

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

健康日本21（第二次）では、脳血管疾患・虚血性心疾患の年齢調整死亡率の減少を達成するため、高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病の4つの指標が設定されている。本研究では鶴岡メタボロームコホート研究を対象に、動脈硬化性疾患の10年間の発症リスク予測スコア（久山町研究）を用いて、個人のリスクスコアと発症確率を算出した。また、危険因子の目標が達成された場合の発症確率の変化を確認するため、平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合かつ/またはLDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合における発症確率も算出した。その結果、高血圧と脂質異常症の指標が改善された場合、動脈硬化性疾患発症確率の分布は全体に低い方へ移動し、男女共に僅かではあったが、高リスクの割合が男性1.7%、女性0.2%減少した。本研究結果を日本集団全体で当てはめると、改善後に減少した患者数は男性67,702人、女性6,177人であることから、高血圧と脂質異常症の目標が達成された場合、疾患の減少割合は大きくはないが、実社会の人口に当てはめるとその効果は非常に大きいことが明らかとなった。以上より、動脈硬化性疾患のリスクスコアを地域集団の評価に利用して、予防対策の効果をシミュレーションすることが可能であることが示唆された。

研究協力者

佐田みずき 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
原田 成 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

①高血圧（収縮期血圧4mmHg低下）、②脂質異常症（高コレステロール血症者の割合を25%減少）、③喫煙（40歳以上の喫煙希望者がすべて禁煙）、④糖尿病（有病率の増加抑制）と設定され、各指標が個別に評価されている。危険因子の目標がそれぞれ達成された場合に期待される脳血管疾患・虚血性心疾患の死亡率の減少割合は、統計的に調整した推定式を用いて算出されており、例えば、高血圧の目標である「収縮期血圧の平均値を4mmHg低下させる」場合、脳血管疾患死亡率が男性8.9%、女性5.8%、虚血性心疾患の死亡率が男性5.4%、女性7.2%減少すると推計されている[1]。当該推定式は大規模疫学研究の統合解析に基づいているが、各自治体で予防対策による循環器疾患の患者数・死亡者数の推移を予測する際には日本人を対象に開発された絶対リスク予測ツールを使用するの

A. 研究目的

循環器疾患の確立した危険因子として、高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病が挙げられる。循環器疾患の発症予防においては危険因子の管理が中心となるため、健康日本21（第二次）ではそれぞれの危険因子について改善を図るという観点でこれら4つが指標とされている[1]。具体的には、脳血管疾患・虚血性心疾患の年齢調整死亡率の減少を達成するため、①高血

が簡便である。

国内のコホート研究に基づく動脈硬化性疾患の絶対リスクを予測するための評価法は複数開発されている。例えば、冠動脈疾患の10年間の発症リスクを予測する吹田スコア[2]は、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版（日本動脈硬化学会）で絶対リスク推定に用いられ、これにより脂質管理目標値の設定がされている[3]。直近では久山町研究において、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を含む動脈硬化性疾患の10年間の発症リスクを予測する新しいスコアが開発された[4]。このスコアは、年齢（5区分）、性別、収縮期血圧（5区分）、糖尿病、HDLコレステロール（3区分）、LDLコレステロール（4区分）、尿蛋白、現在喫煙、定期的な運動から構成されている。

本研究では、この久山町研究の新しい絶対リスク予測スコアを用いて、地域住民のコホート研究を対象に各個人の検査データを代入してリスクスコアを計算し、スコアから求められる発症確率の分布を確認した。また、健康日本21（第二次）と同様に各危険因子の目標が達成された場合の発症率の減少割合を算出するため、高血圧（収縮期血圧4mmHg低下）と脂質異常症（高コレステロール血症者（LDLコレステロール160mg/dL以上）の割合を25%減少）に焦点を当て、それぞれの発症確率の分布を確認した。また、これらの危険因子は実際には相互に関連していることから、高血圧と脂質異常症の目標が同時に達成された場合の発症確率の分布も算出した。

