

令和元年6月6日現在

機関番号：84420

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13037

研究課題名(和文) 複数の大規模コホートをを用いた寿命および非感染性疾患罹患予測モデルの構築

研究課題名(英文) Risk Score for prediction of NCD risk: a cohort study

研究代表者

丸藤 祐子 (GANDO, Yuko)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 身体活動研究部・室長

研究者番号：60613932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：国内におけるコホート研究において、体力データと健診データを用いて疾病発症の予測モデルを構築することを目的とした。Risk Scoreを算出するために、疾病発症有無を被説明変数、予測因子を説明変数としたCoxの比例ハザード回帰分析を実施し、ハザード比およびRisk Scoreを算出した。全身持久力、年齢、BMI、収縮期血圧、高血圧家族歴、飲酒習慣が高血圧発症に関する予測変数として採用され、高血圧発症予測モデルが作成された(AUC = 0.65)。握力、柔軟性、年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙習慣、が2型糖尿病に関連する予測変数として採用され、2型糖尿病予測モデルが作成された(AUC = 0.71)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、国内で実施されている体力測定の結果を用いて、疾病予測モデルを構築した。日本人を対象として、大規模な体力測定データを用いた疾病予測モデルはこれまでに報告されていない。日本では、子どもから高齢者まで、様々な機会に体力測定を実施しているため、今後は体力測定結果が健康リスクの予測としてより活用されるための研究を試みたい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to create a risk score providing an estimate of the incidence for hypertension and type 2 diabetes. Two cohorts were used for creating the risk score of hypertension (n=3261) and diabetes (n=10861). Scoring systems were created based on cox proportional hazards regression models for predicting hypertension and type 2 diabetes. During the observation period of 41031 person-years (average 17 years), 1581 people suffered from hypertension. During the observation period of 48052 person-years (average 4.4 years), 483 people suffered from type 2 diabetes. Cardiorespiratory fitness, age, BMI, SBP, family history of hypertension, and alcohol habits predicted hypertension and constituted the risk score (AUC = 0.65 creation cohort, AUC = 0.69 validation cohort). Grip strength, flexibility test, age, BMI, SBP, and smoking habits predicted type 2 diabetes and constituted the risk score (AUC = 0.71 creation cohort, AUC = 0.69 validation cohort).

研究分野：スポーツ科学

キーワード：体力 疾病予防

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

低い体力が疾病罹患や死亡の危険因子であることが報告されている。これら体力測定の結果を用いて疾病罹患や寿命の予測モデルを構築することで、体力測定結果が健康リスクの予測に貢献でき、疾病罹患リスクのより精度の高い予測モデルとなることが期待できる。

### 2. 研究の目的

国内における大規模コホート研究における体力測定の結果を用いて、疾病発症の予測モデルを構築することを目的とした。具体的には、本研究では体力測定と健康診断を実施している国内の大規模コホート研究から、健康診断結果のみを用いて非感染性疾患(高血圧および糖尿病)リスクの予測モデルと、健康診断結果に体力測定結果を加えて非感染性疾患リスクの予測モデルを構築した場合の推定精度を比較することとした。

### 3. 研究の方法

#### 【都市近郊の労働者コホートからの予測モデル構築】

国内の東京近郊で働く男性労働者 6449 人を対象として、高血圧発症リスクを年齢、BMI、収縮期血圧、高血圧家族歴、飲酒習慣で予測するモデル (Model 1) と Model 1 に全身持久力の結果を加えて予測するモデル (Model 2) の推定精度を比較した。予測因子と高血圧発症との関係を検討し Risk Score を算出するために、高血圧の発症有無を被説明変数、予測因子を説明変数とした Cox の比例ハザード回帰分析を実施し、ハザード比 (95%信頼区間) および Risk Score を算出した。対象集団を予測モデル構築サンプル (3261 人) と構築された予測モデルの妥当性を確認するためのサンプル (3188 人) の 2 つに分けて予測モデルの構築および妥当性の確認を行った。

#### 【人間ドック受診者からの予測モデル構築】

国内で人間ドックを受診している人 21719 人を対象として、糖尿病発症リスクを年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙習慣で予測するモデル (Model 1) と Model 1 に握力と立位体前屈測定の結果を加えて予測するモデル (Model 2) の推定精度を比較した。予測因子と糖尿病発症との関係を検討し Risk Score を算出するために、糖尿病の発症有無を被説明変数、予測因子を説明変数とした Cox の比例ハザード回帰分析を実施し、ハザード比 (95%信頼区間) および Risk Score を算出した。対象集団を予測モデル構築サンプル (10858 人) と構築された予測モデルの妥当性を確認するためのサンプル (10861 人) の 2 つに分けて予測モデルの構築および妥当性の確認を行った。

