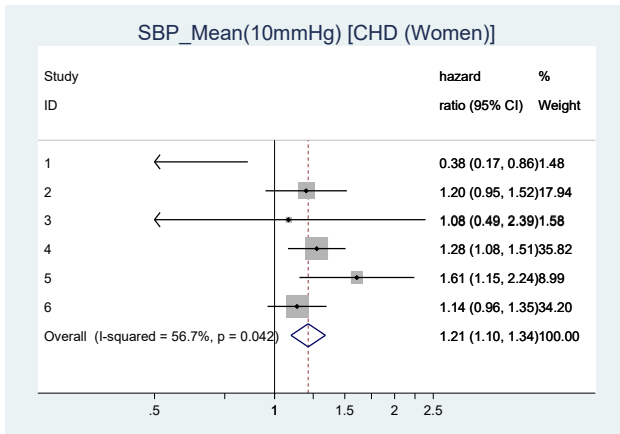


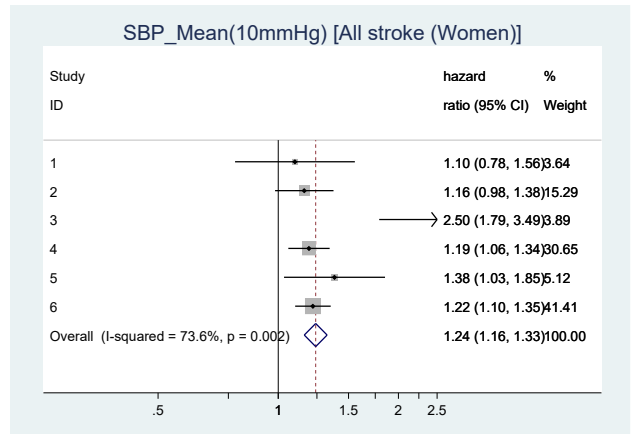
図 1-1-1 収縮期血圧(SBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

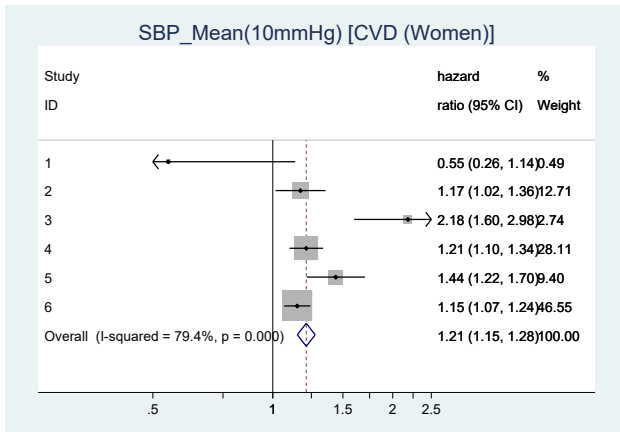
CVD



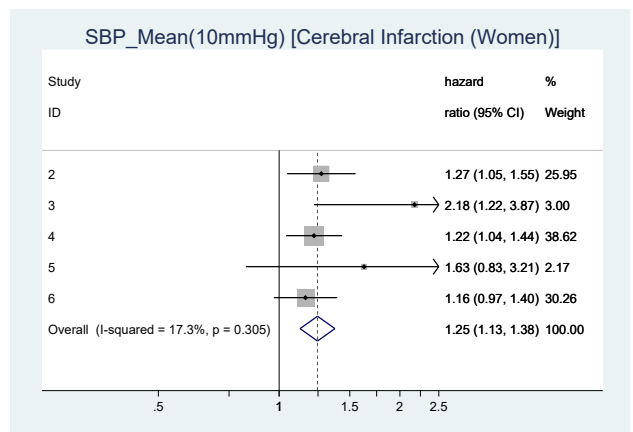
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

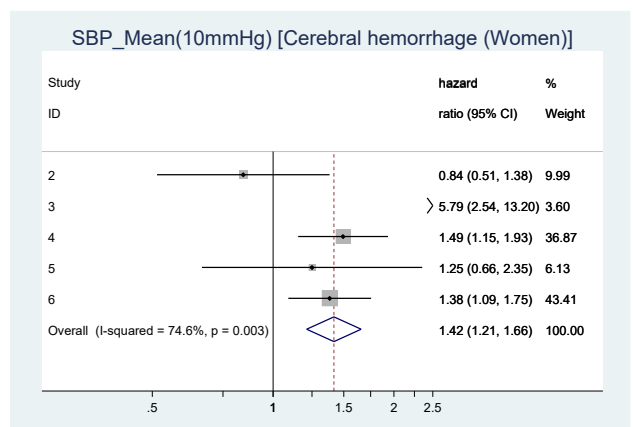
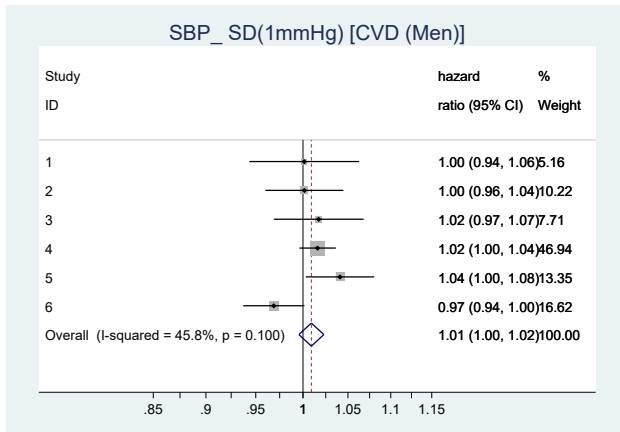


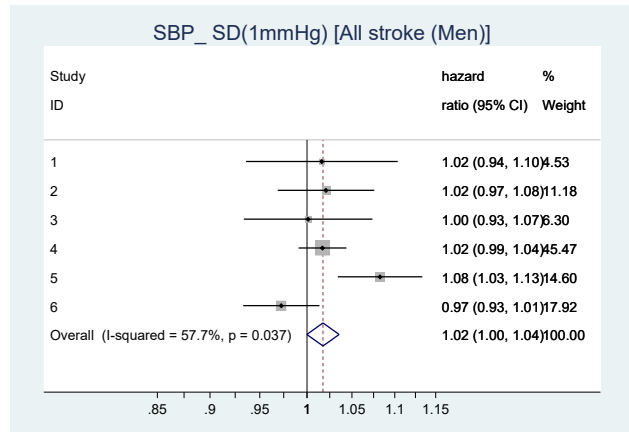
図 1-1-2 収縮期血圧(SBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

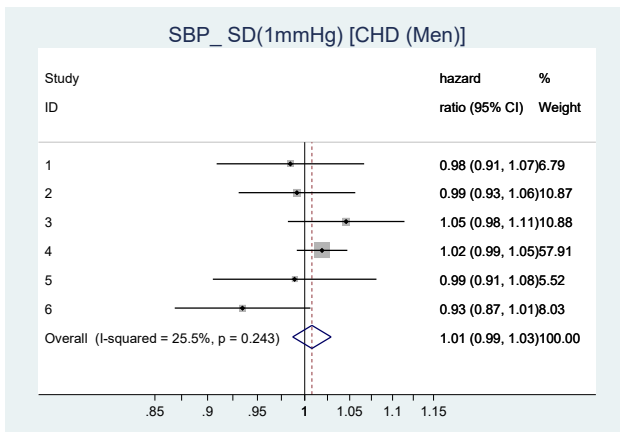
CVD



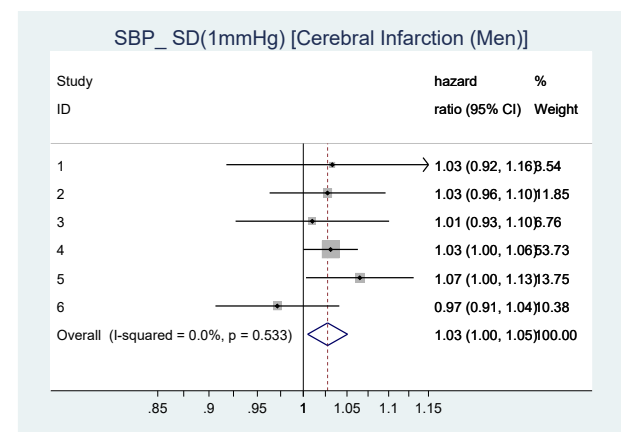
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

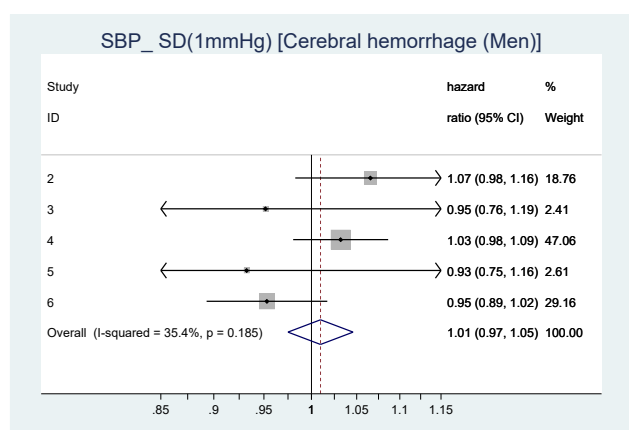
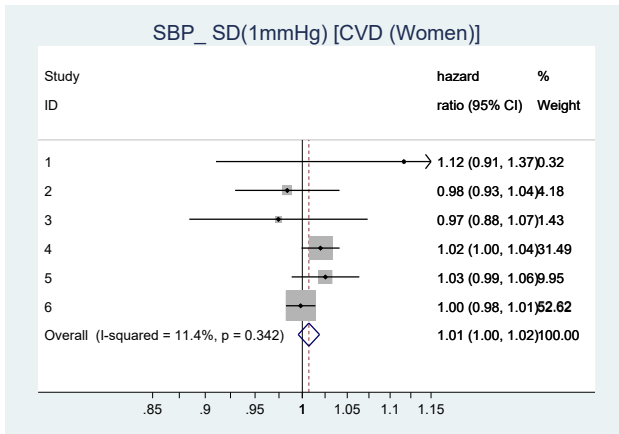


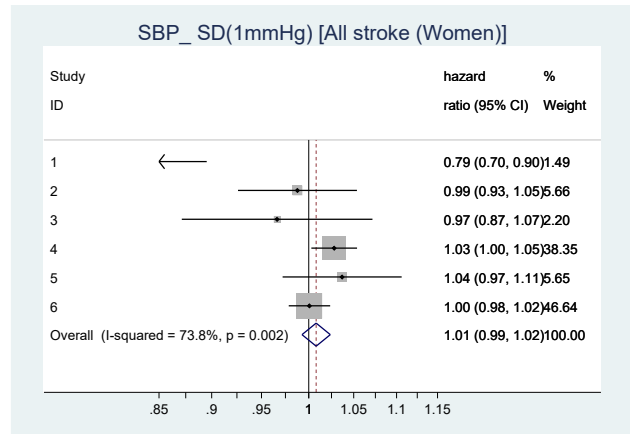
図 1-1-3 収縮期血圧(SBP)の SD1mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

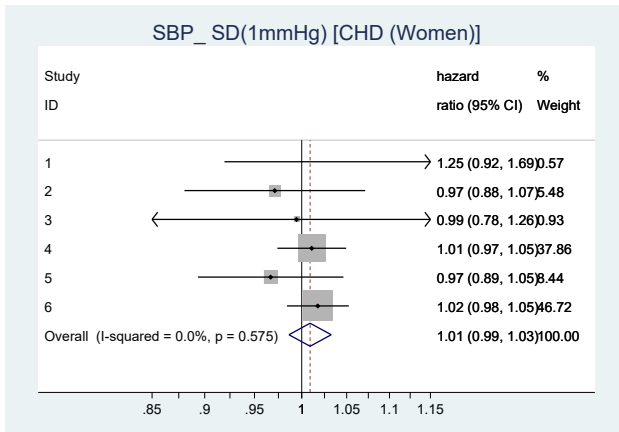
CVD



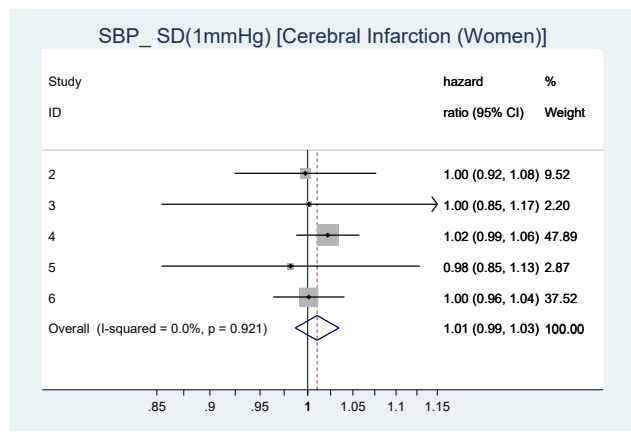
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

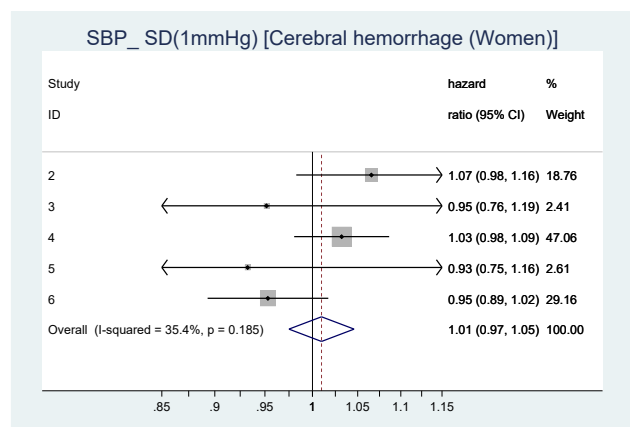
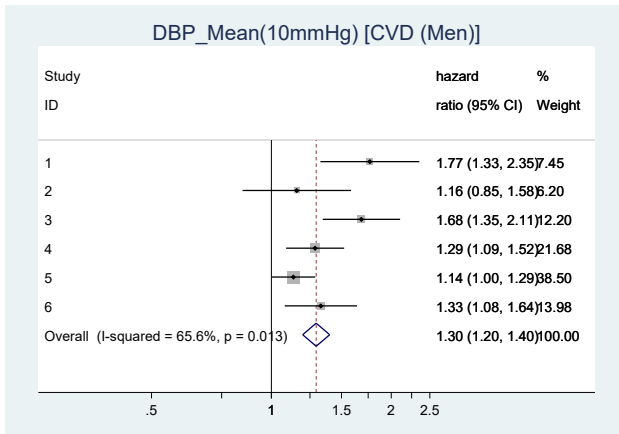


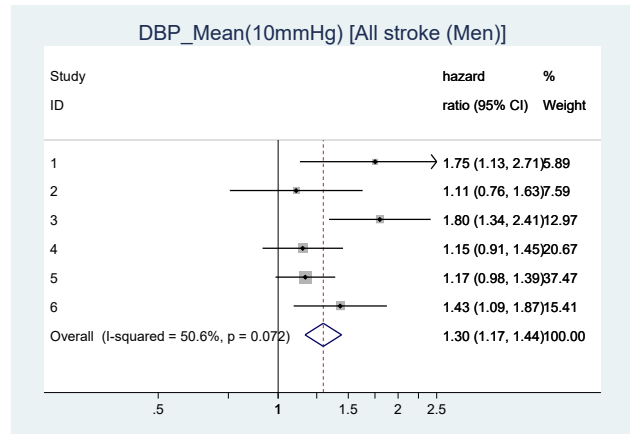
図 1-1-4 収縮期血圧(SBP)の SD1mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

