

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
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 NCD 疫学研究センター予防医学部門 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いない課題も多い。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を対象に、危険因子の変動や予測可能期間の影響の検討と、より精緻な予測可能なツールの開発を目的とした研究を企画した。2年目の本年は、(1) 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、(2) 21世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))の目標設定に関する検討、(3) リスク評価モデルに関連した統合データ解析、(4) 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4つの研究テーマを実施した。

その結果、(1) 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収縮期血圧やHbA1cの薬剤治療なしのグループでは単年値を用いたハザード比が、5年平均や5年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向が示され、この傾向は疾患種別によらなかった。また経時データのバラツキ(標準偏差)の検討では、収縮期・拡張期血圧ともに治療なしのグループで5年間の血圧平均値を調整してもその影響は有意であった。(2) 21世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))の目標設定に関する検討では、収縮期血圧の集団平均値の低下が2 mmHgで循環器疾患死亡の減少数・割合(%)は6414人(2.5%)、5 mmHgで循環器疾患死亡の減少数・割合(%)が15352人(6.0%)と予想され、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響が示された。(3) リスク評価モデルに関連した統合データ解析では、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テーマに関し、統合データベースを活用し、研究成果をまとめた。(4) 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では、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90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
小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部	特任部長
三浦 克之	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門	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	名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学分野	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。本研究班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は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る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關す

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) 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

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、共同研究計画書を立案、検討した。統一された研究計画のもとで経時データの要約指標（5年平均・5年最大値）と単年測定値のハザード比の違いを収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、non-HDL コレステロール、HbA1c について検討した。その結果、収縮期血圧や HbA1c では薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が 5 年平均や 5 年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。薬剤治療ありのグループではイベント数が限られるため顕著な傾向が見られなかったものの一部では同様の傾向が観察された。

経時データのバラツキ（標準偏差）の検討は収縮期血圧、拡張期血圧と総コレステロールについて検討した。収縮期血圧、拡張期血圧ともに治療なしのグループで 5 年間の血圧平均値を調整しても、バラツキ（標準偏差）の影響は有意である一方、総コレステロールでは顕著な傾向が示されなかった。

(2) 21 世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本 21（第二次））の目標設定や評価指標の開発

21 世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本 21（第二次））の循環器疾患の目標設定に資する資料作成を目的に、国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡の減少に及ぼす影響について、EPOCH-JAPAN 循環器データベースを活用した検討を行った。1)EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用い、収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率を推定し、それをもとに 2)最新日本総人口における収縮期血圧水準別の男女・年齢階級別循環器疾患死亡率を推定した。2)の推定については、1)の死亡率と

令和元年人口動態統計の循環器疾患死亡率を比較し、性・年齢階級別に比（以下、修正乗数）をとり、この比を 1)の推定死亡率に乗じて、令和元年日本人口の血圧水準別・性・年齢別死亡率を推計した。3)循環器疾患死亡数の推計および血圧分布が変化した場合の循環器疾患死亡数の推計については、2)で推定した死亡率を、収縮期血圧分布に乗じることで、循環器疾患死亡者数を算出した。血圧分布には正規分布を仮定し、分布決定には令和元年国民健康・栄養調査記載の年齢別平均値・分散を使用した。

その結果、収縮期血圧の集団平均値の低下が 2 mmHg で循環器疾患死亡の減少数・割合(%)は 6414 人(2.5%)、5 mmHg で循環器疾患死亡の減少数・割合(%)が 15352 人(6.0%)と予想された。以上より国民全体の血圧減少が循環器疾患死亡数に及ぼす影響を検討するツールが開発され、その利用可能性が示された。

(3) 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、研究成果をまとめた。本年度は、生涯リスクについて 2 テーマ(慢性腎臓病、統合リスク因子)について、研究成果をまとめた。

(4)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 90 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2年目であり昨年度に引き続き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。この2年間の検討をふまえ、最終年の研究班を進めていくことになる。

経時的リスク因子が循環器疾患死亡・発症に及ぼす影響について、EPOCH-JAPANのコホート研究データを用い、統一された研究計画のもとで検討した。その結果、経時データの要約指標(5年平均・5年最大値)と単年測定値のハザード比の違いが血圧、脂質指標、HbA1cで検討できた。昨年度の検討では血圧、脂質、糖尿病で個別に解析を実施したが、本年度は個別に計画を立てるのではなく、交絡調整や検討期間など統一可能な部分については可能なかぎり合わせて検討を実施した。それをもとに解析手法の統一化の議論を進め、作業を効率的に実施することができた。

今回の検討の結果、収縮期血圧やHbA1cでは薬剤治療なしのグループで単年値を用いたハザード比が、5年平均や5年最大値を用いたハザード比よりも高い傾向を示した。今回は統合結果を比較したものであるため、コホートごとで見られた傾向と異なる可能性もある。これら詳細な検討は引き続き進めていく予定である。

ばらつきを示す指標である標準偏差(SD)の影響について、収縮期・拡張期血圧と総コレステロールについて5年平均値とともに統計モデルに入れた検討を実施した。その結果、SDのハザード比は未治療の収縮期血圧の全てのカテゴリで有意なリスクであった。収縮期血圧の変動測定には経時的曝露の測定は必要であることから、循環器疾患リスクの予測として経時データが有用性を示した一つの例といえる。脂質指標など他の危険因子での検討では明快でないものの、今後とも経時曝露データの活用を含めた検討が重要であると思われる。

EPOCH-JAPAN 循環器データベースを用いて、

わが国におけるCVDの収縮期血圧水準別の年間死亡者数を性・年齢階級別に推計し、集団全体の収縮期血圧の平均値が下降変化した場合に予想される死亡減少数を試算した。集団全体の血圧値減少の疾病発生・死亡への効果はポピュレーションアプローチの観点から重要であり、その定量的評価は求められているところである。健康日本21(第二次)では循環器疾患予防に対して、血圧値の4mmHg減少を目標としている。これは10年前のEPOCH-JAPAN循環器データベースによる同種の予測を元に設定されたものである。今回は前回(10年前)の検討方法を基礎として、この10年間で更新されたEPOCH-JAPAN循環器データベースをもとに、令和元年(2019年)におけるCVD死亡数減少を試算した。わが国の総人口を対象にした検討を行う際、使用するデータは全国規模であることが望ましく、全国の10を超える地域コホート研究のデータで構成されるEPOCH-JAPAN循環器データベースは本検討では望ましいデータベースといえる。

E. 結論

高血圧や脂質異常症、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の2年目として(1)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、(2)21世紀における第二次国民健康づくり運動(健康日本21(第二次))の目標設定や評価指標の開発、(3)リスク評価モデルに関連した統合データ解析、(4)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4つの研究テーマを実施した。

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. 大庭真梨, 鈴木智子, 村上義孝. EPOCH-JAPAN 研究グループ. 循環器疫学における経時曝露情報を用いたデータ解析法. 日循協誌 2022;57:35-41.
2. Imai Y, Mizuno Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH - Japan) Research Group. Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population J Am Heart Assoc 2021: doi: 10.1161/JAHA.121.021753

(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. Murakami Y, Asayama K, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Okamura T, Miura K, and Ueshima H on behalf of the EPOCH-JAPAN study investigators. Validation of a cardiovascular disease risk prediction model for population health planning in Japan: EPOCH-JAPAN. The World Congress of Epidemiology 2021. Melbourne 2021.

2. Murakami Y. Individual participant data meta-analysis of cohort studies on cardiovascular diseases in Japan: EPOCH-JAPAN. The 19th International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto 2021.

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