なお、健康日本21（第二次）では、喫煙や糖尿病も循環器疾患の危険因子として目標値が設定されているが、これらは循環器疾患だけと紐づけられているわけではないため、本研究では示していない。

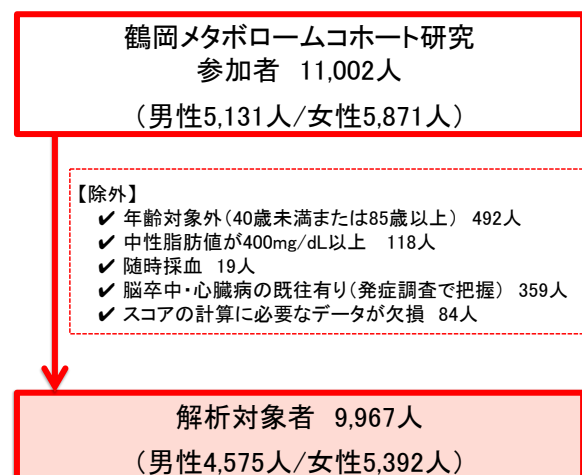
B. 研究方法

本研究では、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鶴岡メタボロームコホート研究を対象とした。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・鶴岡市立庄内病院等、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。

図1に示した通り、40歳以上かつ脳卒中・心臓病の既往者を含まない9,967人（男性4,575人、女性5,392人）を本研究における解析対象者とし、久山町研究の新しいスコア[4]を計算した。なお、糖尿病は空腹時血糖値が126mg/dL以上かつ/またはヘモグロビンA1c（HbA1c）値が6.5%以上かつ/または血糖降下薬の服薬者と定義した。また、スコアの計算表には定期的な運動の項目も含まれるが、本解析では計算に含めなかった。計算されたスコアから、さらに、10年間の動脈硬化性疾患（冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞）の発症確率を求め、発症リスクを、低リスク（2%未満）、中リスク（2～10%未満）、高リスク（10%以上）に分類した。

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



さらに、指標が改善された場合に発症確率がどのように変化するかを確認するため、

- 1) 平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合
- 2) LDLコレステロール値が160mg/dL以上の者（高LDLコレステロール血症）のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合
- 3) 平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合かつ/またはLDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合

について検証を行った。1)については、解析対象者の収縮期血圧値から4mmHgを減じてスコアを計算した。2)については、LDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち無作為に抽出した4人に1人のLDLコレステロール値を135mg/dLに固定してスコアを計算した。3)については、1)および2)の条件にてスコアを計算した。

（倫理面への配慮）

鶴岡メタボロームコホート研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会（承認番号20110264）の承認を得ている。また、対象者には文書と口頭で説明を行い、文書による同意を得ている。なお危険因子の評価を行うことは、鶴岡メタボロームコホート研究の研究計画に含まれている。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は、男性 60.7歳（標準偏差 9.0）、女性 60.5歳（標準偏差 9.0）であった。図2-1および図2-2に、久山町研究のスコアによる10年以内の発症確率の分布を男女別に示した。女性と比べて、男性で動脈硬化性疾患の発症確率が高い者が多いことが分かる。また、予測される発症リスクの分類は、男性では低リスク12.9%、中リスク58.8%、高リスク28.2%であり、これは、女性ではそれぞれ51.0%、48.3%、0.8%であった。

図3には、平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合における発症確率の分布を示した。男

女ともに、改善前と比べて、改善後の発症確率の分布は全体に低い方へ移動した。予測される発症リスクの分類は、男性では高リスクが減少し（改善前28.2%、改善後26.8%）、低・中リスクが増加した（低リスク：それぞれ12.9%、13.7%、中リスク：58.8%、59.6%）（図3-1）。女性では中・高リスクが減少し（中リスク：それぞれ48.3%、46.4%、高リスク：0.8%、0.6%）、低リスクが増加した（51.0%、53.0%）（図3-2）。