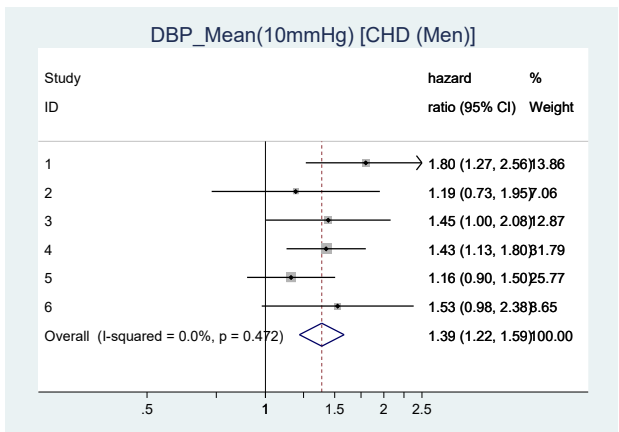
CVD



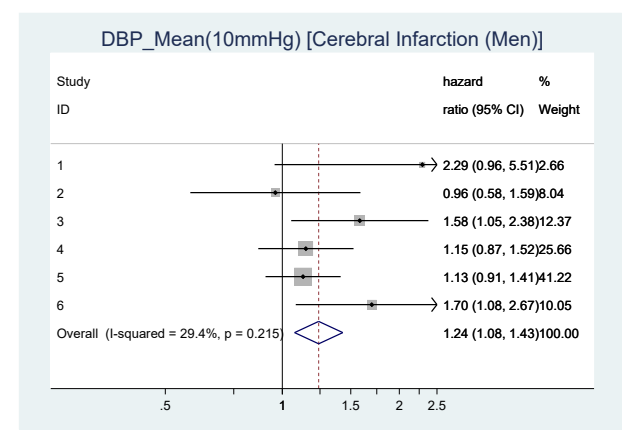
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

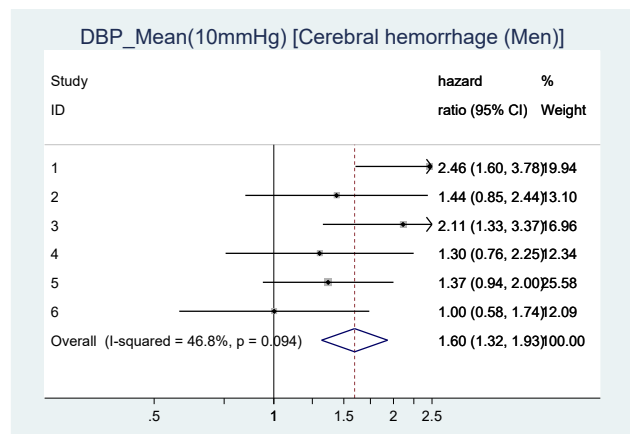
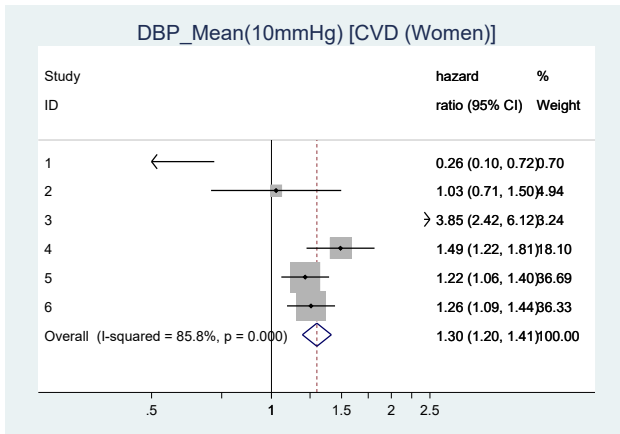


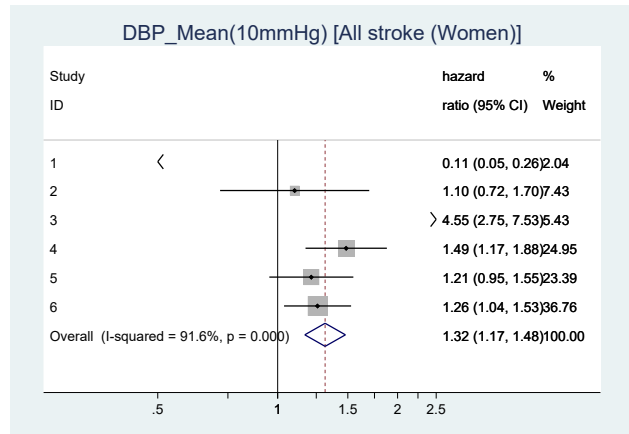
図 1-2-1 拡張期血圧(DBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

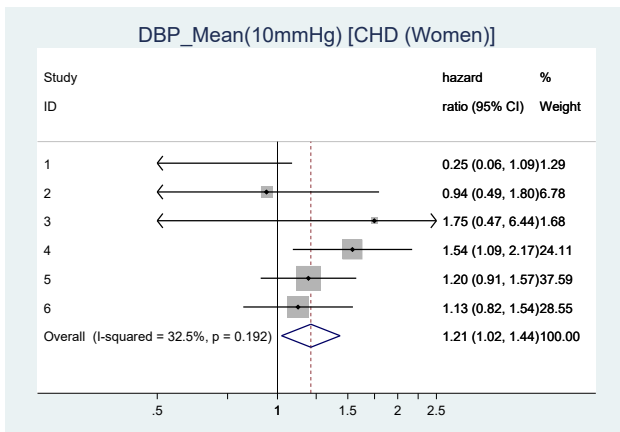
CVD



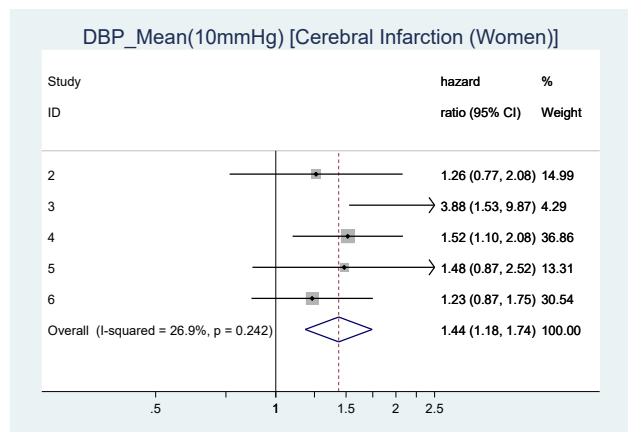
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

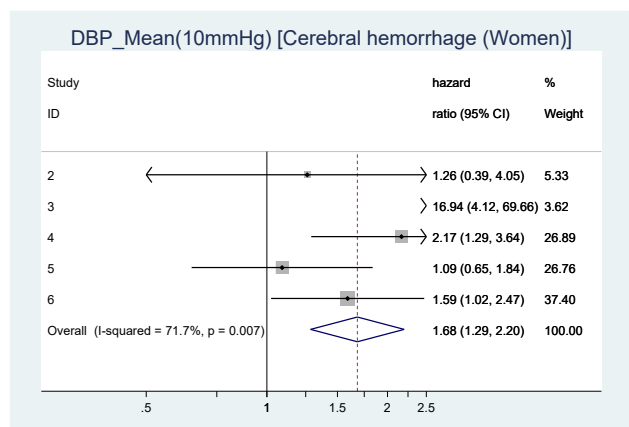
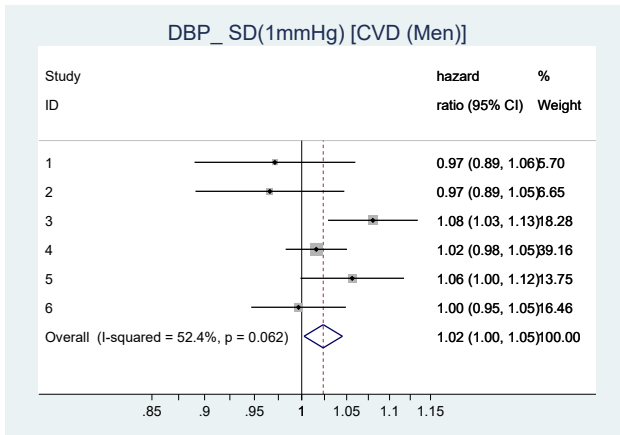


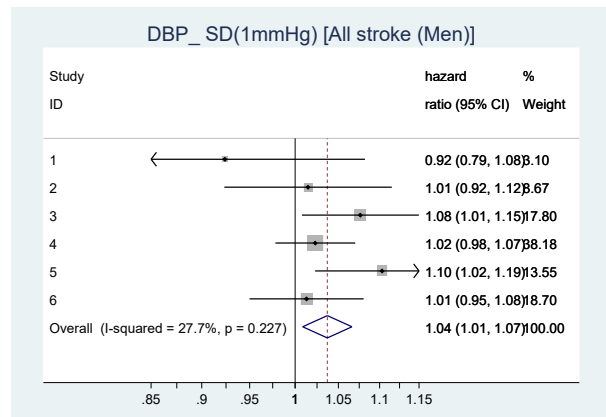
図 1-2-2 拡張期血圧(DBP)の平均値 10mmHg 上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上 : CVD、左中 : CHD、右上 : 脳卒中、右中 : 脳梗塞、右下 : 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

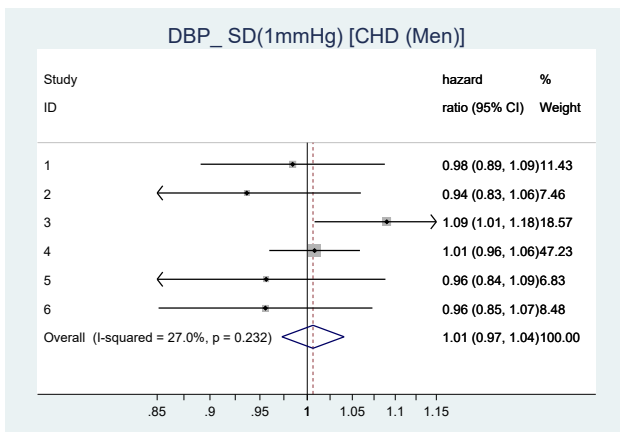
CVD



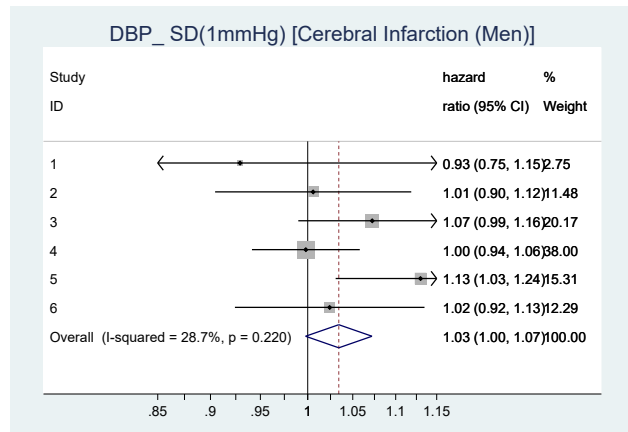
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

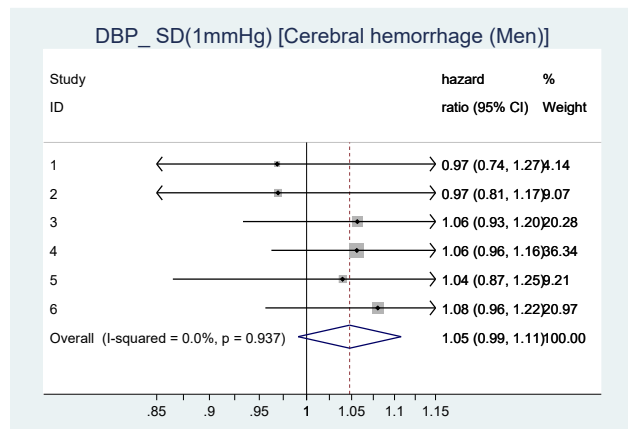
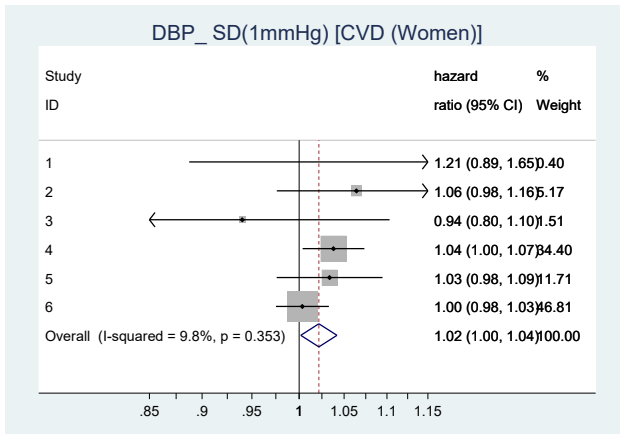


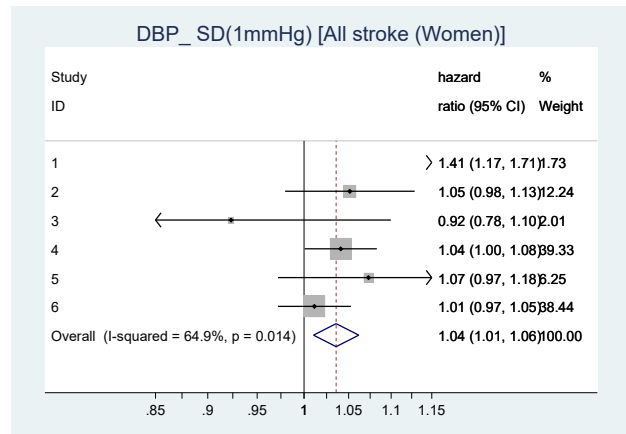
図 1-2-3 拡張期血圧(DBP)のSD1mmHg上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (男性)

(左上: CVD、左中: CHD、右上: 脳卒中、右中: 脳梗塞、右下: 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

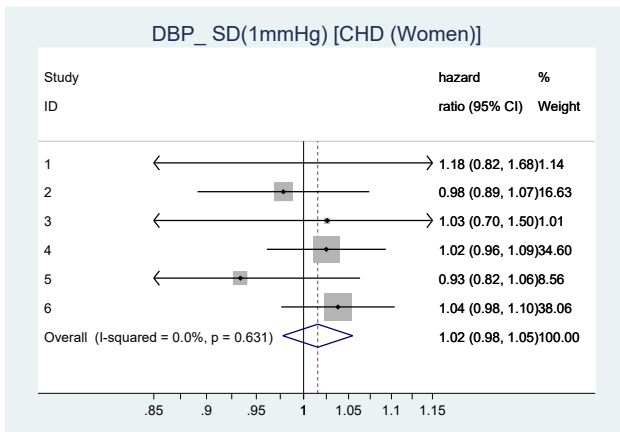
CVD



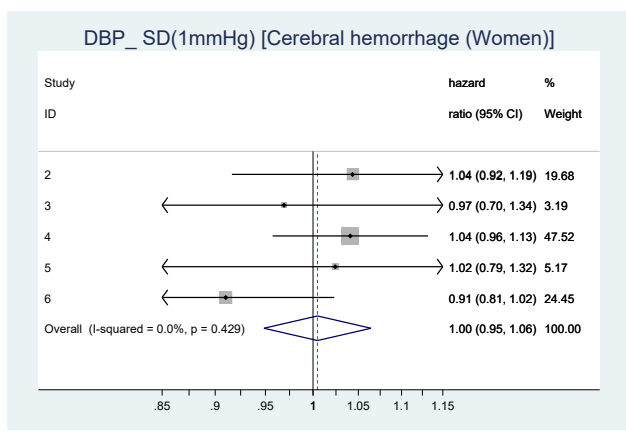
脳卒中全体



CHD



脳梗塞



脳出血

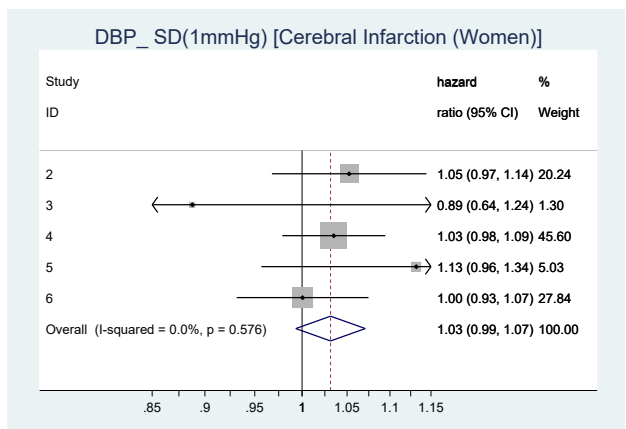


図 1-2-4 拡張期血圧(DBP)のSD1mmHg上昇あたりの各コホートの疾患別ハザード比および統合ハザード比 (女性)

