

令和5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

循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006):2023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

保健医療デジタルトランスフォーメーションの進展にともない、特定健診情報をマイナポータルで閲覧する体制整備が進む中、個人・集団の健康情報の利活用法の整備と実装は喫緊の課題である。循環器疾患のリスク因子評価でもベースライン測定値のみだけでなく、健康情報として蓄積された経年的なリスク因子の推移・変動が疾患発症・死亡にどう影響するかの研究が国内外で進んでいる。厚生労働科学研究として構築されたEPOCH-JAPAN(Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan)データベースを発展・拡充させて、日本人集団における科学的根拠に基づいたリスク評価や行動変容を効果的に促すツールの開発と実装を目指すものである。3年研究計画の中の1年目である本年度は、EPOCH-JAPANのデータベース更新・拡張するために、分担研究者から新たにコホート研究データの提供をうけ、中央事務局にて統合データベースを作成した。その際、必要となる倫理審査等の手続きを完了した。また既存の統合データベースにはエンドポイントの種類として発症と死亡、疾患は循環器疾患のほか、糖尿病、COPDを新たに加えたので報告する。

その結果、(1)5つのコホート研究(久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者)から統合コホートデータベースを構築し、対象者数15,982人(男性:8,909、女性:7,073)、延観察人数83,453人(男性:44,974、女性:38,479)、一人あたりの測定回数は5.22回、ベースライン時の平均年齢は男性52.6歳(標準偏差:10.4歳)、女性58.2歳(標準偏差:12.7歳)、アウトカム(イベント)は発症・死亡で測定されており、CVD:948(男性:502、女性:446)、CHD:288(男性:198、女性:90)、脳卒中:562(男性:291、女性:271)であり、わが国最大級の長期観察コホートの経時データベースが完成した。(2)EPOCH-JAPAN循環器死亡データベース(対象者147,465人)に対し、糖尿病、COPDの調査項目を加える作業を行い、糖尿病については項目追加の作業を完了した。(3)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、各コホートから数多くの論文が公表され、統合研究・個別研究で総計64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
山岸 良匡	筑波大学医学医療系	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
原田亜紀子	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター医療統計学部門	准教授
大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
寶澤 篤	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
清水 悠路	大阪健康安全基盤研究所・公衆衛生部疫学解析研究課	課長
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

保健医療デジタルトランスフォーメーションの進展にともない、特定健診情報をマイナポータルで閲覧する体制整備が進む中、個人・集団の健康情報の利活用法の整備と実装は喫緊の課題である。循環器疾患のリスク因子評価でも、ベースライン測定値のみだけでなく、健康情報として蓄積された経年的なリスク因子の推移・変動が疾患発症・死亡にどう影響するかの研究が国内外で進んでいる。本研究は厚労科学研究として構築された EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan) データベースを発展・拡充させて、日本人集団における科学的根拠に基づいたリスク評価や行動変容を効果的に促すツールの開発と実装を目指すものである。世界的に評価が確立したコホート研究をベースにした長期的な経時データを用いる本研究の学術的な価値は高い。またその科学的成果は、蓄積された特定健診等の情報の利活用促進と国民への還元への先鞭をつけるものであり、社会・経済的インパクトは大きい。

EPOCH-JAPAN とは対面調査による精度の高い

測定値、カルテ調査等に基づく正確なエンドポイント、長期間の高追跡率などの条件を満たした、質の高い 17 コホート (久山町研究、吹田研究、NIPPON DATA 等) のデータ統合によるデータベース (約 20 万人、15 年以上の追跡) 研究である。National Data Base (NDB) のようなビッグデータは大規模である一方、健診や日常診療の測定項目に限定され、疾患コードで代用したエンドポイント、運用から日が浅く追跡期間が短いなど、エビデンス創出という点から未だ改善の余地がある。2023 年現在、患者集団に限定せず国民全体を念頭においた国家レベルのエビデンスを創出・発信できるのは EPOCH-JAPAN データベースのみである。現下の課題である Personal Health Records の利活用、さらには今後の NDB の解析方法に科学的なエビデンスを提供できる本研究課題は極めて重要といえる。

EPOCH-JAPAN データベースを拡充し、それを用いて特定健診や健康増進事業等の場で本人の行動変容を効果的に促す情報ツールの開発と実装ができる。危険因子や生活習慣要因の生活習慣病の長期的予測能の妥当性評価や、集団全体の発症

数及び死亡者数を予測できるツールの開発を通じ、次期国民健康づくり運動プラン等の評価資料の提供ができる。EPOCH-JAPANによる危険因子評価の手法を今後 NDB などのビッグデータを用いた予後予測ツール作成のモデルとすることで、エビデンスレベルの高いツール開発の道筋を切り拓くことが可能となる。

