

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

「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)」

分担研究報告書

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

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 NCD 疫学研究センター予防医学部門 教授
研究分担者	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
研究分担者	石川鎮清	自治医科大学情報センター 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	村木功	大阪大学大学院 医学系研究科公衆衛生学 助教
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 特任教授
研究分担者	立川佳美	放射線影響研究所臨床研究部 副部長
研究分担者	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
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	小久保喜弘	国立循環器病研究センター健診部 特任部長
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 副所長
研究協力者	入江ふじこ	茨城県土浦保健所 所長
研究協力者	西連地利己	獨協医科大学看護学部看護医科学（基礎）領域 教授
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
研究協力者	竹内由則	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 講師
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

研究要旨

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（フォレストプロット）を実施した。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は、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。

A. 研究目的

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(フォレストプロット)を実施した。

B. 研究方法

昨年度の検討をふまえ、地域コホートで対象者選択など背景が似通ったコホート研究を選択し、データ解析を実施した。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て、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。「人を対象とする生命科学・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

図 1 に各コホートにおける収縮期血圧 10mmHg 上昇あたりハザード比のフォレストプロットについて、曝露要因を 5 年間の平均値とした場合と、単年値(ベースライン値)とした場合の 2 つを示した。図 1 で男性の高血圧治療なしの集団の結果であり、左に 5 年間の平均値、右に単年値の収縮期血圧を要因としたハザード比が 4 疾患別(CVD、CHD、脳梗塞、脳出血)に示されている。フォレストプロットからみた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していることが分かる。

図 1 に示すようなフォレストプロットによる検討結果をまとめたものを表 1 に示す。収縮期血圧を対象に、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・死亡との関連を示すハザード比(収縮期血圧 10mmHg 上昇あたり)を性・疾患別にまとめた。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。

図 2 に収縮期・男性の高血圧治療なしを対象としたときの、各コホートの 5 年平均値および単年値のハザード比の相関をプロットした図を示した。赤丸は統合ハザード比を、赤線は 2 つのハザード比が一致線を示した。イベント数が少ない脳出血以外の 4 疾患(CVD、CHD、脳卒中全体、脳梗塞)で、統合ハザード比が示す傾向と同様、5 年平均値のハザード比の方が単年値より大きい傾向を示した。

表 2 に収縮期血圧の 5 年平均とバラツキ(SD)と疾患発生・死亡との関連を示すハザード比を性・疾患別にまとめた。5 年平均にバラツキの要約指標を加えたことにより、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。

表 3 に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・死亡との関連を示すハザード比(総コレステロール 1 mg/dl 上昇あたり)を性・疾患別にまとめた。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。

表 4 に 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・死亡との関連を示すハザード比(HbA1c1%上昇あたり)を、性・疾患別にまとめた。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。

D. 考察

昨年度に引き続き、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。

最終年である本年度も昨年同様に新型コロナウイルス感染症のパンデミック下にあり、研究計画に基づいた解析・結果統合等の作業はオンラインで進められた。そのような条件下であったものの、各分担研究者との協力体制が確立され意思疎通も図られていたため、詳細な解析が実施可能となった。

今回の検討の結果、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。

上記のように薬剤治療なしのグループでみられた「平均への回帰」の影響であるが、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か、顕著な傾向は収縮期血圧では見られなかった。ただHbA1cを用いた男性の検討においては、薬剤治療ありのグループでも、5年平均値のハザード比が単年値のそれより大きい傾向がみられたことから、疾患に対する薬剤治療の影響が、検査値や疾患によって異なることがデータによって示された。

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。

E. 結論

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は、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といえる。