(左上: CVD、左中: CHD、右上: 脳卒中、右中: 脳梗塞、右下: 脳出血、コホート ID 5 と 6 (死亡) を除く全コホートのエンドポイントは発症を示す)

図 1-3 HbA1c の期間内平均と循環器疾患発症との関連

A) 男性

B) 女性

全体

糖尿病治療なし

全体

糖尿病治療なし

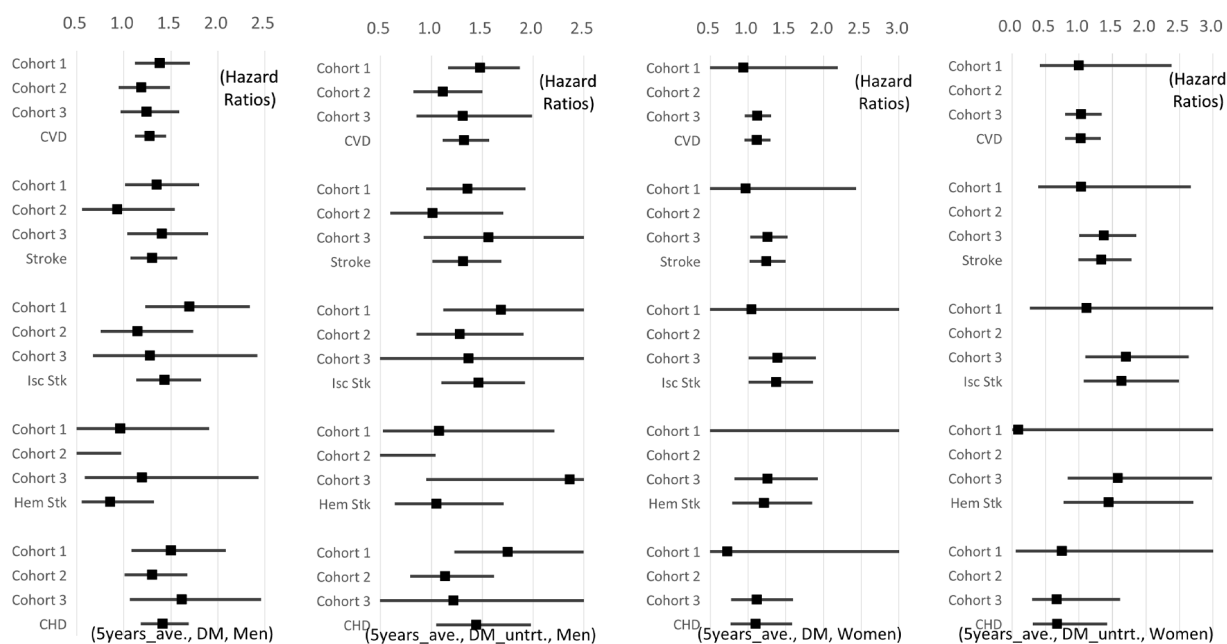


図 1-4 HbA1c 単年値と循環器疾患発症との関連

A) 男性

B) 女性

全体

糖尿病治療なし

全体

糖尿病治療なし

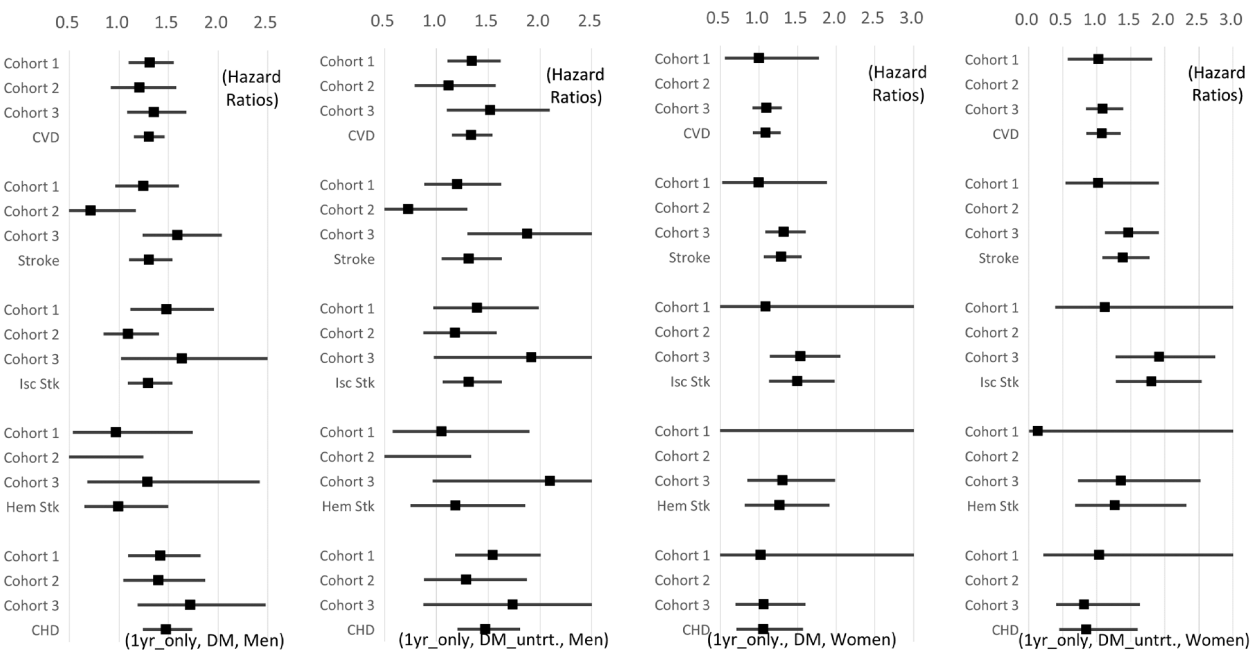


図 1-5 血清総コレステロールの期間内平均・標準偏差と循環器疾患発症・死亡との関連

A) 平均 (男性) B) 標準偏差 (男性) C) 平均 (女性) D) 標準偏差 (女性)

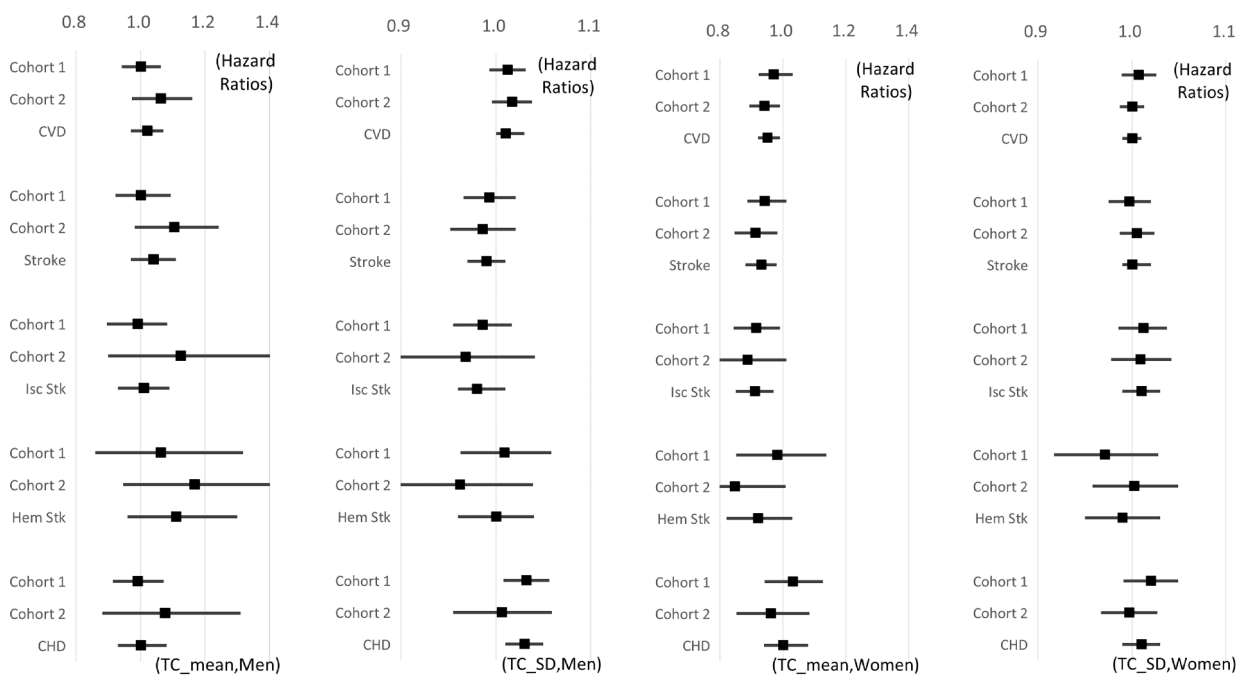
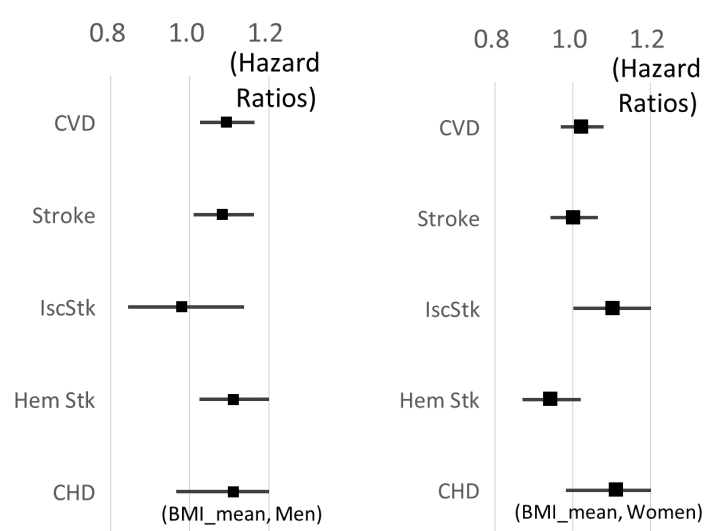


図 1-6 Body Mass Index の期間内平均と循環器疾患発症・死亡との関連

A) 平均 (男性) B) 平均 (女性)



令和2年度 厚生労働科学研究費 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの
開発及び臨床応用のための研究 (20FA0201)

4. 分担研究名 複数回測定された危険因子(経時曝露)を用いたデータ解析法の整理

研究協力者 大庭 真梨 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野
研究代表者 村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野

本報告では、経時曝露をアウトカムモデルで用いる際に想起される種々な作業仮説を取り上げ解説するとともに、対象集団と追跡期間、調整因子の取り扱いについて、経時曝露として血圧に関する文献を通じて整理、考察を行った。経時曝露のモデル化として以下の7つがあった：(1)不変の特性値が存在すると考える、(2)変動全てに着目する、(3)変動の特徴量を抽出する、(4)効果の蓄積を仮定する、(5)短期的な影響のみに着目する、(6)バラツキの幅に着目する、(7)変化をグループ化する。モデル化にともなって、対象集団の設定、交絡調整については研究の特性に応じて異なっていたが、経時曝露の活用においては精緻な仮説であるほど、経時曝露のモデル化や対象集団の設定が具体化しやすい傾向があった。

経時曝露を用いる疫学研究ではデザイン上の論点が幅広く存在すること、作業仮説の明確化により、経時曝露に対するモデルや解析対象集団の設定が具体化されることが示された。

A. 目的

通常のコホート研究では、ベースライン時の測定値を元に曝露・非曝露が規定され、その後のアウトカムとの関連が評価されている。一方で、対象者の測定値の経時的な増加・減少といった推移・変動を動的な特徴として把握し、その後のアウトカムとの関連を評価するアイデアもあり、統計的にみると、より多い情報下における関連検討といった長所を有している。

本検討では、循環器疫学において経時測定曝露因子(以下、経時曝露)、特に血圧に焦点をあてた研究を収集・検討し、研究手法の要点を整理、考察したので報告する。

B. 研究方法

海外主要学術雑誌に掲載され、デザイン、解析手法、方法の考察等が記載されていた、以下の8報(Rothwell, et al. 2010, Hata, et al. 2013, Ohkuma et al. 2017, Allen, et al. 2012, Paige et al. 2017, Ma, et al. 2019, Petruski-Ivleva, et al.2016, Li 2017) についてまとめた後、経時曝露に対する捉え方、解析対象集団の設定、経時曝露以外の変数の取り扱いについて整理する

C. 研究結果

初めに、今回取り上げた論文について、疫学方法論の視点から、使用された方法について説明する。次に経時曝露に対する捉え方について整理した後、解析対象集団の設定、アウトカム・調整因子など経時曝露

以外の変数の取り扱い、利点について説明する。

Roswell PM et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905.

Rothwell(2010)は英国の高血圧患者を対象としたランダム化比較試験と3つのコホート研究において、3~6か月間隔で約2年間測定された血圧や心拍数を経時曝露とした。経時曝露を平均値、最高値、および変動の指標 (Visit-to- Visit variability (VVV)、具体的には標準偏差(SD)、変動係数(CV)、平均と相関のない変動(VIM)) にまとめた。アウトカムは脳卒中、心血管疾患発症であった。

Hata J et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128:1325–1334.

Hata(2013)は二型糖尿病患者を対象とした降圧薬ランダム化比較試験において、2年間7回の経時測定した収縮期血圧 (SBP) を経時曝露とした。経時曝露はSBPのVVVと最高値として要約し、血管合併症発生のハザード比 (HR) を評価した。

Ohkuma T et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension*. 2017;70:461–468.

Ohkuma(2017)もHata(2013)と同じ経時曝露を

扱った。同じ対象集団の追跡コホート(7.6年間)において複合アウトカム(大血管イベント、腎障害または死亡)までの時間の予測モデルを構築し、経時曝露を用いることによる予測性能の改善を評価した。

Allen N et al. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation*. 2012;125:37–44.

Allen (2012)は米国の17コホート統合研究データにおいて、基準年齢55歳の生涯リスクを計算した。基準年齢と10年前の2時点で血圧を3カテゴリ化し(SBP/DBP: 正常 <120/<80、やや高血圧 120-139/80-89、高血圧 140≤/90≤または治療)、組み合わせたグループごとに心臓疾患発症と脳卒中発症の生涯リスク評価を行った。

Paige E et al. Use of Repeated Blood Pressure and Cholesterol Measurements to Improve Cardiovascular Disease Risk Prediction: An Individual-Participant-Data Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186:899–907.

Paige(2017)は米国38コホートの統合解析においてCVD発症をアウトカムとした予測モデルを作成し、予測性能を評価した。経時曝露はSBP、総コレステロール、HDLコレステロールであった。測定値が1回のみを対象者も検討に含めた。予測モデルの予測期間は5年とし、最終追跡日の5年前までを曝露測定期間とし、2~3年であった。ベースライン値のみのモデル、経時曝露の平均値を用いたモデル、経時曝露の切片と

傾きを使ったモデルの予測性能を比較した。

Ma L et al. Associations of blood pressure categories according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline and long-term blood pressure change with incident cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of Hypertension*. 2019;37:2007–2014.

Ma(2019)は4万人の中国の退職者コホートにおいて、2008年と2013年に測定した2つの血圧値を米国心臓協会と米国心臓病学会の2017年基準値を参考に、それぞれ3カテゴリ化（SBP/DBP：<130/<80、130–139/80–89、140≤/90≤または治療）した。2時点の組み合わせ9グループで、3年間追跡した心臓疾患および脳卒中を含むCVD発症との関係性を評価した。

Petruski-Ivleva N et al. Longitudinal Patterns of Change in Systolic Blood Pressure and Incidence of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2016;67:1150-1156.