### 4. 研究成果

#### 【主な成果 (高血圧予測モデル)】

##### (1) 対象者の特徴

対象者 (3261 人) の特徴 (平均値 ± 標準偏差) は、年齢: 38 ± 10 歳、BMI: 22.5 ± 2.4kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧: 124 ± 10 歳、高血圧家族歴有り: 46%、喫煙者: 63%、飲酒習慣有り: 67%であった。

##### (2) 全身持久力別の高血圧発症率の関係 (表 2)

表 1 に全身持久力 3 分位と高血圧発症率との関係を示した。年齢調整モデルにおいて、全身持久力 3 分位群別の高血圧発症リスクは、全身持久力が高くなるほど、発症リスクが低く、最も低い群 (T1) と比較すると、最も高い群 (T3) では 44% 高血圧発症リスクが低かった。同様に多変量調整モデルにおいても、全身持久力が高い群ほど、高血圧発症リスクが低く、最も低い群 (T1) と比較すると、最も高い群 (T3) では 22% 高血圧発症リスクが低かった。

表 1. 全身持久力 3 分位と高血圧発症率との関係

Category	Man-years	No. of Cases	Rate/1000 man-years	Age-adjusted model Hazard ratio (95% CI)	Multivariable model Hazard ratio (95% CI)
VO2max					
T1: Low	10431	608	58	1.00 (reference)	1.00 (reference)
T2: Moderate	14025	530	38	0.71 (0.63-0.81)	0.82 (0.73-0.93)
T3: High	16575	443	27	0.56 (0.49-0.64)	0.78 (0.68-0.90)
			P for trend	<0.001	<0.001

多変量モデル調整項目: 年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧家族歴

##### (3) 高血圧発症予測モデル (全身持久力なしとありのモデルの比較)

表 2 に高血圧発症予測モデルのためのハザード比とそれによってスコア化した結果について、全身持久力を予測因子に入れなかったモデル (Model 1) と入れたモデル (Model 2) で示した。Model 1 の -2 対数尤度は 23361.6、Model 2 の -2 対数尤度は 23317.1 であり、Model 2 のほうが小さい値を示した。Risk Score については、ハザード比が 1.00 (基準) で 0 とし、ハザード比が 2 倍になると、スコアが 10 となるように設定して Risk Score 1 および Risk Score 2 を算出した。Risk Score 1 および Risk Score 2 をそれぞれ合計し、それぞれの Model 1 と Model 2 の推定精度について ROC 曲線下面積を求めて比較した。Model 1 では 0.63、Model 2 では 0.65

であり、Model 2 のほうが高かった。

表2. 高血圧発症予測モデル(全身持久力なしとありのモデルの比較)

Category		Model 1		Model 2	
		Hazard ratio (95% CI)	Risk Score 1	Hazard ratio (95% CI)	Risk Score 2
VO <sub>2</sub> max	T1: Low			1.00 (reference)	0
	T2: Moderate			0.75 (0.66-0.84)	-4
	T3: High			0.64 (0.56-0.73)	-6
Age	39	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	40-49	1.57(1.39-1.76)	5	1.40(1.24-1.58)	5
	50-59	2.39(2.00-2.86)	10	2.09(1.74-2.51)	11
BMI	< 25	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	25	1.57(1.38-1.78)	5	1.42(1.25-1.61)	5
SBP	<129	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	130-139	2.57(2.33-2.85)	12	2.52(2.28-2.79)	13
Family history of hypertension	No	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	Yes	1.44(1.30-1.59)	4	1.36 (1.22-1.53)	4
Drinker	No	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	Yes	1.36(1.22-1.52)	3	1.44(1.30-1.59)	5
AUC			0.63		0.65

#### (4) 妥当性の検証

作成された予測モデルについて、妥当性確認用サンプルデータに当てはめて、推定精度を確認した。対象者(3188人)の特徴(平均値±標準偏差)は、年齢:36±9歳、BMI:23.2±2.5kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧:125±9歳、高血圧家族歴有り:67%、喫煙者:64%、飲酒習慣有り:70%であった。Model 2で構築した予測モデルを用いて、ハザード比とその値からRisk Score3を各予測因子について算出した。Risk Score3を合計し、そのモデルの推定精度についてROC曲線下面積0.69という値が確認された。

#### 【主な成果 (糖尿病予測モデル)】

##### (1) 対象者の特徴

対象者(10858人)の特徴(平均値±標準偏差)は、年齢:50±9歳、BMI:22.8±2.8kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧:120±15歳、喫煙者:34%、飲酒習慣有り:75%であった。

