

令和3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

「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(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

2. 都市部地域住民における循環器疾患（脳卒中発症）リスクスコアの開発

研究分担者 小久保 喜弘 所属 国立循環器病研究センター

脳卒中は、国民の死亡原因の第4位を占めており、要介護が必要となった主な原因は、認知症が第1位、脳血管疾患が第2位である。65歳以上認知症患者の約3割は、脳血管性障害を基盤とする血管性認知症が占め、我が国の高齢化率が世界で最も高く、さらに増加し続けているため脳卒中予防が非常に重要である。近年、複数の脳卒中の予測モデルが出たが、それらの結果は必ずしも一致していない。そこで、今回都市部地域住民を対象とした吹田研究を用いて、脳卒中のリスクスコアを検討した。

吹田研究参加者のうち、ベースライン調査時に循環器病既往歴のない6,641名を対象に、脳卒中の新規発症を追跡し、Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

平均17.1年の追跡期間中に372名に脳卒中が新たに発症した（脳梗塞233名、脳出血70名、くも膜下出血33名、分類不能脳卒中36名）。リスクスコアモデルの構成因子として年齢（45～54歳、55～59歳、60～64歳、65～69歳、70～74歳、75～79歳）、喫煙、収縮期血圧（130～139mmHg、140～149mmHg、 ≥ 150 mmHg）、高血糖（100～125mg/dL、 ≥ 126 mg/dL）、慢性腎臓病、心房細動が最終的に残り、それぞれのスコアを提示し、それぞれのスコアの合計と10年間の間に新規発症する脳卒中の予測確率を解析した（最終モデルのAUROC0.76、適合度p値0.213）。

A.. 目的

令和元年国民生活基礎調査（厚生労働省）によると、脳卒中は、国民の死亡原因の第4位を占めており、要介護が必要となった主な原因は、認知症（17.6%）が第1位で、脳血管疾患（16.1%）が第2位である。65歳以上認知症患者の約3割は、脳血管性障害を基盤とする血管性認知症が占め、我が国の高齢化率が世界で最も高く、さらに増加し続けているため、脳卒中患者数のさらなる増加が予想されており、脳卒中予防が非常に重

要である。近年、複数の脳卒中の予測モデルが出てきているが（表1）、それらの結果は必ずしも一致していない。そこで、今回都市部地域住民を対象とした吹田研究を用いて、脳卒中の予測モデル（リスクスコア）を検討した。

B. 研究方法

吹田研究参加者である30～79歳の都市部一般住民のうち、ベースライン調査時に循環器病の既往歴のない6,641名（男性3,065名、

女性 3,576 名) を対象に、脳卒中の新規発症を追跡した。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。開発されたリスクモデルの識別能力を試験するために ROC 曲線が実行され、ROC 曲線下の面積 (AUROC) が決定された。リスクモデルのキャリブレーションは、Hosmer-Lemeshow 統計を使用して予測された脳卒中発症と実際の脳卒中発症を比較することにより実行した。

C. 研究結果

平均 17.1 年の追跡期間中に 372 名に脳卒中が新たに発症した (脳梗塞 233 名、脳出血 70 名、くも膜下出血 33 名、分類不能脳卒中 36 名)。リスクスコアモデルの構成因子として年齢 (45~54 歳、55~59 歳、60~64 歳、65~69 歳、70~74 歳、75~79 歳)、喫煙、収縮期血圧 (130~139mmHg、140~149mmHg、 ≥ 150 mmHg)、高血糖 (100~125mg/dL、 ≥ 126 mg/dL)、慢性腎臓病、心房細動が最終的に残り、それぞれのスコアを提示し (表 2)。それぞれのスコアの合計と 10 年間の間に新規発症する脳卒中の予測確率を解析した (表 3)。最終モデルの AUROC は 0.76、適合度の p 値は 0.213 であった。例えば、66 歳 (9 点) で、吸わない (0 点)、収縮期血圧 136mmHg (1 点)、空腹時血糖 112mg/dL (1 点)、慢性腎臓病 (1 点)、心房細動なし (0 点) であれば、合計点が 12 点となり、10 年以内に脳卒中を発症する予測確率が 9% になる。