図4には、LDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合における発症確率の分布を示した。男女ともに、改善前と比べて僅かではあるが、改善後の発症確率の分布が低い方へ移動した。予測される発症リスクの分類は、男性では高リスクが減少（改善前28.2%、改善後27.9%）、低・中リスクが増加（低リスク：それぞれ12.9%、13.1%、中リスク：58.8%、59.0%）（図4-1）、女性では中・高リスクが減少（中リスク：それぞれ48.3%、48.0%、高リスク：0.8%、0.7%）、低リスクが増加（51.0%、51.2%）（図4-2）という結果であった。

図5には、平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合かつ/またはLDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合における発症確率の分布を示した。男女ともに、改善前と比べて、改善後の発症確率の分布は全体に低い方へ移動した。予測される発症リスクの分類は、男性では高リスクが1.7%減少し（改善前28.2%、改善後26.5%）、低・中リスクが増加した（低リスク：それぞれ12.9%、13.8%、中リスク：58.8%、59.7%）（図5-1）。女性では中・高リスクがそれぞれ2.2%、0.2%減少し（中リスク：それぞれ48.3%、46.1%、高リスク：0.8%、0.6%）、低リスクが増加した（51.0%、53.3%）（図5-2）。

図 2-1. 久山町スコア（新）による 10 年以内の発症確率の分布（男性）

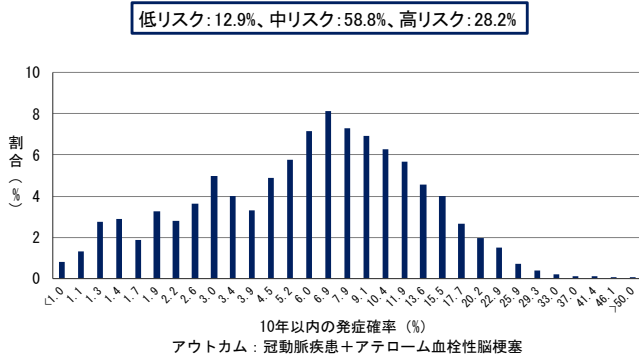


図 2-2. 久山町スコア（新）による 10 年以内の発症確率の分布（女性）

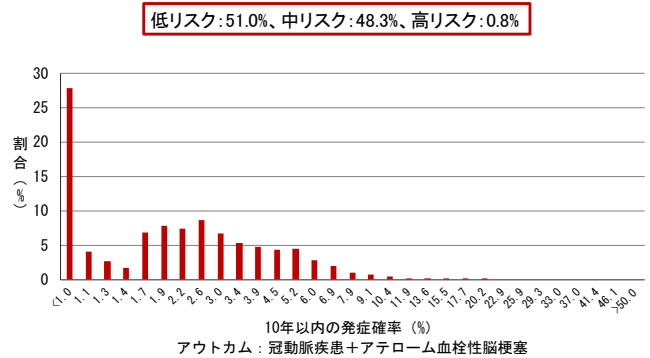


図 3-1. 久山町スコア（新）による10年以内の発症確率の分布
—平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合—
(男性)

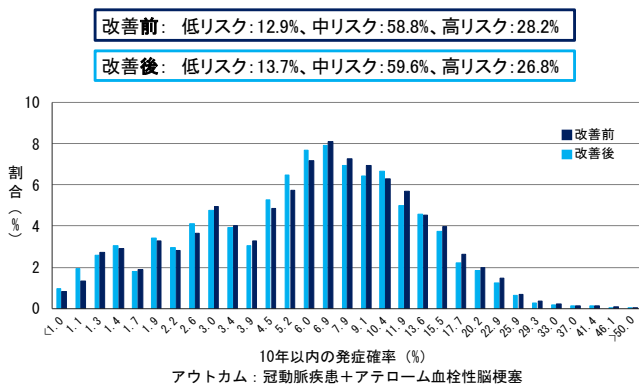


図 3-2. 久山町スコア（新）による10年以内の発症確率の分布
—平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合—
(女性)