##### (2) 糖尿病発症予測モデル(握力・柔軟性なしとありのモデルの比較)

表3に糖尿病発症予測モデルのためのハザード比とそれによってスコア化した結果について、体力測定データの握力と柔軟性を予測因子に入れなかったモデル(Model 1)と入れたモデル(Model 2)で示した。Model 1の-2対数尤度は8536.3、Model 2の-2対数尤度は8520.7であり、Model 2のほうが小さい値を示した。Risk Scoreについては、ハザード比が1.00(基準)で0とし、ハザード比が2倍になると、スコアが10となるように設定してRisk Score 1およびRisk Score2を算出した。Risk Score 1およびRisk Score2をそれぞれ合計し、それぞれのModel 1とModel 2の推定精度についてROC曲線下面積を求めて比較した。Model 1では0.70、Model 2では0.61であり、Model 2のほうが高かった。

##### (3) 妥当性の検証

作成された予測モデルについて、妥当性確認用サンプルデータに当てはめて、推定精度を確認した。対象者(10861人)の特徴(平均値±標準偏差)は、年齢:50±9歳、BMI:22.8±2.8kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧:119±15歳、喫煙者:34%、飲酒習慣有り:75%であった。Model 2で構築した予測モデルを用いて、ハザード比とその値からRisk Score3を各予測因子について算出した。Risk Score3を合計し、そのモデルの推定精度についてROC曲線下面積0.69という値が確認された。

#### 【得られた成果の国内外における位置づけとインパクト】

本研究は、国内で実施されている体力測定の結果を用いて、疾病予測モデルを構築した。日本人を対象として、大規模な体力測定データを用いた疾病予測モデルはこれまでに報告されていない。日本では、子どもから高齢者まで、様々な機会に体力測定を実施しているため、今後は体力測定結果が健康リスクの予測としてより活用されるための研究を試みたい。

#### 【今後の展望】

本研究では、対象集団が男性労働者と人間ドック受診者と中高年を中心とした集団であった。そのため、子どもや高齢者における予測モデルを構築することも必要である。また、構築され

た予測モデルの推定精度は ROC 曲線下面積で 0.7 前後であり、推定の精度をさらに上げる必要があると考える。妥当性の確認においても、Split Sample によって、対象集団を 2 つに分割して確認したので、異なる集団のサンプルを用いて予測モデルの妥当性を確認する必要がある。

本研究で作成した Risk Score を活用し、体力測定結果のフィードバック方法を発展させていく。たとえば、運動施設やスポーツクラブなどで簡単に測定できるものを予測因子として取り入れてモデルを構築し、そこから疾病予測確率や疾病発症までの予測期間を簡単に把握できるツールの作成を試みたい。

表3. 糖尿病発症予測モデル(握力・柔軟性なしとありのモデルの比較)

Category		Model 1	Risk Score	Model 2	Risk Score
		Hazard ratio (95% CI)	1	Hazard ratio (95% CI)	2
Age	39	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	40-49	1.48(1.01-2.16)	6	1.47(1.01-2.15)	6
	50-59	2.48(1.72-3.58)	13	2.33(1.60-3.37)	12
	60	2.48(1.64-3.74)	13	2.19(1.43-3.35)	11
BMI	< 25	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	25	2.75(2.28-3.30)	15	2.82(2.34-3.40)	15
SBP	<129	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	130-139	1.78(1.40-2.26)	8	1.77(1.39-2.26)	8
	140	1.63(1.28-2.08)	7	1.64(1.28-2.09)	7
Smoker	Yes	1.00 (reference)	0	1.00 (reference)	0
	No	0.53(0.43-0.66)	-9	(-)	-9
	cessation	0.75(0.60-0.95)	-4		-4
Grip strength	T1	-		1.00 (reference)	0
	T2	-		0.96(0.77-1.19)	-1
	T3	-		0.72(0.57-0.91)	-5
Flexibility test	T1	-		1.00 (reference)	0
	T2	-		0.82(0.67-1.02)	-3
	T3	-		0.78(0.63-0.98)	-4
AUC			0.70		0.71