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

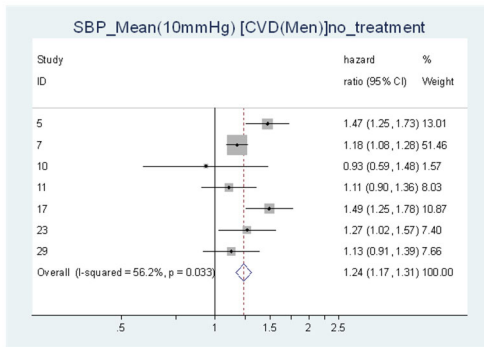
2. 実用新案登録

なし

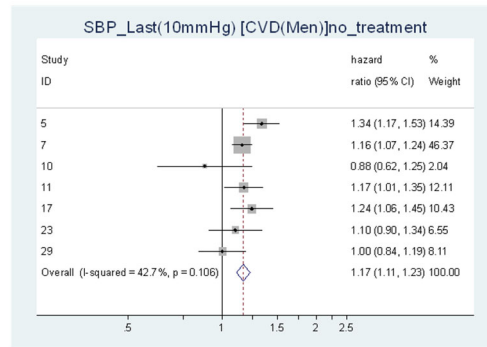
3. その他

なし

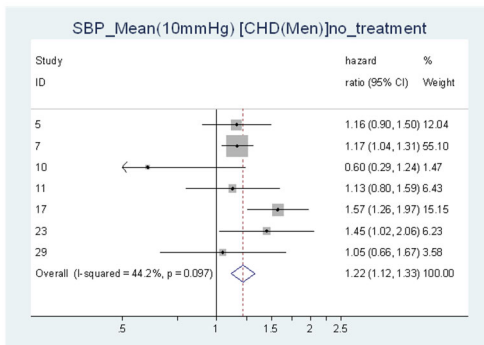
CVD 発症・死亡 (男性・治療なし・5年平均)



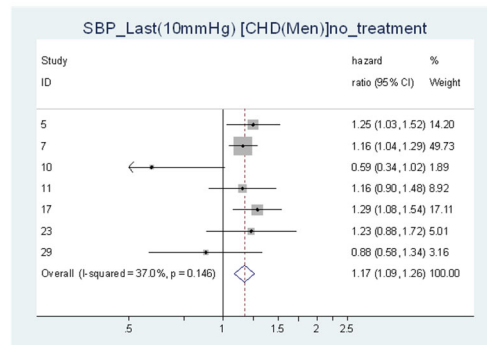
CVD 発症・死亡 (男性・治療なし・単年)



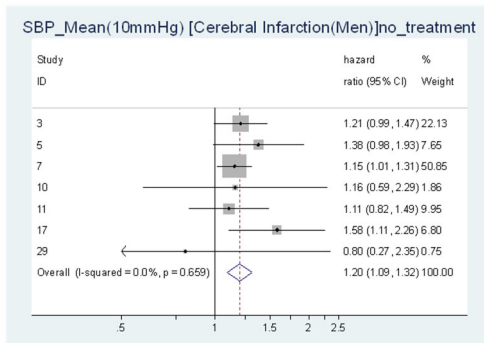
CHD 発症・死亡 (男性・治療なし・5年平均)



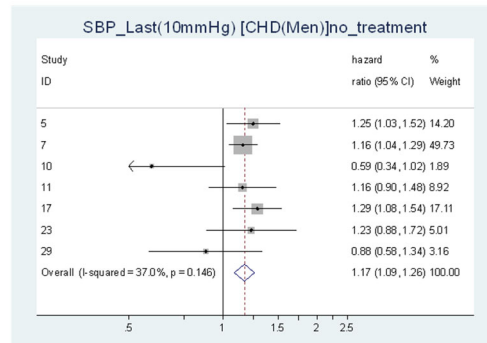
CHD 発症・死亡 (男性・治療なし・単年)



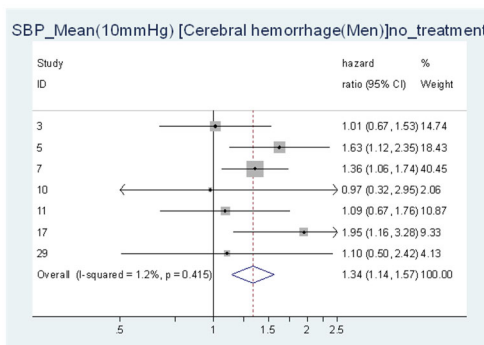
脳梗塞発症・死亡 (男性治療なし・5年平均)



