

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19790416

研究課題名 (和文) 病院コホートを活用した多面的な臨床疫学研究

研究課題名 (英文) Clinical epidemiology utilizing the database of hospital-based cohort.

研究代表者

眞茅 みゆき

国立国際医療センター研究所・医療情報解析研究部ゲノム疫学研究室・室長

研究者番号：60415552

研究成果の概要：

2007年度は、国立国際医療センターで実施中の病院コホート研究の参加者1593名の臨床情報・疫学情報の収集とデータベース作成を実施した。2年目の2008年度は、前年に収集したデータを用い、多様な臨床研究に活用可能な次世代型データベースの構築をした。さらに、メタボリックシンドローム (MS) の有無と心血管疾患発症との関連について解析し、肥満を伴わないリスク重積群では、心血管疾患発生率がMS群とほぼ同等であることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	450,000	3,650,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学、臨床疫学研究

## 1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化、生活習慣全般の欧米化が進行するとともに、糖尿病・高血圧・高脂血症や、がんの一部、骨粗鬆症などの生活習慣病の罹患者数が、個々の疾患として著しく増加するだけでなく、免疫・アレルギー疾患や感染症などと複合し、全身的 (すなわち多臓器にまたがる) 病態を形成するようになってきた。従って、これまでのような、個別疾患に対する一元的な‘仮説検証型’研究デザインでは必ずしも十分に対応できない課題が増えており、‘情報探索型’研究デザイン (データマイニングなど) の必要性が唱えられて

いる。国内外において、生活習慣病に関する臨床疫学研究は数多く行われているが、疫学情報、臨床情報の収集 (と解析) は、通常、独立したアプローチで各々取り組まれることが多い。また、解析用のデータベースは、研究プロジェクト毎に構築されるため、多様な研究課題を効率的かつ組み合わせる実施することが困難である。薬剤と全身的な罹病状況との関連を研究するに際して、たとえば英国では、一般開業医の登録した約 300 万症例の臨床診断、薬物処方、患者情報 (身体所見、嗜好品) を網羅した、The UK General Practice Research Database が用いられて

いる。  
そこで申請者らは、所属する医療機関において、病院を、集団への被験者の“出入り”を許容するダイナミックコホートと見立てて、受診者から生活習慣に関する疫学情報、臨床情報等を系統的に収集し、それらと疾病の発症や進行、治療反応性などの関連を多面的に検討する目的で、所属する機関の病院の受診者を追跡調査する『病院コホート・プロジェクト』を平成17年11月よりスタートし、平成18年10月末現在で1312名の登録を完了している。総合診療を掲げるナショナルセンターとして全29診療科横断的に被験者エントリーを進め、多面的な臨床研究への参加同意を取得している。本研究で構築するデータベースでは、幅広い疫学情報、臨床情報が時系列かつ診療科横断的に格納されるため、多面的な臨床疫学研究に対応することが可能である。

## 2. 研究の目的

本研究課題においては、この病院コホート・プロジェクトの枠組みの中で、生活習慣病に関する効果的医療の確立に向けた、(1)様々な視点からのデータマイニングを可能とする‘次世代型’データベースを構築し、(2)それを活用して、診療科横断的かつ高頻度に使用される薬物および嗜好品と全身的肉体状況との関連についての断面調査(cross-sectional survey)ならびに追跡調査を行なう。具体的には、同プロジェクトで経時的に収集される患者背景、薬物治療歴、臨床診断等の医療情報を、時間的な推移および複合的な罹患状態を考慮しつつ‘階層的’に格納しアクセスできるようなデータベースを構築する。さらに、構築したデータベースを用い、生活習慣病、なかでもメタボリックシンドロームに関する臨床疫学研究を実施する。

## 3. 研究の方法

国立国際医療センターで実施中の病院コホート・プロジェクトで収集された臨床情報、疫学情報を用い、薬剤と嗜好品に関する次世代型データベースを構築し、生活習慣病に関する臨床疫学研究に活用する。

### (1) 臨床情報・疫学情報の収集

#### ①臨床診断

生活習慣病に関連する122疾患について罹患の有無のほか、診断日、治療開始日を診療録より調査する。

#### ②投薬内容

病院コホート研究への登録3年前(あるいは外来受診開始時)から登録時点までの投薬情報を収集する。

#### ③臨床検査データ

病院コホート研究への登録3年前(あるいは外来受診開始時)から登録時点までの血算、血液生化学、尿、の検査結果を収集する。

#### ④身体計測値

身長、体重、腹囲、血圧、脈拍

#### ⑤生活習慣に関する情報

病院コホート研究への登録時における、下記の生活習慣について、自記式の生活習慣調査票によりデータを収集する。

- ・日常生活：睡眠、ストレス
- ・食習慣
- ・喫煙：喫煙習慣、喫煙本数、喫煙年数
- ・飲酒：飲酒習慣、頻度、アルコールの種類、飲酒量
- ・過去の体重：20歳時体重、過去最高体重
- ・身体活動：身体活動強度、頻度、時間)