Petruski-Ivleva (2016)は米国の動脈硬化コホート研究において約9年間4回の収縮期血圧の推移を6つの軌跡グループに分類し、追跡期間(中央値13年)の心臓疾患発症、心不全発症、脳卒中発症、CVD死亡のリスク比をグループ間で比較した。

Li W et al. Blood Pressure Trajectories and the Risk of Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction: A Prospective Study. *Hypertension*.

2017;70:508-514.

Li (2017)は中国の地域住民の前向きコホート研究において2006,2008,2010年の収縮期血圧値を5つの軌跡グループに分類し、その後2014年までの脳内出血発症および脳梗塞発症のHRを推定した。

1. 経時曝露に対する捉え方

曝露因子の経時データの特徴をどう考えるか（捉えるか）により、使用する統計モデルが決定する。本節では、はじめにベースライン値のみを用いた疫学研究について説明する。次に経時曝露の捉え方について、その特徴に即して説明する。

(1) ベースライン時の測定値のみ

従来のベースライン値のみを利用した疫学研究では、各個人の曝露因子の値は変化しないと仮定している。この不変の値を研究に参加した人をそれぞれ1回測定し、連続量として1単位あたりのアウトカムの差を評価する。もしくは分類して群間比較などに用いる。

注目する曝露以外の危険因子を無視して、アウトカムYが連続値のとき、曝露測定値をX、誤差をe、切片を β_0 、曝露測定値の回帰係数を β_1 でモデルを表すと以下のようになる。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + e \quad (1)$$

(2) 個々の測定値に注目する

個人内で曝露状態が変動しており、その変動自体が何らかの形でアウトカムと関連すると仮定すると、様々なアプローチが考えられる。もっとも単純な方法として、全ての測定値を各々説明変数として統計モデ

ルに入れる方法が考えられる。式(1)と同じ状況下で、個々に測定値を入れた回帰モデルは以下のとおりである。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + e \quad (2)$$

ここで X_1 はベースライン測定値、 X_2 は 2 回目の測定値、と続く経時測定された曝露の値である。ただ現実的には、時間的に近接する測定値の係数同士は相関が高いことが多く、必ずしも本モデルから、解釈可能な結果を生じない、推定誤差が大きくなるなどの問題がある。また、曝露がアウトカムの変化プロセスの一部を反映している場合、変化に時間的に近い、つまり時間的に新しい測定値ほど回帰係数が大きくなる可能性も考えられるため、どの時点の測定値をモデルに加えるか、解釈の整理が必要である。

推定の安定性の確保や、研究目的の要請により、上記モデルを拡張したものに distributed lag model(DLM)があり、環境疫学で使われている。DLM はある 1 日の曝露の効果が、その数日後から発現し一定期間に広がる(distributed lag)というアイデアを統計モデルとして表現した手法である。具体的には、日毎のアウトカム(Y_t)に対し、当日(t)と当日から遡った Q 日間の曝露を説明変数とした、以下の回帰モデルを用いる。

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_t + \beta_2 X_{t+1} + \dots + \beta_{1+Q} X_{t+Q} + e_t \quad (3)$$

連続する $Q+1$ 日分の回帰係数は相関が高く精度が悪いため、 $Q+1$ 個の回帰係数同士 ($\beta_1 \sim \beta_{1+Q}$) に関数形を与えて制約を課すことが多く、多項式や 3 次平滑化関数な

どへ変形される。その結果、曝露効果が経時的に増減する様子が曲線として推定される (Schwartz 2000)。

(3) 変動の特徴量を抽出する

経時曝露の変動に関しては、個人内の誤差変動が含まれるので、経時的に測定された個々の値ではなく、経時的な値の持つ特徴 (以下特徴量) を抽出し、統計モデルに投入する方法は自然だといえる。例として経時的な値の中の最悪値を操作的に定義し、その値に注目した解析がある。Rothwell らのグループ (Rothwell 2010, Hata 2013, Ohkuma 2017) は、収縮期血圧の最悪値 (複数測定値の中の最大値) が、脳卒中発生と関連したと報告している。

血圧の推移自体に関心がある場合には、個人ごとに経時曝露を時間に回帰し、その切片と傾きを抽出して、予測モデルに投入することもある。Paige (2017) は変量効果モデルを用いてこれを行い、収縮期血圧の傾きはアウトカムと関連が乏しいこと、総コレステロールの傾きはリスク増加、HDL コレステロールの傾きはリスク低下と関連することを報告している。

(4) 曝露の蓄積に注目する

高血圧や高脂血症は、その状態が長期間持続した場合に、そうでないときに比べ、動脈硬化の進展など血管への影響が大きく、このことが循環器疾患を引き起こすと考えられている。これを踏まえ、血圧や脂質検査値の経時曝露において一定期間の累積値もしくは一定期間の平均値 (累積÷時間) を用いて、アウトカムとの関連を検討するという考え方があ

Paige (2017) は複数回測定した収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロールに関して、ベースライン値の CVD 発症のハザード比と累積平均値の CVD 発症のハザード比を比較し、累積平均値のハザード比がわずかに大きかったことを報告した。なおこれは、曝露の蓄積の影響とも、複数回測定の平均値を用いたことで長期的な影響の希薄化を改善したとも読み取れる結果である。

(5) 短期的な影響に注目する

曝露測定値と、測定時点から比較的短期間に発生するイベントとの関連を検討したい場合には、Cox 回帰モデルにおける時間依存性共変量の適用が考えられる。Cox 回帰モデルでは、集団内でイベントが起きるたびに「その時点の生存者のなかでイベントが起きる確率」を扱う。この確率に寄与するのが個人の説明変数で、一般的にはベースライン測定値が用いられる。時間依存性共変量の方法では、誰かのイベントが起きるたび、その時点で生存している全対象者について、その時点か直前の曝露測定値を使う。そうすることで、時間的に最も近い過去の曝露測定値との関係が評価される。即時的な効果の検討に向いていることに加え、この方法を用いると、観察期間を曝露測定期間と追跡期間に分割したり、ベースライン時点を設定しなおす必要がない利点をもつ。

時間依存性共変量では上記の利点がある一方で、曝露が内部発生的因子 (endogenetic factor) の場合は注意が必要である。アウトカムが死亡で曝露が検査値の場合、「測定できた時点で本人は生存している」ので、検

査値が測定された瞬間のイベントは起こりえない。言い換えるとイベントが起こらなければ測定でき、イベントが起きたら測定不能 (またゼロ) という、結果によって曝露の値が決まる状況になりかねず、回帰モデルとしては不適切な状況である、という見解も存在する (Kalbfleisch 2002)。曝露因子が外部発生的因子 (exogenetic factor) である研究に適しており、大気汚染やアレルギーなどの環境因子の影響の検討の事例がある。内部発生的因子に適用する場合には、アウトカム発生直前の一定期間における測定値は使わない等の工夫が必要であろう。

(6) バラツキの幅に注目する

複数回測定した値の変動 (VIV) の研究は Rothwell の報告を端緒に、盛んに行われている。VIV は標準偏差や変動係数、平均と独立な変動 (variation independent of the mean, VIM) に要約される。

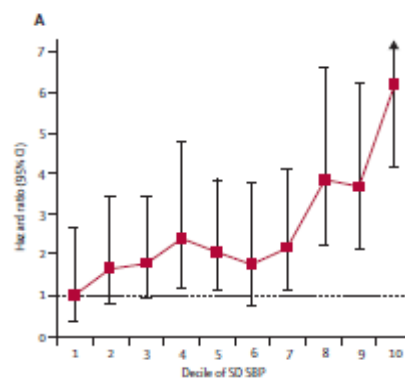


図 1. 収縮期血圧の標準偏差 (10 分位) の最低グループをリファレンスにした脳卒中のハザード比 (Rothwell 2010 Figure1A より転載)

Rothwell 2010 の報告では SBP の標準偏差は脳卒中と関連し、変動係数や VIM も似た結果を示した (図 1, Rothwell 2010

Figure1A より転載)。他の研究でも (Hata et al. 2013, Ohkuma et al. 2017) SBP の標準偏差が量反応的な HR を示している。

最近の VVV に関するメタアナリシスでは、研究数が少なく結果は限定的であるとしながらも、心臓疾患や脳卒中、標準偏差 1 mmHg につき CVD 死亡に対し 1.1 倍との報告や (Tai 2014)、5mmHg あたりの HR として脳卒中発生 1.17 倍、心臓疾患発症 1.27 倍、CVD 死亡 1.22 倍といった報告 (Daiz 2014) がある。

(7) 変化をグループ化する

これまでの検討では、個々人の経時曝露を用い、曝露状態の定義をしていた。このアプローチとは若干異なる方法として、経時曝露情報のパターンから、対象者をグループ分けし比較する方法がある。

Ma (2019)は、4 万人の中国の退職者コホートにおいて、2 回の血圧測定値を米国のガイドラインに基づき 3 分類し、対象者を 3 カテゴリ×3 カテゴリ=9 グループに

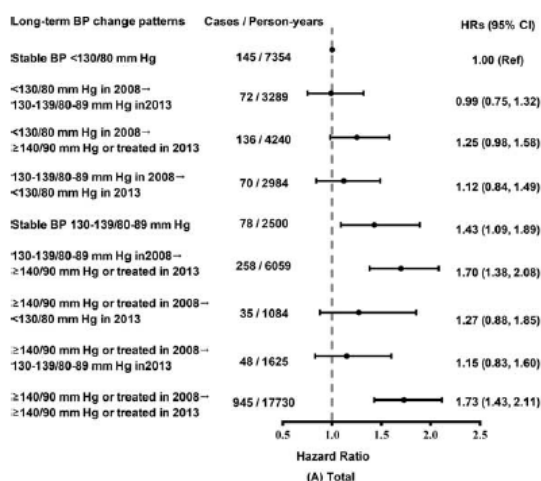


図 2. 5 年間の変化グループ別 CVD のハザード比 (Ma 2019 Figure3 より転載)

分け、その後 3 年の CVD のハザード比を調べた。(図 2. Ma2019 Figure3 より転載)。さらにこのグループ間比較を年齢別に行い、60 歳以上の層で HR が 1 から離れるという結果を報告した。

また、5 年間の血圧変化量を -15 未満、-15 ~ -5 未満、-5 から 5 未満、5 ~ 15 未満、15mmHg 以上の 5 グループに分ける検討も行い、SBP の変化量が減少方向であるほど心臓疾患 CHD も脳卒中も HR が低かったことを報告した。

生涯リスクを推定した Allen(2012)も同様に、基準年齢と 10 年前の 2 時点の血圧値をもとに 3 カテゴリ×3 カテゴリ=9 グループの対象者に分け、それぞれの生涯リスクを計算した。脳卒中の生涯リスクは基準年齢で高血圧なら 10 年前によらず高いこと、心臓疾患の生涯リスクは基準年齢だけでなく 10 年前の血圧が低いほど低いこと、男女ともその傾向は変わらないこと等を報告した (図 3, Allen 2012 Table5 より転載)。

Table 5. Cumulative Lifetime Risk for Fatal/Nonfatal Stroke, Coronary Heart Disease, and Cardiovascular Disease by Blood Pressure Categories at Baseline and Index Ages

BP Category at Baseline (=10 y Before Index Age)	BP Category at Index Age, mm Hg	Remaining Lifetime Risk (95% CI) Through 85 Years of Age		
		Stroke	CHD	CVD
Men				
<120/<80	<120/<80	12.5 (6.4-18.6)	24.8 (16.9-32.7)	41.0 (31.9-50.2)
	120-139/80-89	19.8 (11.3-28.3)	33.6 (24.2-42.9)	52.2 (41.3-63.1)
	>140/>90/Rx	23.5 (8.0-39.0)	30.5 (16.3-44.7)	69.0 (47.5-90.6)
120-139/80-89	<120/<80	10.1 (5.1-15.2)	24.6 (17.4-31.8)	34.5 (26.3-42.6)
	120-139/80-89	18.4 (14.1-22.7)	34.7 (25.3-35.3)	50.7 (44.9-56.5)
	>140/>90/Rx	19.2 (14.1-24.4)	45.0 (38.3-51.7)	65.3 (58.4-72.3)
>140/>90/Rx	<120/<80
	120-139/80-89	22.6 (15.1-30.0)	32.3 (23.9-40.8)	59.4 (49.9-69.0)
	>140/>90/Rx	23.6 (19.2-27.9)	43.3 (38.1-48.5)	65.3 (59.9-70.6)
Women				
<120/<80	<120/<80	10.8 (7.0-14.7)	5.8 (3.1-8.5)	21.8 (16.9-26.8)
	120-139/80-89	13.6 (9.1-18.1)	14.6 (10.1-19.1)	34.1 (27.8-40.5)
	>140/>90/Rx	26.0 (16.7-35.4)	13.5 (6.9-20.0)	42.2 (30.0-54.4)
120-139/80-89	<120/<80	10.2 (5.3-15.1)	12.2 (7.1-17.3)	24.7 (17.8-31.6)
	120-139/80-89	17.6 (13.5-21.6)	16.6 (12.7-20.5)	38.9 (33.6-44.2)
	>140/>90/Rx	22.4 (17.2-27.6)	21.7 (16.8-26.7)	47.2 (40.8-53.6)
>140/>90/Rx	<120/<80
	120-139/80-89	17.8 (9.6-26.0)	15.8 (8.3-23.3)	36.5 (26.2-46.7)
	>140/>90/Rx	19.4 (15.1-23.7)	24.9 (20.3-29.5)	49.4 (43.8-62.6)

BP indicates blood pressure; CI, confidence interval; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; Rx, treatment; and ..., limited person-years of follow-up, precluding a stable estimate.