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

- (1) Yamamoto N, Sawada SS, Lee IM, **Gando Y**, Kawakami R, Murakami H, Miyachi M, Yoshitake Y, Asai H, Okamoto T, Tsukamoto K, Tanaka H, Blair SN. Tracking of cardiorespiratory fitness in Japanese men. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2018;7:25-33. doi: 10.7600/jpfsm.7.25.(査読有り)
- (2) Watanabe N, S SS, Shimada K, Lee IM, **Gando Y**, Momma H, Kawakami R, Miyachi M, Hagi Y, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, S NB. Relationship between cardiorespiratory fitness and non-high-density lipoprotein cholesterol: A cohort study. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:1196-1205. doi: 10.5551/jat.43851.(査読有り)
- (3) Sloan RA, Sawada SS, L IM, **Gando Y**, Kawakami R, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M. The association of fit-fat index with incident diabetes in Japanese men: A prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8:569. doi: 10.1038/s41598-017-18898-3.(査読有り)
- (4) Momma H, Sawada SS, Sloan RA, **Gando Y**, Kawakami R, Terada S, Miyachi M, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Huang C, Nagatomi R, Blair SN. Importance of achieving a "fit" cardiorespiratory fitness level for several years on the incidence of type 2 diabetes mellitus: A Japanese cohort study. *J Epidemiol*. 2018;28:230-236. doi: 10.2188/jea.JE20160199.(査読有り)
- (5) Momma H, Sawada SS, Sloan RA, **Gando Y**, Kawakami R, Miyachi M, Fukunaka Y, Okamoto T, Tsukamoto K, Nagatomi R, Blair SN. Frequency of achieving a 'fit' cardiorespiratory fitness level and hypertension: A cohort study. *Journal of hypertension*. 2018;In press. doi: 10.1097/HJH.0000000000001935.(査読有り)
- (6) Momma H, Sawada SS, Kato K, **Gando Y**, Kawakami R, Miyachi M, Huang C, Nagatomi R,

- Tashiro M, Ishizawa M, Kodama S, Iwanaga M, Fujihara K, Sone H. Physical fitness tests and type 2 diabetes among japanese: A longitudinal study from the niigata wellness study. *J Epidemiol.* 2018;In press. doi: 10.2188/jea.JE20170280.(査読有り)
- (7) Kawakami R, Sawada SS, Lee IM, **Gando Y**, Momma H, Terada S, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Higuchi M, Miyachi M, Blair SN. Long-term impact of cardiorespiratory fitness on type 2 diabetes incidence: A cohort study of japanese men. *J Epidemiol.* 2018;28:266-273. doi: 10.2188/jea.JE20170017.(査読有り)
- (8) **Gando Y**, Sawada SS, Kawakami R, Momma H, Shimada K, Fukunaka Y, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Lee IM, Blair SN. Combined association of cardiorespiratory fitness and family history of hypertension on the incidence of hypertension: A long-term cohort study of japanese males. *Hypertens Res.* 2018;41:1063-1069. doi: 10.1038/s41440-018-0117-2.(査読有り)
- (9) Momma H, Sawada SS, Lee IM, **Gando Y**, Kawakami R, Terada S, Miyachi M, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Huang C, Nagatomi R, Blair SN. Consistently high level of cardiorespiratory fitness and incidence of type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise.* 2017;49:2048-2055. doi: 10.1249/MSS.0000000000001319.(査読有り)
- (10) Kawakami R, Sawada SS, Ito T, **Gando Y**, Fukushi T, Fujie R, Oka K, Sakamoto S, Higuchi M. Influence of watching professional baseball on japanese elders' affect and subjective happiness. *Gerontol Geriatr Med.* 2017;3:2333721417721401. doi: 10.1177/2333721417721401.(査読有り)
- [学会発表](計5件)
- (1) **丸藤祐子**, 澤田亨, 門間陽樹, 川上諒子, 宮地元彦, 田代稔, 加藤公則, 曾根博仁. 日本人における柔軟性と高血圧罹患の関係：コホート研究-niigata wellness study-. 第59回人間ドック学会学術大会. 新潟.(口頭). 2018.
- (2) **Gando Y**, Sawada SS, Kawakami R, Momma H, Shimada K, Fukunaka Y, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Lee I, Blair SN. Combined association of cardiorespiratory fitness and family history of hypertension on the incidence of hypertension. American College of Sports Medicine 65th Annual Meeting. Minneapolis-USA. 2018.
- (3) **Gando Y**, Murakami H, Kawakami R, Ohno H, Tanisawa K, Konishi K, Sawada SS, Miyatake N, Miyachi M. Cardiorespiratory fitness is associated with age-related carotid enlargement: A 5-year longitudinal study. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Anaheim-USA. 2017.
- (4) **Gando Y**, Yamamoto K, Murakami H, Kawakami R, Ohno H, Sawada SS, Miyatake N, Miyachi M. Poor trunk flexibility is associated with greater progression of age-related arterial stiffening: 5-year longitudinal study. American Heart Association Scientific Sessions 2016. New Orleans-USA.(Poster). 2016.
- (5) **Gando Y**, Sawada SS, Kawakami R, Ando R, Tashiro M, Sone H, Lee I, Blair SN, Kato K. Sedentary behavior, physical activity and kidney stones: A cohort study. - niigata wellness study - . American College of Sports Medicine 63rd Annual Meeting Boston-USA.(Poster). 2016.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。