3年の研究計画の中の1年目である本年度は、EPOCH-JAPANのデータベース更新・拡張するために、分担研究者から新たにコホート研究データの提供をうけ中央事務局にて統合データベースを作成した。その際、必要となる倫理審査等の手続きを完了した。また既存の統合データベースにはエンドポイントの種類として発症と死亡、疾患は循環器疾患のほか、糖尿病、COPDを新たに加えたので報告する。

B. 研究方法

本研究は20FA1002「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及び臨床応用のための研究」の後継研究班であり、これまでの研究成果やデータ、方向性を踏まえつつ、さらなる研究の継続により、質の高いコホート研究を運営する研究者が集った共同研究として実施される。研究期間内に1. 循環器疾患だけでなく、糖尿病、COPDをエンドポイントに加え、追跡期間を延長した新データベースの構築、2. 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・経時データ解析の継続、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、を順次行う。

研究代表者（村上）は研究全体を統括し、新統合データベースの構築と、心血管疾患、糖尿病等の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発を担当する。岡村は全体統括の補佐、および公衆衛生施策（特定健診や次期国民健康づくり運動プラン）、高血圧、動脈硬化性疾患予防、糖尿病等の診療ガイドラインへの研究成果の適用を検討する。データベースの管理は三浦、原田が滋賀医科大学にて行う。岡村、二宮、山岸、大久保、玉腰、寶澤、大西、櫻井、立川、小久保、丹野、

清水、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う。また各コホートデータの提供を中央事務局に対して行い中央事務局で統合作業を実施する。糖尿病の専門家として糖尿病学会から大西、立川が、COPDについては最大要因である喫煙対策の専門家として公衆衛生学会から村上が、アルコール・アディクション医学会から岡村が本班に参画している。NDBとの連携可能性については岡村、三浦が担当する。

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5年度

EPOCH-JAPANのデータベース更新・拡張するために、分担研究者から新たにコホート研究データの提供をうけ中央事務局にて統合データベースを作成する。その際、必要な倫理審査等の手続きも行う。エンドポイントの種類として発症と死亡、疾患は循環器疾患のほか、糖尿病、COPDを新たに加える。既存データベースを試験的に解析して予備的な知見を得る。

令和6年度

新データベースをもとに、経時的データに基づいた特定健康診査・保健指導、健康増進事業等で本人の行動変容を促す効果的な情報ツールを開発する。また危険因子等の長期的な予測能の妥当性を評価する。データサイエンス思考によるライフコースデータベースの解析法を検討する。拡充したデータベースを用いて個々の健康課題の解決に資するエビデンスを創出する。

令和7年度

前年度に開発した行動変容を促す情報ツールの市町村や保険者における実装を検討する。危険因子等の長期的な予測能を考慮した、集団全体（保険者や市町村）の循環器疾患等の発症者数及び死亡者数を将来予測できるツールを開発する。国民健康づくり運動プランの目標達成状況の予測や各自自治体等でのアクションプラン等の改訂等の

ために必要な基礎資料を提供する。

C. 研究結果

(1) 個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響の検討

EPOCH-JAPAN は主に循環器疫学のコホート研究の個人単位のデータを収集・統合し解析する、17 コホート研究で構成される共同研究プロジェクトである。参加するコホートはいずれも高精度の曝露測定、対象者の高追跡率を誇る質の高いコホート研究であるが、本年度から新たな研究テーマとして経時データの統合プロジェクトが開始した。EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中で、曝露の複数回測定のデータを有するコホート研究で声掛けをし、IPD-meta analysis の手法を用い、データ収集と統合を行った。本年度は、上記の研究目的を実行するための統合データベースの設計を行うとともに、データベース構築に必要な事項の整理と分担研究者からのデータ受け入れの準備を行い、実際のデータベース構築を進めた。また前述した統合データベースを用い、個人のリスク因子の変動・変化の循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響を検討するためのデータ解析計画を立案した。

研究方法の詳細に示した方針に従い、統合データベースの設計を行った。設計に際しては、統合解析計画を参考に解析に必要な変数(項目)を整理した。その結果、必要事項として ID、健康診断日などソートに用いる変数のほか、ベースライン情報(調整要因)、経時測定項目、アウトカム、追跡期間情報に大別された。ベースライン情報として、性別、年齢、身長、体重、BMI、喫煙(非喫煙、禁煙、現在喫煙)、飲酒(非飲酒、禁酒、現在飲酒)、糖尿病の有無、脳心血管疾患既往、クレアチニン、eGFR があった。経時測定項目として、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL-C、Non-HDL、ヘモグロビン A1c、服薬状況一高血圧、服薬状況一脂質異常症、服薬状況一糖尿病があった。アウトカムは CVD(脳血管疾患)、CHD(心臓突然死を含む)、脳卒中全体、脳梗塞、脳出血の 5 つであった。追跡期間情報として、ベース