図 3. 10 年間隔 2 時点の血圧と生涯リスク (Allen 2012. Table5 より転載)

このような解析は、既存の基準に基づい

てグループ化できる等、わかりやすい一方で、測定回数が増加するにつれてグループ数が増加しグループ内の対象者数が少なくなる、測定タイミングが揃っていない対象者の扱いが難しいといった問題点がある。これらの解決法として、Petruski- Ivleva (2016)や Li (2017)が用いた軌跡解析 (Group based trajectory analysis、潜在混合分布モデル latent mixture modeling) (Nagin 1995)と呼ばれる方法がある。この手法では、軌跡と呼ばれる複数の曲線関数をデータにあてはめて形状を推定し、さらに各対象者が各曲線に属する事後確率を計算する。図4は3時点のSBPを5つの軌跡グループに分類したLi (2017)の結果の一部である (Li 2017 Figure1 より転載)。この手法では、軌跡の形状を把握すると同時に、対象者一人一人の属するグループを推測できる。最も高いグループに属すると判断して分類し (図4中の人数と割合%)、予後の比較に用いることができる。

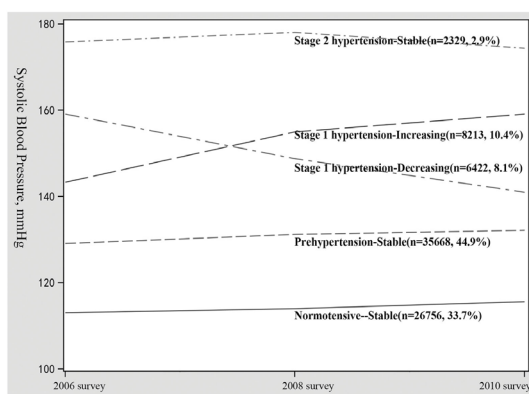


図4. 3時点の収縮期血圧の軌跡分類 (Li 2017 Figure1 より転載)

この軌跡解析は事前に分類の基準を決める必要はないが、グループ数と関数形を統計的基準や、対象者の分類の明確さ、ある

いは解釈可能性に基づいて選択するため、結果は解析するデータに特異的であり、また解析者の主観にも依存する。複数の結果の統合の難しさ、一般化の難しさ、分類がはっきりしない対象者の存在 (誤分類問題) なども課題である。

2. 解析対象集団の設定

経時曝露の検討の前提条件として、2時点以上の測定値が必要となる。ただ解析対象集団の適格条件に、複数回測定値があることを加えると多くの場合、単一曝露の対象者数に比べ、その数は減少する。また経時曝露を検討する期間を長くすることで、追跡期間は相対的に短くなる。その結果、イベント発生件数は減少し、統計的検出力は低くなる。この影響について、文献でも若年者や女性などのサブグループでの検討が困難であることが指摘されていたり、長期間の追跡の必要性が考察されていた (Paige 2017, Moran 2017)。とくに Paige (2017)の考察では、曝露測定の間を長くとり、さらにその後の追跡期間も5年以上が望ましいとの議論がされていた。

対象者減少を軽減する工夫として、Paige (2017)だけがベースライン測定値のある全員を対象にしたまま、2時点目以降の測定がない人は変化をゼロとして解析した。この解析によって、4割の経時測定のない対象者を取り込むことが可能となった。選択バイアスを防いだ一方で、一部対象者に経時変化がゼロという仮定をおいたことによるバイアスを受けている、経時データを用いるメリットが薄まった可能性があり (Moran 2017)、経時測定値がない人を含むのか含まないのかの判断は難しい。

3. 経時曝露以外の変数の取り扱い

経時曝露の影響を検討するアウトカムについては、疾患発生・死亡の違いや、疾患別（CVD全体、心臓疾患、脳卒中）の違いなどが考えられ、年齢層により特徴が異なりました。

経時曝露とアウトカムとの関連を検討する際に、どの調整因子を選択するかも大きなポイントとなる。今回取り上げた全ての文献で、年齢、性別、人種についてサブグループ解析がなされていた。高血圧の治療歴については、古いコホートをを用いた解析では解析時に考慮されていないものの、新しいコホートをを用いた解析では、調整因子としたり、治療者を除外した感度解析が行われていた。年齢・性別・人種を除く他の変数については、ベースライン測定値をモデルに投入して調整しており、Paige (2017)でのみ収縮期血圧、総コレステロール、HDLの経時測定値を同時に用いていた。

ただし、互いに関連しあう交絡因子と曝露因子が、経時的に測定されている場合の交絡調整は慎重にすべきである。なぜなら層化や回帰モデル、対象者の限定を用いた調整により過調整バイアス (over-adjustment) や合流点バイアス (collider bias) が入りうるからである (time varying confounding affected by past exposure, 時間依存性交絡)。

図5はベースライン曝露(例えば降圧薬の使用)が検査値(例えば収縮期血圧)に影響し、その検査値を参考に次の曝露(降圧薬の継続使用)が決まり、どの曝露も検査値もアウトカムに影響することを表すダイアグラムである。経時的な曝露の全体的な

効果について知りたいとき、「検査値」は「曝露(降圧薬の継続使用)」にとって交絡因子なので調整したいが、「ベースライン曝露」にとっては媒介因子になっているため、調整すると効果の一部(①)がブロックされ、その効果が過小評価になってしまう現象が過調整バイアスである。

さらに、合流点バイアスは「検査値」で調整すると「ベースライン曝露」と「ベースライン変数」の間に偽相関(②)が生じ、「ベースライン変数」が「ベースライン曝露」にとって交絡となりバイアスが入るといった現象である。このような状況では従来の回帰や層化、除外などの調整方法は不向きで、G-methods と呼ばれる標準化に基づく方法が必要である(Mansournia 2017)。

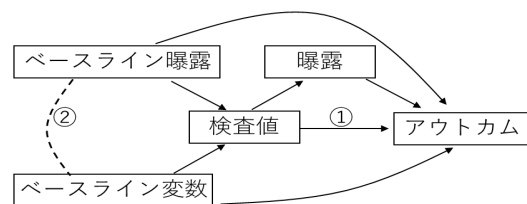


図5. 時間依存性交絡の因果ダイアグラム

4. 経時曝露を用いる利点と限界

まず、経時測定値を用いることの利点として、情報の増加や長期的な効果の希薄化の改善が期待できる(Moran 2017)。さらに具体的な成果として、アウトカムの予測性能の向上が期待できる。しかし、収集した文献の限りでは、予測力の指標 (C 統計量、integrated discrimination index、net reclassification improvement) の顕著な改善は報告されていなかった(Ohkuma 2017, Paige 2017)。原因の一部として、対象集団の限定の影響や、観察期間の不足、曝露以外の因

子の変化（血圧またはコレステロール低下薬の開始やフォローアップ中の禁煙など）の影響が列挙された(Moran 2017)。

D. 考察

本報告では、循環器疫学における経時曝露に焦点をあてた研究をレビューし、経時曝露の捉え方、解析対象集団の設定、アウトカム・調整因子など経時曝露以外の変数の取り扱いなど、主に解析面についてまとめた。

本報告で扱った論文では、曝露測定期間、追跡期間、測定間隔など研究間でまちまちであった。これに対する同様の指摘は VVV のメタアナリシスでもなされた (Tai2015, Gavrilaki 2015)。曝露測定期間、曝露の測定間隔、追跡期間などを、もしそろえることができるなら、結果として研究間のばらつきは小さくなるかもしれない。

十分なイベント数を観察するために追跡期間はできるだけ長くをとることの重要性は研究によらず共通していた。経時曝露を何年分扱えば十分かについては、実現可能性にもよるが、長い観察期間があれば、たとえば分散説明量 (Variance explained, 決定係数) がプラトーに達するタイミング (何年目か) の議論も可能かもしれない。

経時データを加味したモデルの予測性能は、現在のところベースライン値を大きく超えるものではなかった。この要因として、ベースライン測定値の有用性、血圧の変化の乏しさ、治療介入や治療不遵守の影響、あるいは因果的に上位の危険因子(ancestral factor)からみた血圧の効果代替性の低さ、他の危険因子の変化の寄与などが考えられる。ただこの要因追求については、既存の

手法では限界がある。Moran(2017) や Gavrilaki (2015)のコメントには、繰り返し数の確保よりもベースライン測定値の質の確保が何よりも優先であり、経時変化や変動の病因の追求が必要であるとあった。また方法面では、長い追跡期間や、より柔軟な統計モデルの工夫など検討も必要であろうと思われる。

経時測定値を用いる研究は、ベースライン値を用いる研究に比べ、方法面であらかじめ決めて進めることが多いと思われた。具体的には、経時的な因果関係の概念整理、モデルや分類方法の選択、解析対象集団、測定間隔、測定期間、追跡期間の特定などであり、準備することは多い。これら作業に伴って、事前に仮説を精緻化(elaborate)する必要がある。最後に、経時曝露の解析を念頭にデータ収集計画を立てる際は、適切かつ実行可能な測定間隔の設定や欠測の予防策が一層重要になることを強調したい。

E. 結論

循環器疫学における経時曝露に焦点をあてた研究を検討し、経時曝露に対する捉え方、解析対象集団の設定、アウトカム・調整因子など経時曝露以外の変数の取り扱いなどを概説した。経時曝露を用いる疫学研究ではデザイン上の論点が幅広く存在すること、作業仮説の明確化により、経時曝露に対するモデルや解析対象集団の設定が具体化されることなどが示された。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H.知的所有権の取得状況

特になし

参考文献

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905.
2. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128:1325–1334.
3. Ohkuma T, Woodward M, Jun M, Muntner P, Hata J, Colagiuri S, et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension*. 2017;70:461–468.
4. Allen N, D Berry JD, Ning H, Van Horn L, Dyer A, Lloyd-Jones DM. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation*. 2012;125:37–44.
5. Paige E, Barrett J, Pennells L, Sweeting M, Willeit P, Di Angelantonio E, et al. Use of Repeated Blood Pressure and Cholesterol Measurements to Improve Cardiovascular Disease Risk Prediction: An Individual-Participant-Data Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186:899–907.
6. Ma L, Guo W, Yang L, Lai X, Fang Q, Liu M, et al. Associations of blood pressure categories according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline and long-term blood pressure change with incident cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of Hypertension*. 2019;37:2007–2014.
7. Petruski-Ivleva N, Viera AJ, Shinbo D, Muntner P, Avery CL, Schneider 2 ALC, et al. Longitudinal Patterns of Change in Systolic Blood Pressure and Incidence of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*. 2016;67:1150–1156.
8. Li W, Jin C, Vaidya A, Wu Y, Rexrode K, Zheng X, et al. Blood Pressure Trajectories and the Risk of Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction: A Prospective Study. *Hypertension*. 2017;70:508–514.
9. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*. 2000;11:320–326.
10. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. Second edition, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2002. 196p.
11. Tai C, Sun Y, Dai N, Xu D, Chen W, Wang J, et al. Prognostic significance of visit-to-visit

- systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77,299 patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:107-115.
12. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64:965-982.
 13. Nagin D. Analyzing Developmental Trajectories: A Semiparametric, Group-Based Approach. *Psychological Methods*. 1999;2:139–157.
 14. Moran AE, Liu K. Invited Commentary Quantifying the added value of repeated measurements. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(8):908-909
 15. Mansournia MA, Etminan M, Danaei G, Kaufman JS, Collins G. Handling time varying confounding in observational research. *BMJ* 2017;359:j4587.
 16. Gavriilaki. Visit - To - Visit Blood Pressure Variability: More to Come. Gavriilaki E, Gkaliagkousi E. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:116-117.

5. 統合研究の要約

(1) 慢性腎臓病が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学
	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	入江ふじこ	茨城県つくば保健所
	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
顧問	中川秀昭	金沢医科大学総合医学研究所
	清原裕	久山生活習慣病研究所
	斎藤重幸	札幌医科大学 保健医療学部看護学科 基礎臨床医学講座
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

【目的】

本邦における心血管疾患 (CVD) の生涯リスクの規定要因に関するエビデンスは乏しい。近年、幾つかのコホート研究において慢性腎臓病(CKD)が CVD 死亡や発症の危険因子であることが指摘されているが、CKD が生涯リスクに与える影響について、日本人を対象とした報告はない。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)において、アウトカムを CVD による死亡として、CKD の有無別、eGFR 値での層別、蛋白尿と eGFR 値の組み合わせによる生涯リスクの算出を行った。

【解析対象集団】

全 15 コホートのうち、他の集団とベースライン調査時期が大きく異なるコホートと職域のコホートを除く、計 8 コホートを解析対象とした。個人の除外基準を、35 歳未満、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とすると、計 44,582 名が解析対象となり、そのうち男性は 43.0%であった。平均追跡期間は 14.9 年(662,488 人年)で、追跡期間中の CVD による死亡は 2,195 名 (男性 1,035 名、女性 1,160 名) であった。

【解析方法】

CVD の生涯リスクとはある年齢 (index age と呼称する) における残りの生涯で CVD によって死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響も補正しており、所謂、競合リスクを調整し

た解析手法である。40歳時点から80歳時点までの10年毎の年齢において、男女別に慢性腎臓病有(CKD+)と無(CKD-)の分類、CKD-EPI式で算出したeGFR値(mL/min/1.73m²)による層別(1. 90≤eGFR, 2. 75≤eGFR<90, 3. 60≤eGFR<75, 4. eGFR<60)、蛋白尿とeGFR値の組み合わせ(1. eGFR≥60 and 尿蛋白無し、2. eGFR<60 and 尿蛋白無し、3. 尿蛋白有り)で生涯リスクの推定を行った。

【解析結果】

ベースライン時点における男性のCKD有り群の平均年齢は63.3歳、CKD無し群は54.2歳、女性ではCKD有り群で68.6歳、CKD無し群では55.7歳で、男女ともCKD有り群で平均年齢が高かった。収縮期血圧は、男性においてはCKD有り群で143.5 mmHg、CKD無し群で132.1 mmHgであり、女性においてはCKD有り群で145.1 mmHg、CKD無し群で129.9 mmHgで、CKD有り群で収縮期血圧が高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表1に示す。

40歳時点における生涯リスク(95%信頼区間)は、男性のCKD無し群で17.7(15.4-19.0)%、CKD有り群で24.8(19.9-28.1)%、女性のCKD無し群で15.3(13.7-16.5)%、CKD有り群で23.9(19.5-28.0)%であった。男女共に、CKD有り群で生涯リスクが高い傾向があった。各index ageにおけるCKDによるCVD死亡の生涯リスクを図1に示す。

eGFR値の層別では40歳時点における各層の生涯リスクは、男性の層1で14.7(6.3-19.7)%、層2で16.2(12.9-18.1)%、層3で21.1(17.7-23.4)%、層4で24.2(18.5-29.1)%であった。女性では層1で10.5(4.3-15.4)%、層2で14.3(11.9-16.1)%、層3で18.0(15.6-19.9)%、層4で31.0(17.4-46.4)%であった。各index ageにおけるeGFR値の層別によるCVD死亡の生涯リスクを図2に示す。

蛋白尿とeGFR値の組み合わせでは、男性における40歳時点の生涯リスクは層1で17.7(15.4-19.0)%、層2で26.4(20.3-31.2)%、層3で24.5(15.1-29.3)%であった。女性では層1で15.3(13.7-16.5)%、層2で29.9(14.7-46.8)%、層3で28.5(19.6-34.9)%であった。各index ageにおける蛋白尿とeGFR値の組み合わせによるCVD死亡の生涯リスクを図3に示す。

【考察】

eGFR値が60~90の正常範囲の間でもeGFR値が低い程生涯リスクが高くなる傾向があった。男性やindex age 40歳の女性では蛋白尿無しでもeGFR値が低値だとCVD死亡の生涯リスクは高くなる傾向があったが、女性のindex Age50歳以降では蛋白尿が有りの層で最も生涯リスクが高くなった。CKDが有ると男女ともCVD死亡の生涯リスクは高かったが、男性や若年女性では、蛋白尿と同様にeGFR値の低下も生涯リスクと関連し、高齢女性においてはeGFR値の低下よりも蛋白尿有りの方が生涯リスクが高いことから、性や年齢によってCVDの生涯リスクとなるCKDの背景要因は異なる可能性

が示唆された。

【結論】

CKD のステージが高くなるに従って CVD によって死亡する生涯リスクが高くなる
ことが示された。末期腎不全に至ることを予防するために、若年時からの生活習慣の改
善や早期治療の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えられた。

【今後の研究計画】

本研究の結果は 2021 年 4 月にオンライン開催される ESC Preventive Cardiology2021 に
おいて “Impact of Proteinuria and Low eGFR on Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Death:
A Pooled Analysis of Data From the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational
Cohorts in Japan Study” のタイトルで学会発表を行い、論文化する予定である。

		年齢 Mean(SD)	BMI Mean(SD)	SBP(mmHG) Mean(SD)	DBP(mm HG) Mean(SD)	Serum total Cholesterol (mg/dL) Mean(SD)
男性	N					
CKD 有	1260	63.3(14.1)	23.0 (3.3)	143.5 (23.6)	83.7 (13.3)	199.7 (41.7)
CKD 無	17929	54.2(12.4)	22.9 (2.9)	132.1 (19.1)	80.7 (11.8)	193.1 (34.7)
女性						
CKD 有	1309	68.6(13.6)	23.3 (3.8)	145.1 (24.0)	81.1 (12.7)	213.9 (42.8)
CKD 無	24084	55.7(12.2)	23.2 (3.3)	129.9 (20.1)	80.0 (11.6)	204.7 (36.9)