D. 考察

今回の結果は、これまでの日本の脳卒中予測モデルとよく一致していた。たとえば、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病は、これまでの日本の脳卒中リスクモデル全てにも含ま

れており、心房細動は JALS 研究にも含まれていた。腎機能ではクレアチニンや尿蛋白としては項目が出ていたが、慢性腎臓病 (CKD) としては今回が初めてであった。また、今回のリスクモデルでは、性別、過体重以上、降圧剤、HDL コレステロールは未調整による解析では有意でしたが、多変量調整では関連性がなくなった。

今回のモデルで重要なことは、高血圧や糖尿病の診断を受けなくても、その前段階である高値血圧と耐糖能障害が脳卒中発生の重要な危険因子であることを示したことである。吹田研究ではこれまでに高値血圧 (120~139/80~89mmHg) でかつ耐糖能障害 (空腹時血糖 100~125mg/dL) を有する研究対象者が全体の 1 割に相当し、循環器病の危険度が約 2 倍であることを示しました (*Hypertens Res.* 2010; 33:1238-43)。このような結果により、より早い段階で予防的に生活習慣の改善を開始することを奨励する。

吹田研究ではこれまで、冠動脈疾患、心房細動、循環器病の発症予測ツールを開発してきた (注 1)。今回、脳卒中の発症予測ツールを開発することで、主要な循環器病がそろった形になった。

サンプル数が小さいため、脳卒中の病型別分類によるリスク予測モデルを提示することは出来なかった。脳梗塞や脳出血のリスク予測モデルを開発するためには、さらに大規模のコホート対象者を用いて検討する必要がある。また、今回のリスク予測モデルには、生活習慣の中でも食事要因や運動、睡眠などに関する要因を検討していないので、今後さらなる研究が必要である。

E. 結論

わが国の都市部一般住民集団において、10年以内の脳卒中の発症確率を予測するスコアを開発した。高値血圧と耐糖能障害、慢性腎臓病も脳卒中リスクスコアの因子として寄与していた。今後、生活習慣で脳卒中リスクスコアをさらに寄与可能な要因を検討して、リスクスコアに生活習慣要因を加えて保健指導に使える様にする。

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. Arafá A, Kokubo Y, Sheerah HA, Sakai Y, Watanabe E, Li J, Kohmo KH, Teramoto M, Nakao YM, Koga M. Developing a Stroke Risk Prediction Model Using Cardiovascular Risk Factors: The Suita Study –Stroke Risk in Urban Population. *Cerebrovasc Dis*. 2021. (in press)
2. Arafá A, Kokubo Y, Shimamoto K, Kashima R, Watanabe E, Sakai Y, Li J, Teramoto M, Sheerah H, Kusano K. Sleep duration and atrial fibrillation risk in the context of predictive, preventive, and personalized medicine: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *EPMA Journal*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13167-022-00275-4>.
3. Li J, Kokubo Y, Arafá A, et al. Mild hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular disease: The Suita Study. *J Atheroscler Thromb*. doi.org/10.5551/jat.63317

表 1. 脳卒中リスク予測モデルを開発した日本の研究の要約

著者（発行年） 研究名	対象者数 （年齢）	追跡期 間, 年	目的疾患	最終モデルの危険因子
野田 (2006)[1] 茨城コホート	92,277 人 (40-79 歳)	8 年間	脳卒中死亡	年齢, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤, 糖尿病, HDL コレステロール, クレアチニン, 肝機能(AST, ALT), 喫煙
有馬 (2009)[2] 久山町研究	2,634 人 (≥40 歳)	14 年間	循環器病（虚血性心疾患と脳卒中）発症	年齢、性、収縮期血圧、糖尿病, HDL コレステロール, LDL コレステロール, 喫煙
石川 (2009)[3] JMS 研究	12,276 人 (19-93 歳)	10.7 年間	全脳卒中, 脳梗塞, 出血性脳卒中発症	年齢, 収縮期血圧, 糖尿病, 喫煙
八谷 (2013)[4] 多目的コホート	15,672 人 (40-69 歳)	14 年間	全脳卒中発症	年齢, 性, BMI, 血圧, 降圧剤, 糖尿病, 喫煙
八谷 (2016)[5] 多目的コホート	15,672 人 (40-69 歳)	16.4 年間	全脳梗塞発症	年齢, 性, HDL コレステロール, non-HDL コレステロール, 収縮期血圧, 降圧剤, 糖尿病, 喫煙
原田 (2019)[6] JALS 研究	67,969 人 (40-89 歳)	6.9 年間	全脳卒中発症	年齢, 性, 血圧, 糖尿病, 心房細動, 喫煙
本田 (2021)[7] 久山町研究	2,454 人 (40-84 歳)	24 年間	虚血性循環器病（虚血性心疾患と脳梗塞）発症	年齢, 性, 収縮期血圧, 糖尿病, HDL コレステロール, LDL コレステロール, 尿蛋白, 喫煙

[1] Nihon Koshu Eisei Zasshi. 2006;53:265–76; [2] Hypertens Res.2009;32:1119–22; [3] J Epidemiol. 2009;19:101–6; [4] Stroke.2013;44:1295–302; [5] Circ J. 2016;80: 1386–95; [6] Hypertens Res. 2019;42:567–79; [7] J Atheroscler Thromb. 2021 Jan 22. doi: 10.5551/jat.61960.

表 2. 脳卒中発症リスク因子とスコア

因子		スコア
年齢（歳）	45～54	5
	55～59	6
	60～64	7
	65～69	9
	70～74	10
	75～79	12
喫煙	現在喫煙	2
収縮期血圧 (mmHg)	130～139	1
	140～149	2
	≥150	3

空腹血糖(mg/dL)	100～125	1
	≥126	3
慢性腎障害	有	1
心房細動	有	5

表 3. スコアレベル別による 10 年間の脳卒中発症予測率

スコアの合計	10 年間の脳卒中発症率 (%)
0～5	1.08
6～7	2.11
8～9	5.41
10～11	8.23
12～13	9.03
14～15	13.54
16～26	18.56

(注 1) 循環器病予測ツール

吹田スコア (10 年間による冠動脈疾患発症リスクスコア)

<https://www.ncvc.go.jp/pr/release/006484/>

健診や外来受診時の検査項目で、10 年後の冠動脈心疾患発症の予測が可能である。

日本動脈硬化学会では動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版に吹田研究の成果を採択し、「吹田スコアによる冠動脈疾患発症確率と脂質管理目標値」を簡単に求めることができるようになった。

https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool/

吹田心房細動スコア (10 年間による心房細動罹患リスクスコア)

https://www.ncvc.go.jp/pr/release/20170606_press/

健診や外来受診時の検査項目程度で、10 年後の心房細動の予測が可能である。

モデル因子：性、年齢、循環器リスク（収縮期高血圧、過体重以上[BMI≥25 kg/m²]、心房細動以外の不整脈、虚血性心疾患)、生活習慣・血清脂質(過剰飲酒[≥2 合/日]、喫煙、non-HDLc*[130-189mg/dL])、心雑音または弁膜症

心房細動罹患予測確率 (10 年間)：0.5%未満～27%

10 年後の心房細動予測確率を示すスコアファイル【xlsx:19KB】

吹田循環器病スコア (10 年間による循環器病発症リスクスコア)

https://www.ncvc.go.jp/pr/release/20200228_press/

健診程度の簡単な検査結果と心電図検査で 10 年後の循環器病（冠動脈疾患+脳卒中）発症の予測確率が求められる。

モデル因子：性、年齢、血圧、non-HDLc 値*、HDL コレステロール値、喫煙、糖尿病、蛋白尿、心電図検査(心房細動、左室高電位)

循環器病発症予測確率 (10 年間)：1%以下～25% (心電図検査なし、心電図検査有で 26%)

*：Non-HDLc=[総コレステロール値]-[HDL コレステロール値]