ライン調査年月日、観察終了年月日、死亡年月日、死亡までの期間、死亡フラグがあった。これら変数をまとめた表をもとに、経時データを有するコホートの各分担研究者に、データ提供に関するミーティングを 2023 年 10 月 17 日、20 日の 2 回実施した。その結果、本年度末までデータ提供されたコホート研究は 5 コホート(久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者)となった。

構築した経時コホートデータベースについて、基礎集計を実施した結果、対象者数 15,982 人(男性:8,909、女性:7,073)、延観察人数 83,453 人(男性:44,974、女性:38,479)となり、一人あたりの測定回数は 5.22 回となった。ベースライン時の平均年齢は男性 52.6 歳(標準偏差:10.4 歳)、女性 58.2 歳(標準偏差:12.7 歳)であった。アウトカム(イベント)は発症・死亡で測定されており、CVD:948(男性:502、女性:446)、CHD:288(男性:198、女性:90)、脳卒中:562(男性:291、女性:271)であった。

上記の統合データベースに合わせて、個人のリスク因子の変動・変化が循環器疾患、糖尿病の発症等に及ぼす影響検討を目的とした解析計画書を作成した。研究計画書にある項目は、1. 研究目的、2. 方法、3. 対象とする検査項目、4. アウトカム、5. データセット、6. 経時データで使用する指標、7. 使用する統計モデルと投入する項目、8. 層別因子、9. 調整変数の 9 項目となった。解析で注目する曝露変数として血圧(収縮期、拡張期)、脂質(総コレステロール、non-HDL コレステロール)、糖尿病(HbA1c)とした。

(2) 既存データベースによる COPD の解析

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターに収蔵の EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベース(対象者 147,465 人)を利用して、COPD、糖尿病を対象とした解析を実施する。同データベースに存在する死亡コード(ICD9、ICD10)を利用して、COPD のエンドポイントを示す変数を生成する準備を進めた。既に糖尿病は要因として整備を完了しており、データベース上で利用可能となっている。現在、EPOCH-JAPAN の 15 コホートの COPD を示す ICD コ

ードの確認作業を進めており、新規データベース構築を進めている。

(3) 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 64 本の論文が学術雑誌に公表された。

D. 考察

本年度は 3 年の研究計画の初年度であり、当初の目標をほぼ達成することができた。以下に考察を記す。

本年度は 3 年間研究班の初年度として、EPOCH-JAPAN の構成メンバーの中で、曝露の複数回測定を実施しているコホート研究にデータ提供を呼びかけ、経時データの統合データベースの構築を進めた。その結果、5 コホートから総計 15982 人、CVD 発症・死亡 948 イベントのデータ提供があった。これは EPOCH-JAPAN の循環器死亡統合データベースの約 10%にあたり、次年度からの本格解析が大いに期待される。この統合データベース構築の作業と平行して、データベースを解析するための解析計画書を完成させた。解析計画書の元となる資料は前回村上班で用いた研究計画書となる。この研究計画書は EPOCH-JAPAN の構成メンバーで議論を重ねたものを元にしており、経時データ解析で主題となる、経時データの傾向・変動に着眼した解析内容となっている。次年度からこの解析計画書に基づいて本格的な解析が実行されるが、Personal Health Records の有効活用という側面から新しい主題が表れた場合も対応できるよう、引き続き検討を重ねていく予定である。既存の EPOCH-JAPAN 循環器統合データベースについては COPD、糖尿病に関する項目の新たな追加作業を進めた。糖尿病については完了、COPD についても進行中であり、次年度から始まる本格解析に向けての準備は進んでいるといえる。これま

で EPOCH-JAPAN 循環器統合データベースから国内外に対するエビデンス発信がなされ、わが国における公衆衛生施策ならびに臨床ガイドライン作成に多大な貢献をしてきた。項目が拡充された同データベースからも同様のエビデンス発信が大いに期待される。

E. 結論

EPOCH-JAPAN データベースを拡充し、それを用いて特定健診や健康増進事業等の場で本人の行動変容を効果的に促す情報ツールの開発と実装を目的とした本班の初年度として、5 つのコホート研究 (久山町、大迫、YKK、放影研、愛知勤労者) から統合コホートデータベースを構築し、わが国最大級の経時データの長期観察コホートデータベースを完成させた。また EPOCH-JAPAN 循環器死亡データベースに対し、糖尿病、COPD の調査項目を加える作業を行い、糖尿病については項目追加の作業を完了した。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を進め、研究成果を学術雑誌に公表した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

業績多数のため、個別の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。

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