脳梗塞発症・死亡 (男性・治療なし・単年)



脳出血発症・死亡 (男性治療なし・5年平均)



脳出血発症・死亡 (男性・治療なし・単年)

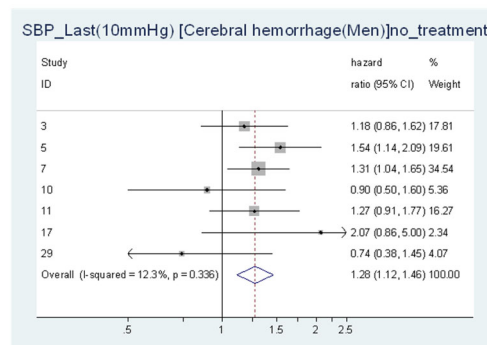


図1 収縮期血圧のハザード比 (男性・高血圧治療なし) (コホート29 (死亡) 以外は発症)

表1 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・死亡とのハザード比（収縮期血圧）

収縮期血圧		治療なし			治療あり		
		5年平均	最大値	単年値	5年平均	最大値	単年値
男性	CVD	1.24	1.19	1.17	1.04	1.05	1.05
	CHD	1.22	1.18	1.17	0.99	0.99	0.99
	脳卒中全体	1.23	1.21	1.18	1.09	1.1	1.08
	脳梗塞	1.2	1.19	1.13	1.07	1.08	1.12
	脳出血	1.34	1.27	1.28	1.07	1.07	0.93
女性	CVD	1.17	1.14	1.08	1.05	1.08	1.02
	CHD	1.13	1.09	1.04	1.02	1.01	1.01
	脳卒中全体	1.27	1.21	1.17	1.06	1.11	1.07
	脳梗塞	1.25	1.22	1.17	1.07	1.12	1.03
	脳出血	1.3	1.27	1.2	1.28	1.22	1.33

黄色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表2 経時データの要約指標（5年平均・標準偏差）と疾患発生・死亡とのハザード比（SBP）

収縮期血圧		治療なし		治療あり	
		5年平均	SD	5年平均	SD
男性	CVD	1.2	1.02	1.04	1.04
	CHD	1.14	1.01	1.05	1.05
	脳卒中全体	1.21	1.04	1.04	1.06
	脳梗塞	1.14	1.05	1.36	1.08
	脳出血	1.31	1.04	1.13	1.05
女性	CVD	1.15	1.03	1.34	1.04
	CHD	1.05	1.04	2.06	1
	脳卒中全体	1.29	1.02	1.02	1.07
	脳梗塞	1.19	1.04	1.04	1.08
	脳出血	1.68	1.06	1.13	1.17

黄色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表3 経時データの要約指標（5年平均・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（TC）

総コレステロール		治療なし		治療あり	
		5年平均	単年値	5年平均	単年値
男性	CVD	1.06	1.05	1.01	0.97
	CHD	1.12	1.10	1.03	0.99
	脳卒中全体	1.00	1.01	1.02	0.97
	脳梗塞	1.04	1.03	1.01	0.95
	脳出血	0.93	0.92	0.31	0.25
女性	CVD	0.98	0.99	0.93	0.97
	CHD	1.06	1.04	0.97	1.02
	脳卒中全体	0.97	0.98	0.97	0.97
	脳梗塞	1.01	1.01	0.97	0.97
	脳出血	0.94	0.94	1.05	1.03