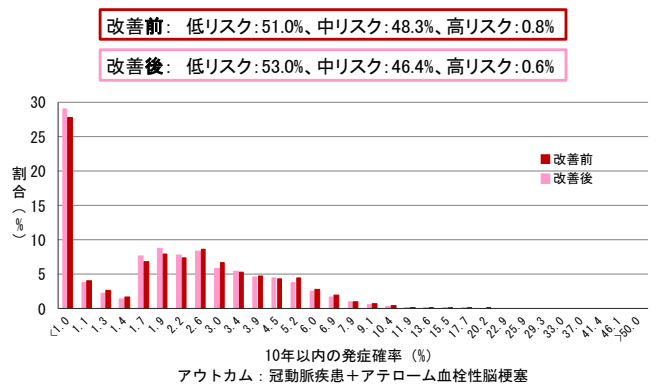


図 4-1. 久山町スコア（新）による 10 年以内の発症確率の分布
—LDL コレステロール値が 160mg/dL 以上の者のうち 4 人に 1 人が 135mg/dL に下がった場合—
(男性)

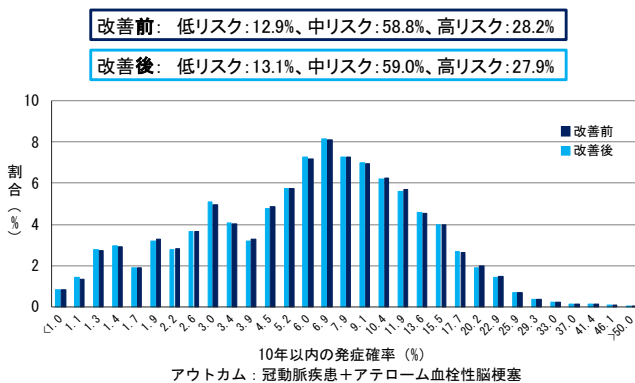


図 4-2. 久山町スコア（新）による 10 年以内の発症確率の分布
—LDL コレステロール値が 160mg/dL 以上の者のうち 4 人に 1 人が 135mg/dL に下がった場合—
(女性)

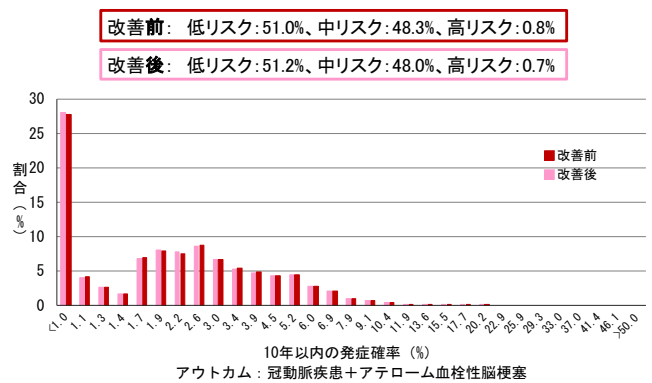


図5-1. 久山町スコア（新）による10年以内の発症確率の分布
 ー平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合かつ/またはLDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合ー（男性）