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

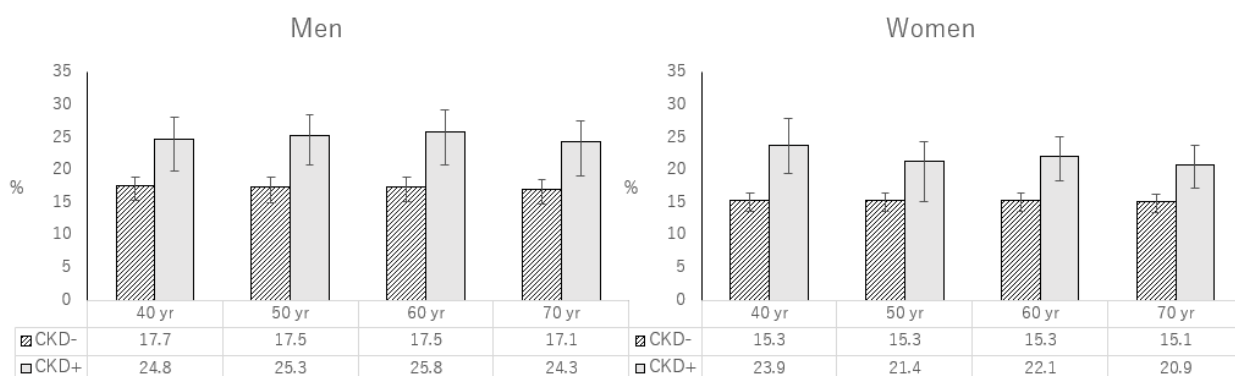


図 1 CKD 有無による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

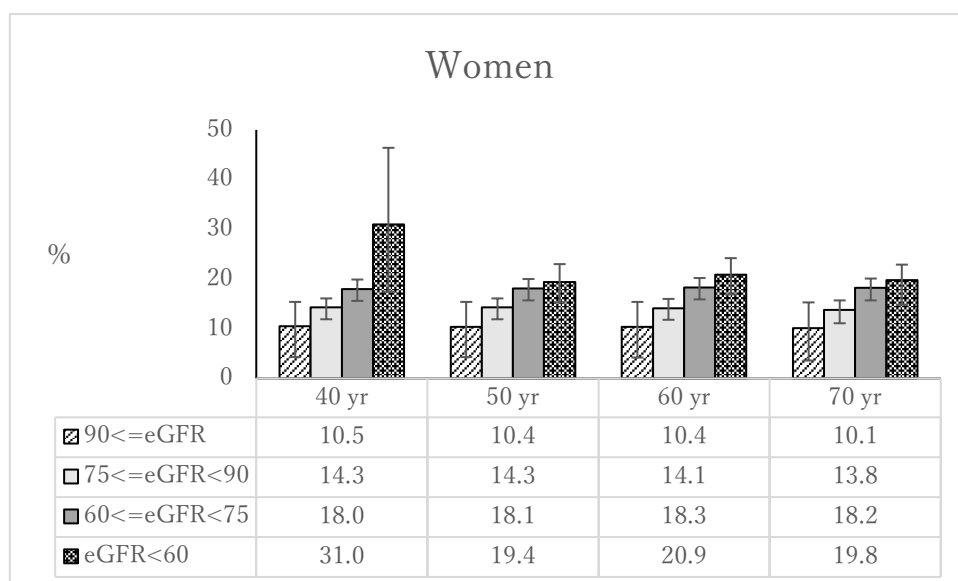
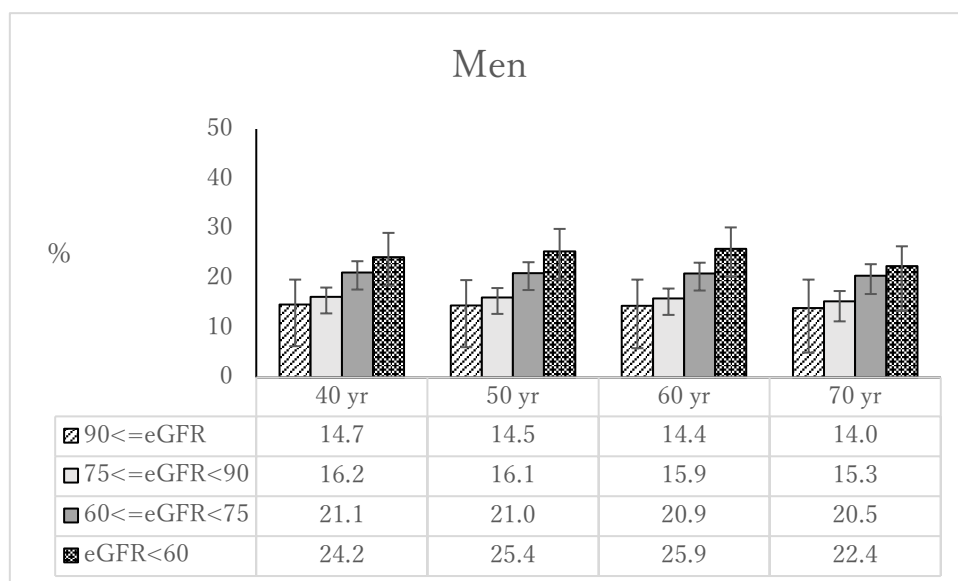


図 2 eGFR 値の層別による男女別の CVD 死亡の生涯リスク

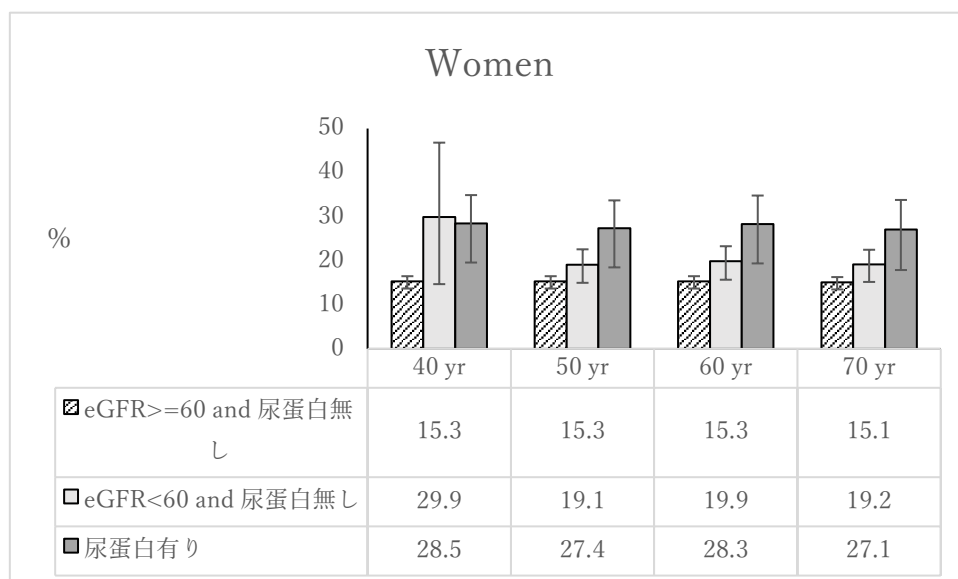
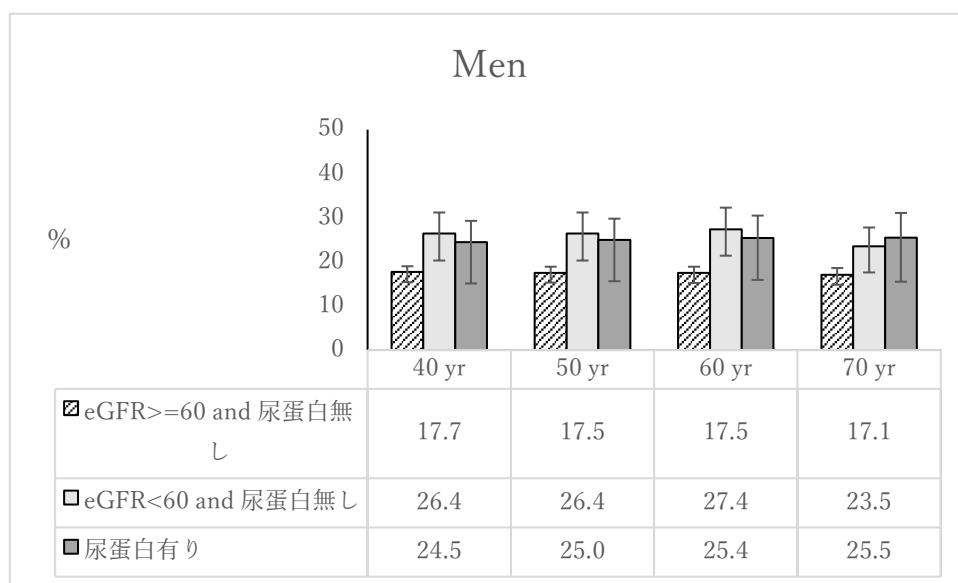


図3 蛋白尿と eGFR 値の組み合わせによる男女別の CVD 死亡の生涯リスク

(2) 統合リスク因子に基づく心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

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室
	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
	宮本恵宏	国立循環器病研究センター予防検診部
	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学
	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室
	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	坂田清美	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	入江ふじこ	茨城県つくば保健所
	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
顧問	斎藤重幸	札幌医科大学 保健医療学部看護学科 基礎臨床医学講座
	中川秀昭	金沢医科大学総合医学研究所
	岡山明	生活習慣病予防研究センター
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

【目的】

若年者や低リスク者の生活習慣改善の動機付けとしては、ガイドライン等によく使われる10年以内の絶対リスク（通常は発症確率や死亡確率）よりも、絶対リスクの指標の一つである生涯リスクが有用である。これは生涯リスクの場合、残された予定生存期間が長いほど高く算出されるためである。心血管疾患（CVD）発症の古典的なリスク因子として高血圧、糖尿病、脂質、喫煙が主要なものであるが、これらの組み合わせを曝露としたCVDによる死亡の生涯リスクについてアジア人を対象とした報告はない。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)において、アウトカムを心血管疾患（CVD）による死亡として生涯リスクの算出を行った。

【解析対象集団】

全15コホートのうち、他のコホートとベースライン調査の実施時期が大きく異なるコホート（2000年以降にベースライン調査を実施）と、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除いた9コホートを対象とした。個人の除外基準は、35歳未満、糖尿

病の情報なし、喫煙の情報なし、血圧の情報なし、降圧剤の情報なし、脂質の情報なし、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者とし、最終的に 52,463 名が解析対象となり、そのうち男性は 47.7%であった。平均追跡期間は 14.0 年(765,279 人年)であり、追跡期間中の CVD による死亡は 2,322 名(男性 1,113 名、女性 1,209 名)であった。

【解析方法】

生涯リスクとはある年齢 (Index age) からの残りの生涯で CVD により死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響を補正しており、所謂、競合リスクを調整した解析手法である。35 歳時点から 85 歳時点までの 10 年毎の年齢において、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧 (DBP)、糖尿病(DM)、脂質(TC)、喫煙(SMK)で定義した統合リスク因子に基づき生涯リスクの推定を行った。統合リスク因子の定義を表 1 に示す。

【解析結果】

ベースライン時点における”All risk factors optimal”の平均年齢は男性で 51.5 歳、女性では 47.8 歳、” ≥ 2 Major risk factors”では男性で 57.7 歳、女性で 63.0 歳であり、男女ともにリスクが蓄積されている” ≥ 2 Major risk factors”で平均年齢が高かった。収縮期血圧は、”All risk factors optimal”において男性で 108.6(mmHg)、女性で 107.3(mmHg)であり、” ≥ 2 Major risk factors”では男性においては 146.2(mmHg)、女性で 148.9(mmHg)であり、” ≥ 2 Major risk factors”において収縮期血圧が男女において高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 2 に示す。

35 歳時点における”All risk factors optimal”の生涯リスクは、男性において 6.6(0.0 - 11.6)%、女性で 6.9(1.3 - 11.5)%、” ≥ 1 Risk factor not optimal”では男性で 8.1(6.0 - 9.7)%、女性で 7.2(5.9 - 8.4)%、” ≥ 1 Risk factor elevated”において、男性で 11.3(6.5 - 15.1)%、女性で 7.7(5.1 - 9.8)%、”1 Major risk factor”において男性で 12.3(10.6 - 13.6)%、女性で 10.9(9.5 - 12.0)%、” ≥ 2 Major risk factors”では男性で 19.8(17.1 - 21.8)%、女性で 14.8(12.3 - 17.0)%であった。男女共に、リスクが蓄積されるに従って生涯リスクが高くなる傾向があり、” ≥ 2 Major risk factors”で最も高かった。一方、65 歳時点における” ≥ 2 Major risk factors”の生涯リスクは男性において 19.8(17.1 - 21.8)%、女性において 14.8(12.3 - 17.0)%であった。各 Index age における CVD 死亡の生涯リスクを図 1 に示す。

【考察】

高血圧、糖尿病、脂質、喫煙の組み合わせに基づき統合リスク因子を 5 分類で定義し、生涯リスクへの影響を検討した結果、男女ともに”All risk factors optimal”において生涯リスクが最も低く、” ≥ 1 Risk factor not optimal”、” ≥ 1 Risk factor elevated”、”1 Major risk

factor”の順でリスクが蓄積される毎に生涯リスクが高くなる傾向があり、“ ≥ 2 Major risk factors”において最も高かった。

通常、生涯リスクは評価する年齢 (index age) が若いほど高くなることが予測される。本検討でも全ての層において index age が若いほど生涯リスクが高い傾向を男女において認めた。

今まで本邦における危険因子の組み合わせによる CVD の生涯リスクの検討は、同じ Epoch-JAPAN 研究における高血圧と高コレステロール血症[1]、高血圧と糖尿病[2]しかなく、本研究は主要な 4 つの危険因子をすべて評価した初めての研究である。

【結論】

CVD 発症のリスク因子である高血圧、糖尿病、脂質、喫煙のリスクが集積される程、生涯リスクが高くなることが示唆された。Index age が 35 歳時点において“ ≥ 2 Major risk factors”の層が“All risk factors optimal”に比べ男性において 3 倍程度、女性においては 2 倍程度生涯リスクが高くなる傾向が認められ、若年者の生活習慣改善の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えた。

【今後の研究計画】

本結果について第 79 回日本公衆衛生学会総会で報告を行った。更に現在、英文論文を投稿中である。また、本結果を実装した生活習慣改善の動機付けに繋がるリスクエンジンの開発を行い、保健指導などでの活用を目指す。

表 1 統合リスク因子の定義

#	統合リスク因子	定義
1	All risk factors optimal	TC<180 and (SBP<120 and DBP<80) and No DM and No SMK
2	≥ 1 Risk factor not optimal	(180 \leq TC<200 or (120 \leq SBP<140 or 80 \leq DBP<90)) and (No DM and No SMK)
3	≥ 1 Risk factor elevated	(200 \leq TC<240 or (140 \leq SBP<160 or 90 \leq DBP<100)) and (No DM and No SMK)
4	1 Major risk factor	以下のリスクを 1 つ有する場合： TC \geq 240, (SBP \geq 160 or DBP \geq 100), DM, SMK
5	≥ 2 Major risk factors	以下のリスクを 2 つ以上有する場合： TC \geq 240, (SBP \geq 160 or DBP \geq 100), DM, SMK

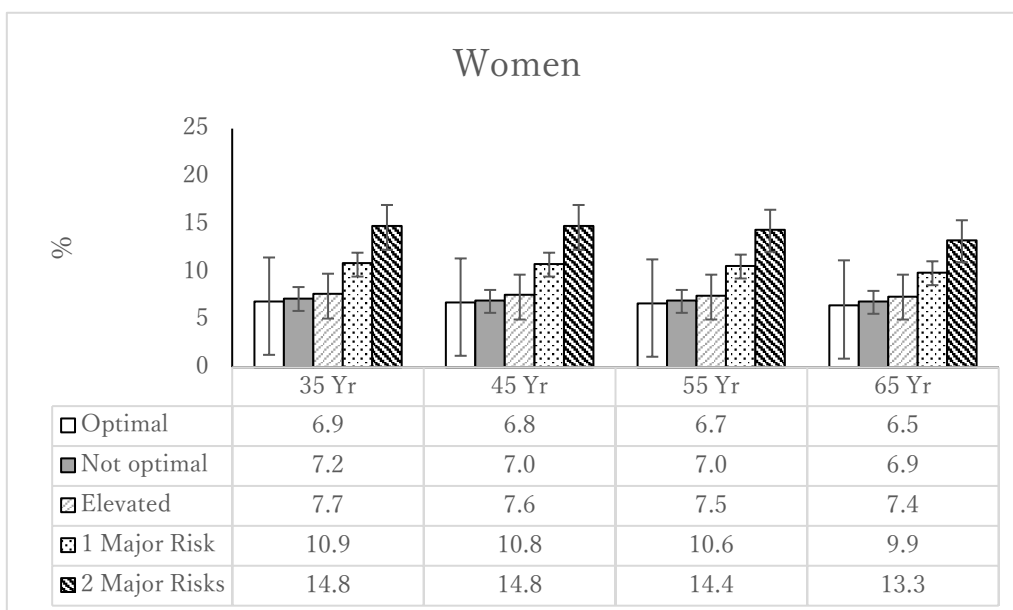
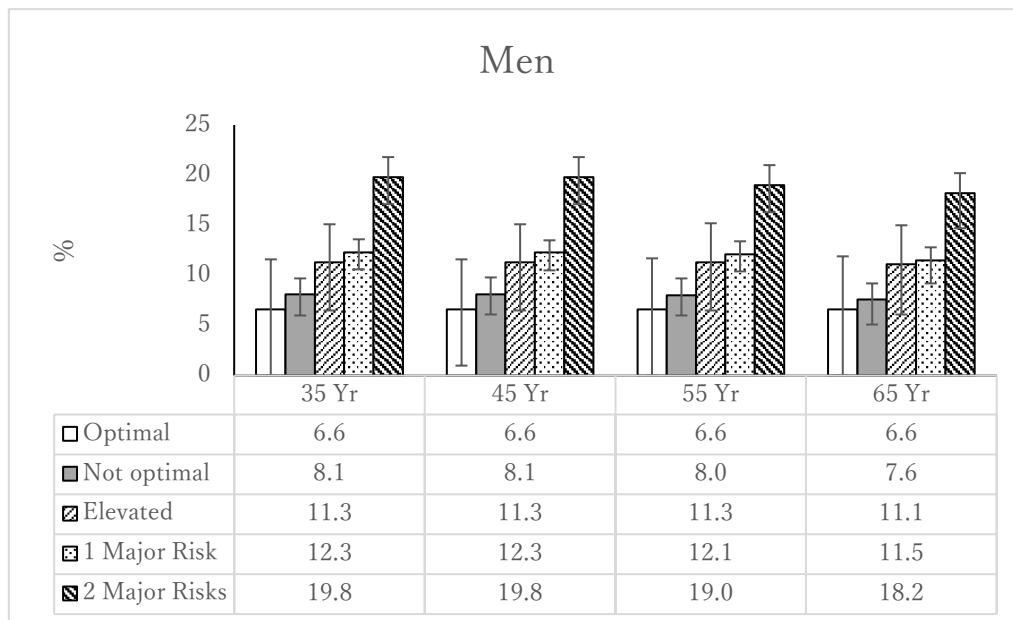
文献

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka-Mizuno S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairenchi T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH–JAPAN) Research Group. A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Apr 8. doi: 10.5551/jat.52613. Epub ahead of print. PMID: 32269207.
2. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res*. 2020 Jul 3. doi: 10.1038/s41440-020-0502-5. Epub ahead of print. PMID: 32620896.

表 2 ベースライン時点における男女別の基本特性

		年齢 Mean (SD)	BMI Mean (SD)	SBP (mmHg) Mean (SD)	DBP (mmHg) Mean (SD)	Serum total Cholesterol (mg/dL) Mean (SD)
男性	N					
All risk factors optimal	730	51.5 (11.6)	21.8 (2.5)	108.6 (7.2)	67.4 (6.5)	159.3 (15.7)
>=1 Risk factor not optimal	5851	53.8 (11.4)	23.2 (2.7)	129.1 (11.1)	79.7 (8.3)	191.4 (24.9)
>=1 Risk factor elevated	1492	53.7 (11.5)	23.0 (2.7)	127.2 (19.9)	77.6 (12.8)	204.7 (25.8)
1 Major risk factor	1233	54.0 (11.6)	22.9 (2.9)	130.6 (18.5)	79.6 (11.8)	192.6 (34.8)
5	5					
>=2 Major risk factors	4474	57.7 (11.0)	23.5 (3.0)	146.2 (22.8)	87.4 (13.5)	213.3 (45.7)
女性						
All risk factors optimal	2218	47.8 (10.1)	21.8 (2.7)	107.3 (7.8)	65.6 (7.0)	159.7 (14.9)
>=1 Risk factor not optimal	1098	54.4 (11.3)	23.0 (3.2)	127.6 (12.5)	77.2 (8.7)	193.0 (24.2)
9	9					
>=1 Risk factor elevated	3321	55.1 (11.2)	22.7 (3.1)	121.3 (19.5)	72.8 (11.7)	210.6 (20.6)
1 Major risk factor	8590	60.1 (10.9)	23.8 (3.5)	139.5 (22.7)	82.0 (12.6)	219.9 (39.2)
>=2 Major risk factors	2463	63.0 (9.9)	24.3 (3.7)	148.9 (23.3)	85.5 (13.2)	244.6 (39.1)

図1 統合リスク因子に基づく男女別のCVD死亡の生涯リスク



(3) 糖尿病と高血圧が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響 (公表論文要約)

研究分担者	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
	宮本恵宏	国立循環器病研究センター予防検診部
	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	磯博康	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学
	三浦克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
	玉腰暁子	北海道大学大学院医学研究科社会医学分野公衆衛生学教室
	山田美智子	放射線影響研究所臨床研究部
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
顧問	斎藤重幸	札幌医科大学 保健医療学部看護学科 基礎臨床医学講座
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

Imai Y, Hirata T, Saitoh S, Ninomiya T, Miyamoto Y, Ohnishi H, Murakami Y, Iso H, Tanaka S, Miura K, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Ueshima H, Ishikawa S, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res.* 2020 Dec;43(12):1437-1444.

【目的】

若年者や低リスク者の生活習慣改善の動機付けとして相対リスクや 10 年以内の絶対リスクよりも、絶対リスクの指標の一つである生涯リスクが有用であると言われている。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)データベースに基づき、アウトカムを心血管疾患 (CVD) による死亡として CVD の主要な危険因子である糖尿病と高い高血圧の組み合わせで生涯リスクの算出を行った。

【解析対象集団】

全 15 コホートのうち、ベースライン調査を 2000 年以降に行ったコホートと、職域のコホート、糖尿病の情報が取得できていないコホートを除き、9 コホートを対象とした。除外基準を、35 歳未満、糖尿病の情報なし、CVD 既往の情報なし、CVD 既往者

とすると、57,339 名が解析対象となった。

【解析方法】

生涯リスクとは残りの生涯で CVD により死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響を補正しており、所謂、競合リスクを調整した解析手法である。35 歳時点から 85 歳時点までの 10 年毎の年齢において、男女別に糖尿病有(DM+)と無(DM-)の分類で生涯リスクの推定を行った。また、高血圧有(HT+: SBP \geq 140mmHg または DBP \geq 90mmHg)と、高血圧無(HT-: SBP $<$ 140mmHG または DBP $<$ 90mmHG)、糖尿病有無の組み合わせで(DM-)/(HT-)、(DM+)/(HT-)、(DM-)/(HT+)、(DM+)/(HT+)の 4 群に分類し、各群の生涯リスクについて男女別で推定した。

【結果】

ベースライン時点における男性の糖尿病有の平均年齢は(DM-)/(HT-)群で 50.8 歳、女性で 52.2 歳であった。男性の(DM+)/(HT+)群では 61.6 歳で、女性では 65.1 歳で、男女とも糖尿病と高血圧のリスクが重積すると平均年齢が高かった。収縮期血圧は、男性においては(DM-)/(HT-)群で 121.0(mmHg)、(DM+)/(HT+)群で 148.2(mmHg)であり、女性においては(DM-)/(HT-)群で 118.7(mmHg)、(DM+)/(HT+)群で 150.9(mmHg)で(DM+)/(HT+)群で収縮期血圧が最も高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 1 に示す。

糖尿病と高血圧の組み合わせにおいて、35 歳時点における各群の生涯リスクは、男性の(DM-)/(HT-)群で 7.8(6.3-9.0)%、(DM+)/(HT-)群で 13.2(4.8-18.5)%、(DM-)/(HT+)群で 17.2(15.5-18.5)%、(DM+)/(HT+)群で 19.4(12.8-24.6)%であった。女性では(DM-)/(HT-)群で 6.2(5.1-7.2) %、(DM+)/(HT-)群で 9.5(4.0-14.0)%、(DM-)/(HT+)群で 11.7(10.5-12.7)%、(DM+)/(HT+)群で 15.0(10.9-18.7) %であった。一方、65 歳時点における(DM-)/(HT-)群の生涯リスクは、男性では 7.3(5.8-8.5)%、女性では 6.0(4.9-7.0)%、(DM+)/(HT+)群の生涯リスクは、男性で 17.5(11.7-21.5)%、女性で 13.2(9.6-16.3)%で 35 歳時点より低かった。各 Index age における血圧単独、糖尿病と血圧の組み合わせによる CVD 死亡の生涯リスクを表 2 に示す。

【考察】

糖尿病と高血圧の組み合わせによる生涯リスクへの影響を検討した結果、糖尿病と高血圧の両方の曝露を有しない場合に生涯リスクが最も低く、糖尿病と高血圧のリスクがそれぞれ追加されると生涯リスクが高くなり、糖尿病と高血圧の両者が合併すると循環器死亡の生涯リスクを最も上昇させる傾向が示唆された。糖尿病と高血圧の合併がある

場合に、index age が若いほど生涯リスクが高くなる傾向があった。

【結論】

糖尿病と高血圧の合併を有すると生涯リスクは index age が若いほど高くなることが示唆され、若年者の生活習慣改善の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えた。

	HT-/DM-	HT-/DM+	HT+/DM-	HT+/DM+
Men				
<i>N</i>	15,407	635	9410	911
Age (years)	50.8 ± 11.6	57.4 ± 10.3	58.2 ± 11.7	61.6 ± 10.5
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 2.7	23.1 ± 3.0	23.5 ± 3.0	23.7 ± 3.1
SBP (mmHG)	121.0 ± 11.1	124.3 ± 11.2	149.1 ± 16.4	148.2 ± 18.2
DBP (mmHG)	74.6 ± 8.6	74.6 ± 8.9	89.8 ± 10.4	87.1 ± 11.0
Serum total cholesterol (mmol/l)	5.0 ± 1.0	5.1 ± 1.0	5.1 ± 1.0	5.1 ± 1.0
Glucose (mmol/l)	5.5 ± 1.0	10.0 ± 4.6	5.8 ± 1.1	9.4 ± 4.2
Current smoking (%)	52.2	52.9	47.4	45.7
Women				
<i>N</i>	18,957	436	10,677	906
Age (years)	52.2 ± 12.0	60.3 ± 10.2	61.6 ± 10.9	65.1 ± 10.1
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 3.1	23.3 ± 3.1	24.2 ± 3.5	24.0 ± 3.8
SBP (mmHG)	118.7 ± 11.9	123.3 ± 11.4	150.0 ± 17.2	145.5 ± 21.2
DBP (mmHG)	72.4 ± 8.8	72.8 ± 8.9	87.0 ± 10.7	81.8 ± 11.9
Serum total cholesterol (mmol/l)	5.2 ± 0.9	5.5 ± 1.1	5.5 ± 0.9	5.7 ± 1.0
Glucose (mmol/l)	5.4 ± 0.9	10.0 ± 4.6	5.8 ± 1.1	8.8 ± 4.1
Current smoking (%)	6.5	8.3	5.7	8.4

Continuous variables are presented as the mean ± standard deviation and categorical variables are presented as a percentage.

HT-/DM- represents people without hypertension and diabetes, HT-/DM+ is those without hypertension but with diabetes, HT+/DM- is those with hypertension but without diabetes, and HT+/DM+ is those with both hypertension and diabetes

BMI body mass index, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

Risk factor level	Index age of lifetime risk			
	35 years	45 years	55 years	65 years
Men				
Hypertension				
No	8.2 (6.6–9.3)	8.2 (6.7–9.3)	8.1 (6.6–9.2)	7.6 (6.1–8.8)
Yes	17.4 (15.7–18.6)	17.3 (15.6–18.6)	16.7 (15.1–17.9)	15.8 (14.2–17.1)
Hypertension stratified by diabetes				
HT–/DM–	7.8 (6.3–9.0)	7.8 (6.3–9.0)	7.7 (6.2–8.9)	7.3 (5.8–8.5)
HT–/DM+	13.2 (4.8–18.5)	13.8 (5.4–19.3)	13.6 (5.2–19.1)	12.2 (3.8–17.9)
HT+/DM–	17.2 (15.5–18.5)	17.2 (15.5–18.5)	16.5 (14.8–17.8)	15.6 (14.0–17.0)
HT+/DM+	19.4 (12.8–24.6)	17.5 (11.7–21.3)	18.3(12.4–22.2)	17.5 (11.7–21.5)
Women				
Hypertension				
No	6.4 (5.3–7.3)	6.3 (5.2–7.2)	6.3 (5.2–7.2)	6.1 (5.1–7.1)
Yes	12.0 (10.8–13.0)	11.8 (10.7–12.3)	11.4 (10.3–12.3)	10.6 (9.6–11.5)
Hypertension stratified by diabetes				
HT–/DM–	6.2 (5.1–7.2)	6.2 (5.1–7.1)	6.2 (5.1–7.1)	6.0 (4.9–7.0)
HT–/DM+	9.5 (4.0–14.0)	10.0 (4.5–14.7)	10.3 (4.8–15.2)	9.7 (4.3–14.6)
HT+/DM–	11.7 (10.5–12.7)	11.5 (10.3–12.5)	11.0 (9.9–12.0)	10.4 (9.3–11.3)
HT+/DM+	15.0 (10.9–18.7)	15.0 (10.9–18.7)	14.2 (10.5–17.4)	13.2 (9.6–16.3)

The lifetime risk is presented as the percentage and 95% confidence interval. The lifetime risk is adjusted for competing risks.

HT–/DM– represents people without hypertension and diabetes, HT–/DM+ is those without hypertension but with diabetes, HT+/DM– is those with hypertension but without diabetes, and HT+/DM+ is those with both hypertension and diabetes

CVD cardiovascular disease

表 2 男女別の CVD 死亡の生涯リスク

(4) 個人の10年以内の循環器疾患の予測リスクの開発

八谷 寛 (藤田医科大学医学部公衆衛生学)
李 媛英 (藤田医科大学医学部公衆衛生学)
田中 佐智子 (滋賀医科大学社会医学講座医療統計学)
磯 博康 (大阪大学院医学系研究科公衆衛生学)
岡山 明 (生活習慣病予防研究センター)
辻 一郎 (東北大学大学院医学系研究科情報健康医学講座公衆衛生学分野)
坂田 清美 (岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座)
宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター)
上島弘嗣 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学)
三浦 克之 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学)
村上 義孝 (東邦大学医学部社会医学講座医療統計学)
岡村 智教 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)

Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T; EPOCH-JAPAN Research Group. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Oct 10. doi: 10.5551/jat.58958. Online ahead of print.