黄色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

表4 経時データの要約指標（5年平均・単年値）と疾患発生・死亡とのハザード比（HbA1c）

HbA1c		治療なし		治療あり	
		5年平均	単年値	5年平均	単年値
男性	CVD	1.32	1.21	1.34	1.08
	CHD	1.23	1.13	1.24	1.06
	脳卒中全体	1.32	1.19	1.37	1.04
	脳梗塞	1.40	1.26	1.26	0.97
	脳出血	1.19	1.06	1.61	1.17
女性	CVD	1.09	1.06	0.94	0.96
	CHD	1.02	0.90	1.07	0.97
	脳卒中全体	1.29	1.24	0.92	1.01
	脳梗塞	1.33	1.33	0.96	1.03
	脳出血	1.37	1.15	0.66	0.64

灰色部分は有意水準5%未満のハザード比を表す。

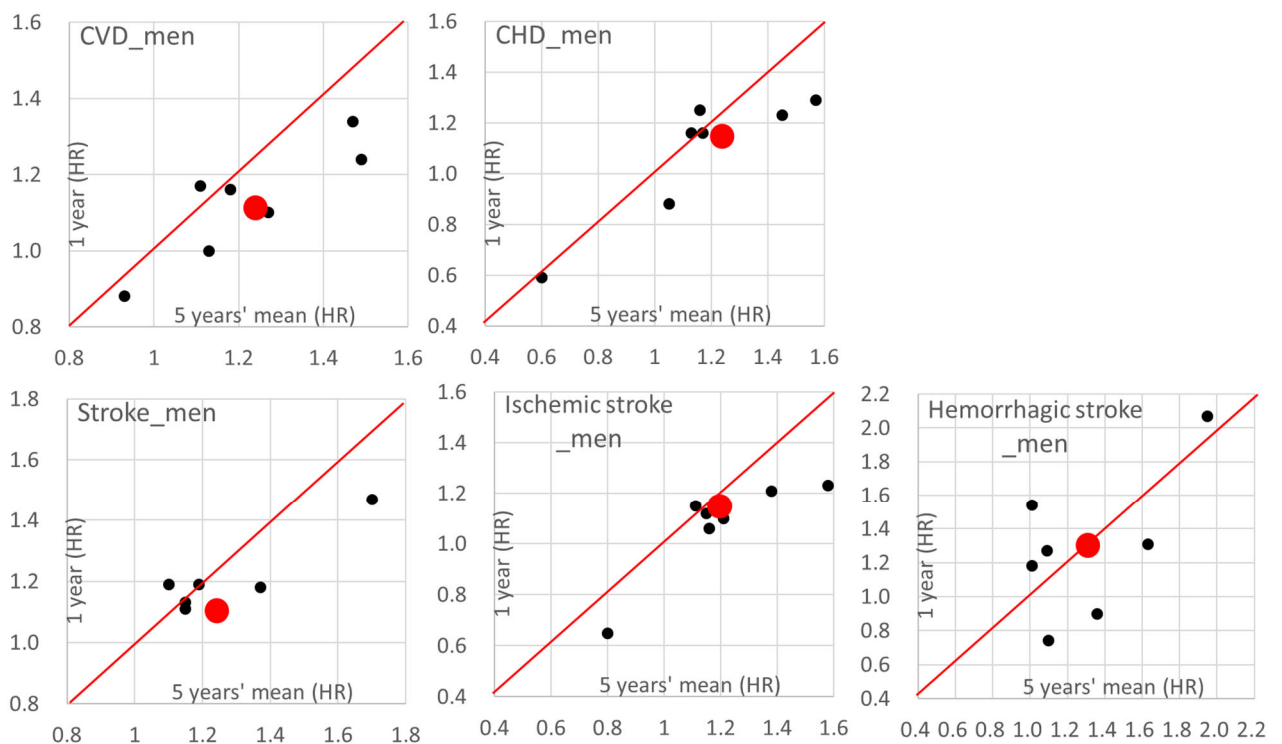


図2 各コホートのハザード比（5年平均値および単年値）の相関図（収縮期血圧、男性、治療なし）