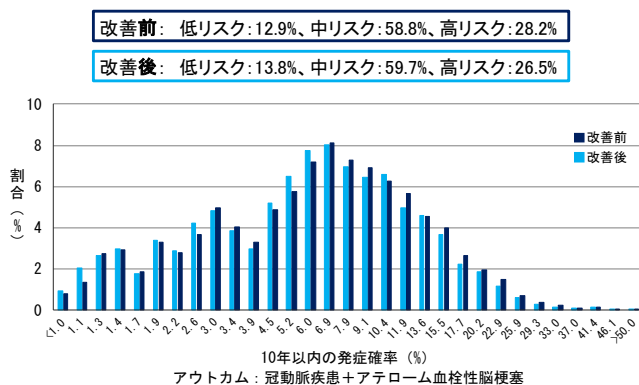
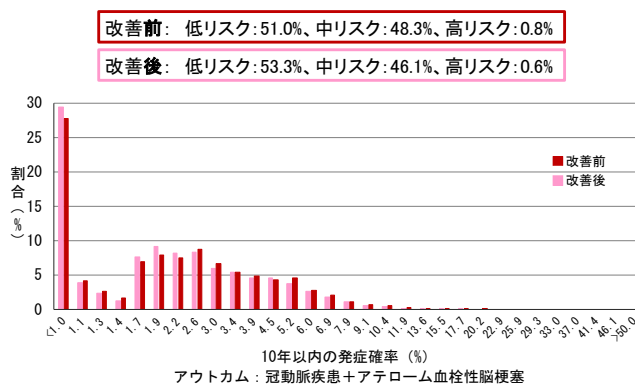


図5-2. 久山町スコア（新）による10年以内の発症確率の分布
 ー平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合かつ/またはLDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合ー（女性）



D. 考察

本研究結果より、健康日本21（第二次）における循環器疾患発症予防の指標に含まれる高血圧と脂質異常症が改善された場合、動脈硬化性疾患発症確率の分布は全体に低い方へ移動し、男性では高リスクの割合が、女性では中・高リスクの割合が、共に僅かではあったが減少した。

本研究結果を日本集団全体で当てはめると、令和2年における40～74歳人口は男性29,282,907人、女性29,697,299人であることから[5]、本研究で算出された改善前の高リスクの割合（男性28.2%、女性0.8%）より、高リスクに該当する人数は男性8,257,780人、女性237,578人となる。このうち、高リスク群の久山町研究のスコアによる動脈硬化性疾患の発症確率の中央値は男性13.6%、女性10.4%であることから、10年間の動脈硬化性疾患の患者数は男性1,123,058人、女性24,708人と推計される。同様に、平均の収縮期血圧値が4mmHg下がった場合かつ/またはLDLコレステロール値が160mg/dL以上の者のうち4人に1人が135mg/dLに下がった場合には、高リスクに該当する人数は男性7,759,970人、女性178,184人であり、このうち動脈硬化性疾患の推計発症数は男性

1,055,356人、女性18,531人となる。つまり、改善後に減少した患者数は男性67,702人、女性6,177人となる。したがって、高血圧と脂質異常症の目標が達成された場合、減少割合で見ると大きくはないが、実際の人口に当てはめた患者数として見ると、循環器疾患発症予防の指標に含まれる高血圧と脂質異常症が改善することで得られる効果は非常に大きいことが分かる。

今回は、日本全体を例に患者数を推計したが、各自治体でも同様に、当該地域の循環器疾患の発症リスクや患者数を推計する際には絶対リスク予測ツールを使用するのが簡便であり、かつリスクスコアを用いることで危険因子への対策による効果を予測できると考えられる。

E. 結論

地域住民のコホート研究参加者を対象に、動脈硬化性疾患（冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞）の10年間の発症リスクを予測するスコアから発症確率の分布を算出した。その結果、健康日本21（第二次）において、循環器疾患の危険因子として目標設定されている指標のうち、高血圧と脂質異常症の目標が達成された場合、疾患の減少割合は大きくはないが、実社会の人口に当てはめるとその効果は非常に大

きいことが明らかとなった。以上より、動脈硬化性疾患のリスクスコアを地域集団の評価に利用して、予防対策の効果をシミュレーションすることが可能であることが示唆された。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省. 健康日本21 (第二次). https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkouippon21.html. (2022年3月29日閲覧)
- 2) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:784-798.
- 3) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版.
- 4) Honda T, Chen S, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Furuta Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Japanese Adults: The Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29: 345-361.
- 5) 厚生労働省. 令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html>. (2022年月29日閲覧)

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし