

令和4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) : 2022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。3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) 今後の健康づくり運動 (健康日本21) の目標設定や評価指標の開発、(3) 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) の可能性の検討、(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 において5年平均や最大値を用いたハザード比の方が、従来の疫学研究で用いられる単年値によるハザード比より大きな値を示した。従来から単年値を用いたハザード比に対し平均への回帰の影響が指摘されており、今後の Personal Health Records による疾患リスクの評価で経時データを用いた要約指標を活用する重要な根拠が示された。(2) 今後の健康づくり運動 (健康日本21) の目標設定や評価指標の開発では、収縮期血圧に関しては循環器疾患、脳卒中、CHD 死亡数に及ぼす影響が、血清総コレステロールに関してはCHD死亡数に及ぼす影響を定量的に評価できるツールが開発された。(3) 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) の可能性の検討では、変化パターンを連続量・二値 (正負) としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。その原因として5年間の変化が小さくハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題などが考えられた。(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81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
村木功 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 助教
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 特任教授
立川佳美 (公財) 放射線影響研究所臨床研究部 副部長
丹野高三 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 部長
石川 鎮清 自治医科大学医学部情報センター 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、個人の経時的リスク因子が循環器疾患に及ぼす影響の網羅的な検討として、各コホートのもつ背景などを吟味し統合解析の枠組みの再構成を行い、メタアナリシスを実施した。その結果、収縮期血圧では全体的な傾向として、各コホートのハザード比の値は5年平均値、単年値ともに1より大きく、統合ハザード比が算出する条件を満たすこと、5年平均値の統合ハザード比と単年値の統合ハザード比を比較すると、5年平均値の方が大きい値を示すことが明らかになった。高血圧治療なし・ありの各グループの検討をみると、高血圧治療なしの集団では、単年値のハザード比に比べ5年平均値のハザード比は全て高い傾向を示した。また5年間の中の最大値を用いたハザード比の値は5年平均のハザード比により近い傾向を示した。高血圧治療ありの集団では治療なしの集団ほど顕著な傾向はみられなかった。

収縮期血圧の5年平均とバラツキ(SD)と疾患発生・死亡との関連の検討では、5年平均にバラツキの要約指標を加えたことで、一部の疾患でバラツキの指標で有意な傾向が確認された。特に治療あり群では有意な傾向がみられる疾患が数多く存在した。

総コレステロールを対象に経時データの要約指標(5年平均・5年最大値・単年値)と疾患発生・死亡との関連の検討では、高脂血症治療なしの集団をみると、単年値におけるハザード比に比べ5年平均値のハザード比は若干高い傾向を示した。

HbA1cに関する経時データの要約指標(5年平均・5年最大値・単年値)と疾患発生・死亡との関連の検討では、糖尿病治療なし・ありの両集団では単年値におけるハザード比に比べ5年平均値のハザード比は全て高い傾向を示した。

全体をまとめると、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観察され、特に収縮期血圧とHbA1cで5

年平均値と単年値のハザード比の違いが顕著であった。従来から単年値を用いたハザード比に対し平均への回帰の影響が指摘されており、今後のPersonal Health Recordsによる疾患リスクの評価で経時データを用いた要約指標を活用する重要な根拠が示された。

(2) 今後の健康づくり運動(健康日本21)の目標設定や評価指標の開発

これからの健康づくり運動(健康日本21)における危険因子の目標設定の基本資料の作成を目的として、国民全体の収縮期血圧の変化の疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化した。

その結果、脳卒中死亡のシミュレーションでは、国民全体におけるSBP集団平均値の低下が2mmHgの場合、脳卒中死亡の減少数は男性1378人、女性710人で、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性3.2%、女性2.2%であった。現行の健康日本21で設定されている集団平均値の低下が4mmHgの場合、脳卒中死亡の減少数は男性2653人、女性1392人で、減少数が脳卒中全体に占める割合は男性6.1%、女性4.4%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が5mmHgの場合、脳卒中死亡の減少数は男性3251人、女性1722人となり、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性7.5%、女性5.4%となった。

CHD死亡のシミュレーションでは、国民全体におけるSBP集団平均値の低下が2mmHgの場合、CHD死亡の減少数は男性2236人、女性2005人で、減少数がCHD死亡全体に占める割合は男性2.6%、女性3.4%であった。現行の健康日本21で設定されている集団平均値の低下が4mmHgの場合、CHD死亡の減少数は男性4348人、女性3994人で、減少数がCHD全体に占める割合は男性5.0%、女性6.7%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が5mmHgの場合、CHD死亡の減少数は男性5353人、女性4981人となり、減少数が脳卒中死亡全体に占める割合は男性6.2%、女性8.4%となった。

CVD 死亡のシミュレーションでは、国民全体における SBP 集団平均値の低下が 2mmHg の場合、循環器疾患の死亡減少数は男性 3634 人、女性 2267 人で、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性 2.6%、女性 3.2%であった。現行の健康日本 21 で設定されている集団平均値の低下が 4mmHg の場合、循環器疾患死亡の減少数は男性 7016 人、女性 4454 人で、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性 5.0%、女性 4.4%であった。現行の設定より大きい集団平均値の低下が 5mmHg の場合、循環器疾患死亡の減少数は男性 8611 人、女性 5516 人となり、減少数が循環器疾患死亡全体に占める割合は男性 6.1%、女性 5.4%となった。

血清総コレステロールと CHD 死亡との関連を検討したシミュレーションでは、国民全体における血清総コレステロール値の低下が 2%の場合、CHD の死亡減少数は男性 1074 人、女性 333 人で、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 1.2%、女性 0.6%であった。集団での血清コレステロール値の低下が 5%の場合、CHD 死亡の減少数は男性 2684 人、女性 833 人となり、減少数が CHD 死亡全体に占める割合は男性 3.1%、女性 1.4%となった。

全体をまとめると、収縮期血圧に関しては循環器疾患、脳卒中、CHD 死亡数に及ぼす影響が、血清総コレステロールに関しては CHD 死亡数に及ぼす影響を定量的に評価できるツールが開発された。

(3) 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) の可能性の検討

個人の検査値 (血圧、脂質、HbA1c) の経時的な変化 (傾き) が循環器疾患発生に及ぼす影響について検討した。検査項目の頻回測定値から、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きを求め、その傾きとアウトカムとの関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出した。これら解析を実施するにあたり研究事務局にて解

析計画を立案し、計画に基づいて各コホートにて解析を行い、結果を集積・統合するという手順で実施した。その結果、変化パターンを連続量・二値 (正負) としたどちらの解析においても、有意な傾向は示されなかった。また、総コレステロール・治療あり、Non-HDL・治療あり、HbA1c・治療ありなどのグループでは各コホートのハザード比が安定せず、統合ハザード比の算出ができなかった。研究結果が有意でなかった原因として、5 年間の変化が小さくハザード比の精度が低かったこと、ベースライン値の調整など問題や曝露因子の二値化の問題などがあり、影響の検出が難しかったことなどが考えられた。

(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 81 本の論文が学術雑誌に公表された。

D. 考察

本年度は 3 年の研究計画の最終年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。以下に目標別にまとめた考察を記す。

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、収縮期血圧では、薬剤治療なしのグループで、5 年平均や 5 年最大値等、要約指標を用いたハザード比の方が、単年値を用いたハザード比よりも高い値を示した。この傾向は疾患種別によらず観察された。収縮期血圧と循環器疾患死亡・発症との関連を検討する疫学研究では、古くから「平均への回帰」の影響、つまり単年値 (ベースライン値) によるハザード比は「本来の血圧値」から算出されたハザード比よりも低い値を示すことが指摘されてきた。「平均への回帰」を回避する方法として、測定値の複数回測定による検討があるが、今回の収縮期血圧の 5 年平

均値を用いる検討はそれに対応している。本年度の検討により、この「平均への回帰」の影響の可能性が、大規模統合データで実証できた意義は大きいといえる。今回ばらつきを示す指標である標準偏差(SD)の影響について、収縮期血圧について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のハザード比は治療なしのグループの収縮期血圧ではいくつかのカテゴリで有意なリスクであった一方、治療ありのグループではほぼ全てのカテゴリで有意であった。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。今後のPersonal Health Recordsによる疾患リスクに注目が集まる中、測定値変動の大小が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響の検討は重要なポイントである。今回の一連の検討により、経時データを用いた要約指標の活用が重要であることを示す有力な根拠が示されたといえる。

今後の健康づくり運動(健康日本21)の目標設定や評価指標の開発については、昨年度に引き続き、国民全体の収縮期血圧の変化の疾患死亡への影響をシミュレーションにより定量化した。今年度は循環器疾患に加えて、脳卒中、CHD死亡数に及ぼす影響を検討した。その結果、死亡数が少ないCHDのシミュレーションでは、50歳代と60歳代のデータを結合することでシミュレーションが実施可能になることが確認され、定量的に評価できた。CHDの40-60歳の死亡率は低いため、統合した検討でも十分と思われる。収縮期血圧については、表が示すように集団平均値の低下に比例して循環器疾患、脳卒中、CHDの死亡者数が減少することが明瞭に示された。本シミュレーションモデルは年齢階級別に計算することに特徴があり、収縮期血圧の低下にともなう、年齢階級別のインパクトを比較することも可能である。今回の結果をみると、脳卒中死亡では同じ集団血圧値の低下でも、50歳代の減少割合は80歳代のそれに比べて大きかった(例:表1:集団平均値の低下が1mmHgの場合、50歳代では男性2.6%、女性3.2%

である一方、80歳代では男性1.1%、女性0.8%であった)。CHD死亡では脳卒中死亡ほど明瞭でないものの、同レベルの集団血圧値の低下では、50歳代の減少割合は80歳代のそれに比べて大きかった(例:表2:集団平均値の低下が1mmHgの場合、50-60歳代では男性2.6%、女性2.3%である一方、80歳代では男性0.5%、女性1.4%であった)。壮年期における収縮期血圧の循環器疾患死亡へのハザード比は老年期のそれに比べて高いことが、EPOCH-JAPANの研究成果から知られており、そのことが本シミュレーションモデルの結果に反映されていると思われる。

本年度は血清総コレステロールを対象として、国民全体の血清コレステロール値の変化が疾患死亡に及ぼす影響をシミュレーションにより定量化した。このように、今回示したEPOCH-JAPAN循環器データベースを用いたシミュレーションモデルは、危険因子の状況改善の影響を疾患死亡数の削減という形で示すことができる有用なモデルである。この定量的な評価が可能としたシミュレーションモデルの活用範囲は広いことから、今後の循環器疾患予防を推進するツールとして期待される。

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)の可能性の検討については、今回、検査項目の頻回測定値から、経時的な変化の指標として時間軸に対する傾きにスポットをあて、その傾きとアウトカムとの関連を示すハザード比を交絡要因で調整したもとで算出した。各コホートで求めたハザード比をメタアナリシスの手法により集積・統合することで、全体的な関連を検討した。その結果、血圧、コレステロール、HbA1cの各検査指標と循環器疾患発症・死亡との関連で有意なものはなかった。研究班の最終年にあたり、各検査値の経時的な変化(傾き)の指標化という難しい課題に挑戦した。交絡調整や検討期間など統一できる部分を可能なかぎり合わせ、解析手法についても統一化を進め、作業を効率的に実施することができた。有意でないことの原因として、検査値の経時的な変化