背景・意義

個々の人は、リスク因子を種々の組み合わせで有しているため、当該個人の予防介入を行うにあたっては、それらリスク因子の組み合わせから予測される疾病発生リスクの推定と、予測リスクカテゴリー別に定められた標準的方法を医師の判断により用いることが有用である。国内外で既に多くのリスク予測モデル（予測式、リスクエンジン）が開発され、使用されているが、欧米で開発されたモデルはイベント発生率および疾病構成割合が大きく異なるため、日本人へのそのままの適用は困難である。日本国内でも複数のリスクモデルが開発されているが、リスク因子の平均レベルや保有割合、疾病との関連性は時代によって異なる可能性があるため、1990年代後半から2000年代に開始されたコホートを含む最近の集団で開発する意義は大きい。また、職域コホート、都市部や農山村部コホートなど多様なコホートを含む日本を代表する集団でのリスクエンジンが望まれる。そのような広範な対象を含む大規模研究においては、エンドポイントを標準化が容易な死亡とすることが妥当である。さらに、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）が循環器疾患の重要なリスク因子であることが広く知られるようになってきているが、CKDを含むリスクエンジンは少なく、特に循環器疾患死亡を標的としたモ

デルはない。CKD のような重要な新規リスク因子を含むモデルを開発することで、識別能、適合度をより高め、ハイリスク者の正確な同定を行うことが可能となる。また、適切な交互作用項をモデルに含めることもモデルの改善に重要で、そのためには検出力の高い大規模なデータセット（EPOCH-JAPAN 循環器データベース）での解析が有用である。

方法

対象：EPOCH-JAPAN 研究の 15 のコホート男性 61,083 人と女性 86,382 人のうち、ベースラインが 1985 年以前、追跡期間の中央値が 10 年未満、さらに本研究で用いるリスク因子の測定が実施されてない 7 コホートを除外した。残りの 8 コホート（大崎・YKK・吹田・久山・ND90・大阪・JMS・愛知職域）の男性 31,214 人と女性 34,552 人のうち、年齢が 40 歳未満あるいは 80 歳以上の者（N=10,579）、現在喫煙の有無・収縮期血圧（SBP）・総コレステロール（TC）・HDL コレステロール（HDL）・尿タンパク・糖尿病の有病者のいずれの変数に欠測がある者（N=8,392）、循環器疾患の既往者（N=1,926）を除外し、最終的に男性 21,491 人、女性 23,378 人を対象とした。

エンドポイント：エンドポイントは虚血性心疾患、脳卒中、虚血性心疾患と脳卒中（心血管疾患：CVD）3 種とした。

統計解析：解析は男女合わせて実施した。コホートを層化変数とした層化 COX 比例ハザードモデルを用いて解析した。性別・現在喫煙の有無・尿タンパクの有無・糖尿病の有病者は 2 値変数、年齢・SBP・TC/HDL 比は対数変換をした値を解析に用いた。単変量モデルで統計学的に有意な（ $P < 0.10$ ）変数及び性別、年齢それぞれと残りの各変数の間の交互作用項（ $P < 0.10$ のもの）を多変量モデルに投入し、変数減少法（ $P < 0.10$ を基準）で最終モデルに含まれるリスク因子を決定した。なお、脳卒中、CVD のモデルには TC/HDL 比を予測因子として検討は行っていない。コホートごとの平均 10 年生存率に該当エンドポイントの死亡者数を重み付けし、集団全体の平均 10 年生存率を算出し、予測式のベースラインハザードとして当てはめた。予測モデルの識別能は解析集団全体における c-statistic を求め、適合度は予測リスクを 10 分位し、その平均予測リスクと観察リスクとの calibration plot で示し、Hosmer-Lemeshow 検定で検証した。

結果

開発に用いたコホートのリスク因子の平均値または保有割合を Table 1 に、各リスク因子の冠動脈疾患、脳卒中、CVD との関連（単変量解析）を Table 2 に示した。多変量モデルで選択された変数は冠動脈疾患モデルで年齢、性別、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、TC/HDL 比、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用であった（Table 3）。脳卒中モデルでは、年齢、現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用；CVD モデルでは、年齢、性別、

現喫煙、糖尿病、尿蛋白、収縮期血圧、年齢と収縮期血圧の交互作用、年齢と現喫煙の交互作用であった。

開発した冠動脈疾患モデルの識別能は 0.84 (95%信頼区間 : 0.73-0.93)、脳卒中モデルは 0.81 (0.73-0.88)、CVD モデルは 0.82 (0.75-0.88) であった。冠動脈疾患モデルと CVD モデルの適合度は良好であった。脳卒中モデルも概ね適合していたが、Hosmer-Lemshow 検定は有意 (非適合) であった(Figure 1-3)。性年齢階級別の平均リスクを Table 4 に示した。

結論

日本の一般住民と職域の労働者を対象に開発した長期にわたる循環器疾患死亡の予測モデルは、リスク予測を通じての個人や集団の健康意識の向上、ハイリスク者が早めに行動変容を起こすことに貢献できる。

Table 1. Baseline characteristics of the participating cohorts, means (standard deviation) or percentage, EPOCH-JAPAN Study.

Cohort	N	Baseline year	Age (year)	Men (%)	Current smoking	SBP (mmHg)	TC (mg/dl)	HDLC (mg/dl)	TC/HDLC	Proteinuria +	Prevalent DM +
Hisayama	2,475	1988	57.5 (10.4)	42.5	25.2	132.4 (20.4)	207.0 (42.0)	50.4 (11.7)	4.3 (1.2)	5.7	8.8
NIPPON DATA 90	5,367	1990	56.1 (10.5)	42.8	28.1	138.3 (20.3)	206.6 (37.9)	53.8 (15.4)	4.1 (1.4)	2.8	4.3
YKK	2,797	1990	47.1 (5.3)	67.4	39.2	119.2 (15.7)	202.6 (35.0)	52.9 (13.2)	4.1 (1.2)	4	2.5
Suita	5,016	1991	58.6 (10.7)	47.5	29.3	129.8 (22.0)	210.8 (37.1)	52.7 (13.8)	4.3 (1.3)	6.1	4.6
JMS	9,535	1994	57.3 (9.1)	38.7	21.9	130.3 (20.7)	194.2 (34.7)	51.2 (12.9)	4.0 (1.2)	1.8	3
Osaki	10,898	1995	61.5 (9.4)	47.6	26	131.2 (17.5)	204.0 (35.2)	51.7 (12.8)	4.2 (1.2)	1.7	5.5
Osaka	4,767	1996	57.3 (9.6)	36.3	23.7	135.4 (20.5)	213.4 (36.7)	59.4 (14.8)	4.3 (9.3)	2	3.5
Aichi	4,014	2002	50.1 (5.6)	81.2	31.1	127.4 (15.7)	211.7 (34.8)	58.7 (15.8)	3.8 (1.1)	2.3	6.7
Overall	44,869	-	57.0 (10.1)	48	26.7	131.1 (19.8)	204.8 (36.7)	53.4 (14.1)	4.1 (3.2)	2.8	4.6

SBP indicates systolic blood pressure; TC, total cholesterol, HDLC, high density lipoprotein cholesterol; DM, diabetes mellitus.

Table 2. Univariable hazard ratios (HRs) and 95% confidence interval (95% CI).

	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	HRs (95% CI)	P	HRs (95% CI)	P	HRs (95% CI)	P
Ln-age (year)	1,469 (533-4,050)	<0.0001	2,486 (1,130-5,468)	<0.0001	2,047 (1,098-3,815)	<0.0001
Men (%)	2.65 (2.06-57.1)	<0.0001	1.43 (1.19-15.3)	<0.0001	1.77 (1.53-60.1)	<0.0001
Current smoking (%)	2.07 (1.63-35.3)	<0.0001	1.40 (1.16-11.9)	0.0006	1.62 (1.40-40.6)	<0.0001
Prevalent DM + (%)	2.69 (1.82-25.1)	<0.0001	2.26 (1.67-27.4)	<0.0001	2.41 (1.90-51.6)	<0.0001
proteinuria + (%)	3.04 (1.95-24.4)	<0.0001	2.72 (1.90-30.1)	<0.0001	2.83 (2.15-54.3)	<0.0001
Ln-SBP (mmHg)	34.9 (16.16-75.2)	<0.0001	28.4 (15.77-51.2)	<0.0001	30.6 (19.2-48.9)	<0.0001
Ln-(HDLC/TC ratio)	0.59 (0.41-0.83)	0.0028	-	-	-	-

DM indicates diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure, HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Table 3. Multivariate regression coefficients (standard errors).

	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	β (standard error)	<i>P</i> value	β (standard error)	<i>P</i> value	β (standard error)	<i>P</i> value
Ln-age (year)	61.1992 (15.7527)	0.0001	37.4061 (12.3059)	0.0024	45.5499 (9.7502)	<0.0001
Men (%)	0.6587 (0.1450)	<0.0001	-		0.3009 (0.0843)	0.0004
Current smoking (%)	15.3639 (4.3414)	0.0004	8.2429 (3.2749)	0.0118	10.6493 (2.5905)	<0.0001
Prevalent DM + (%)	0.5625 (0.1998)	0.0049	0.4568 (0.1570)	0.0036	0.4941 (0.1234)	<0.0001
proteinuria + (%)	0.5824 (0.2297)	0.0112	0.6362 (0.1847)	0.0006	0.6212 (0.1439)	<0.0001
Ln-SBP (mmHg)	46.3700 (13.3193)	0.0005	26.3995 (10.4481)	0.0115	33.3073 (8.2662)	<0.0001
Ln-(HDL/TC ratio)	-0.3593 (0.1885)	0.0566	-	-	-	-
Ln-age*Ln-SBP	-10.6145 (3.1716)	0.0008	-5.9229 (2.4876)	0.0173	-7.5446 (1.9681)	0.0001
Ln-age*Current smoking	-3.5197 (1.0336)	0.0007	-1.8451 (0.7823)	0.0184	-2.4200 (0.6181)	<0.0001

DM indicates diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Table 4. Sex-specific mean 10-year risk (%) of death from coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease according to 5-year age groups, EPOCH-JAPAN Study.

Age range (year)	Coronary heart disease		Stroke		Cardiovascular disease	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men
40-44	0.008	0.06	0.02	0.06	0.03	0.11
45-49	0.02	0.12	0.07	0.13	0.08	0.24
50-54	0.06	0.26	0.17	0.28	0.21	0.51
55-59	0.13	0.50	0.36	0.58	0.45	1.03
60-64	0.28	0.89	0.74	1.09	0.94	1.89
65-69	0.55	1.38	1.39	1.78	1.76	3.03
70-74	1.04	2.29	2.55	3.01	3.25	5.05
75-80	1.84	3.63	4.38	4.83	5.60	8.00

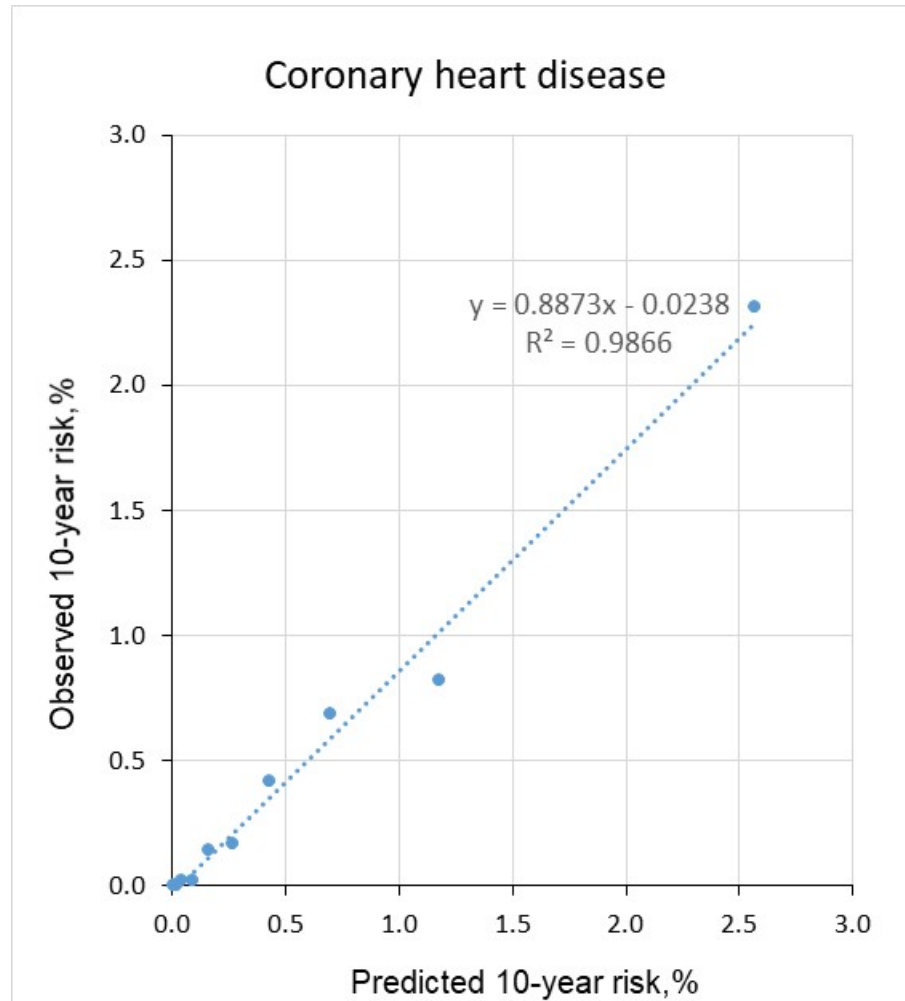


Figure 1. Calibration plots for death from coronary heart disease, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk. Solid point denotes each decile. Coefficient of the regression=0.8725, constant of the regression=-0.0238. Calibration for $\chi^2=11.39$ P=0.18

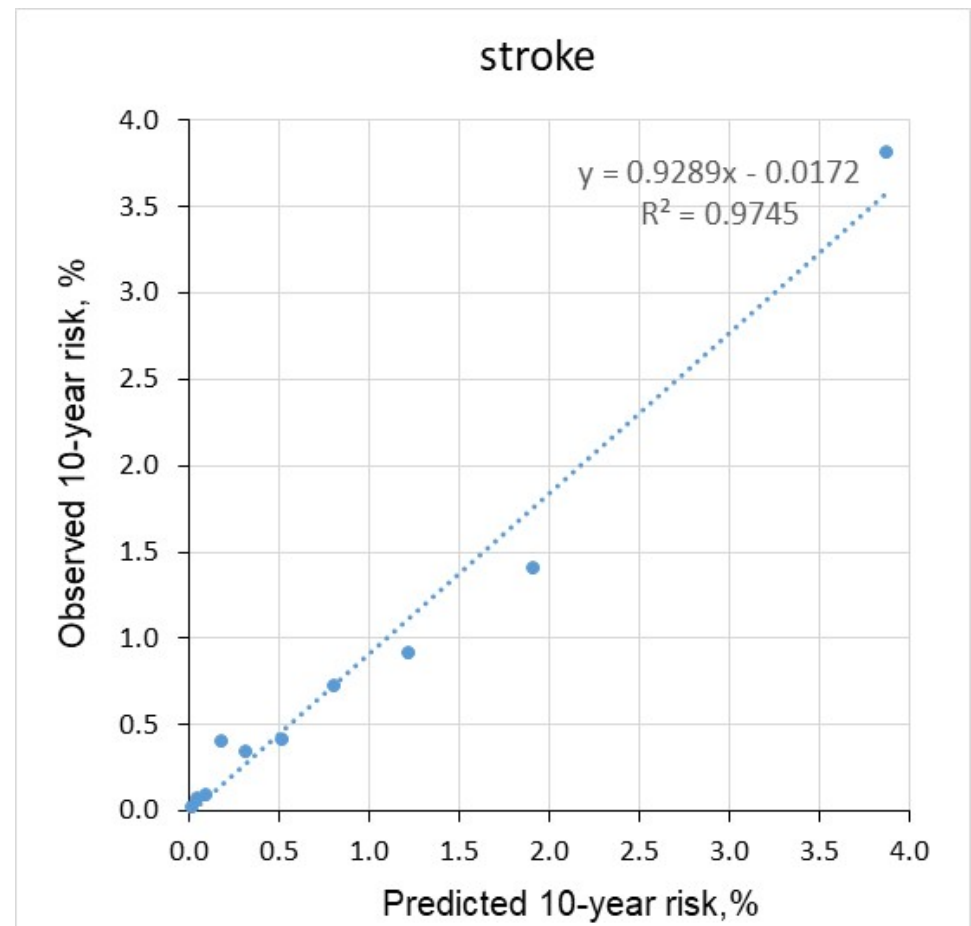


Figure 2. Calibration plots for death from stroke, showing predicted and observed 10-year risk according to deciles of predicted 10-year risk. Solid point denotes each decile. Coefficient of the regression=0.9289, constant of the regression=-0.0172. Calibration for $\chi^2=23.69$ P=0.003