#### ⑥家族歴

1親等以内の血縁者について、生活習慣病(心血管疾患・脳血管疾患・糖尿病・がん)の罹患の有無を調査する。

### (2) 次世代型データベースの構築

EDC (electronic data capture) システムを通じて収集・蓄積した、年齢、性別、身体測定値といった患者基礎情報、疾患情報、治療に関する情報とともに、食事、運動といった生活習慣に関する情報を、時系列に整理して、データベース構築用コンピューターに格納する。また、登録から1年後、3年後、5年後に追跡調査として、生活習慣病に関連する疾患の発症、入院歴、通院歴に関する情報を収集した。これらのデータベースを用い、効率的な臨床医学データの管理と研究のシーズを提供することを目的とした「臨床研究レジストリ」および臨床研究の協力者に個人の健康情報をフィードバックすることを目的とした「臨床データブック」の構築を試みた。

### (3) 病院コホート研究のデータを用いた臨床疫学研究：リスクの重積した非メタボリックシンドローム (MS) 症例とMS症例の、心血管イベント発生率の比較

病院コホート研究に登録した患者のうち、虚血性心疾患を有さず、登録時の身体計測、空腹時採血が実施できた393名を対象に、日本のMSの診断基準を用い、MS群、MSの肥満基準を満たさないが他のリスクである血圧上昇、脂質代謝異常、血糖高値の2つ以上保有する症例を非MS高リスク群、0または1つ有する症例を非MS低リスク群に分け、患者背景、臨床データ、薬物治療歴、飲酒、喫煙などの嗜好品、身体活動度および登録1年後の心血管イベント発症率を比較した。

## 4. 研究成果

(1) 病院コホート研究におけるデータ収集研究の初年度である平成19年度は、国立国

際医療センターで実施中の病院コホート研究の参加者の臨床情報・疫学情報の収集とそれらのデータを用いたデータベース作成を実施した。病院コホート研究の登録者数は、平成20年3月31日現在、1593名（男性 923名、女性 670名：平均年齢 66.2±11.7歳）であり、それらの症例の「臨床診断」「投薬内容」「臨床検査データ」「身体計測値」「生活習慣に関する情報」「家族歴」について収集した。収集された症例の特徴として、診療科別内訳をみると、循環器科受診患者が最も多く、49.5%、次いで消化器科 19.5%、内分泌代謝科 7.5%であった。また、投薬内容に関しては、アスピリン（全体の30.9%）、スタチン（全体の27.2%）の診療科横断的な処方確認された。喫煙、飲酒といった嗜好品に関しては、喫煙者は全体の14.1%、飲酒者は46.7%であった。また、日常の身体活動を調査した結果、1週間のうち1時間以上強い身体活動（8mets相当）を行っている者は12.9%、中等度の運動習慣（4mets相当）を行っている者は26.7%であった。データベース作成については、上記の情報を全て電子化し、各項目を時系列に整理して、データベースに格納した。

## (2) 次世代型データベースの構築

次世代型データベースとして、「臨床研究レジストリ」および「臨床データブック」の構築を試みた。「臨床研究レジストリ」は、病院コホート研究で収集された、多様な疾患の、詳細な治療歴・検体検査結果等の臨床情報を用い、臨床研究の企画立案のシーズとなる情報を提供するための検索機能やデータ出力機能を備えたシステムである。検索機能では多様な情報で検索することができ、検索条件として、病院コホート研究で収集した患者基礎情報（年齢、性別、診療科、外来主治医）、疾患情報（生活習慣病に関連する122疾患の罹患状況）、治療に関する情報（生活習慣病に関連する薬物・非薬物治療）を1つあるいは複数選択することができる。検索結果の表示画面には、病院コホート研究に登録された患者から研究者が指定する条件に適合した患者について、全患者数、性別の患者数が表示される。さらに、検索条件に合致した患者の全てのデータをCSV fileとしてダウンロードし、データの基礎的解析も可能である。

「臨床データブック」は、研究対象集団の疾病罹患等に関する基礎データを提示するとともに、被験者に対し、臨床情報および疫学情報を個人の健康情報としてフィードバックするシステムである。臨床データブックは「疾病把握」と「療養指導支援」で構成されている。「疾病把握」では、病院コホート研究で収集された患者群において、生活習慣病の罹患状況、薬物治療状況、副作用情報、観血的治療の実施状況が表示される。この画面に

より、研究者は生活習慣病罹患者の概要を把握することができる。また「療養指導支援」の画面では、病院コホート研究に登録した全ての被験者について、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、メタボリックシンドロームの罹患状況が表示される。この画面では、被験者の4カ年の検査数値、データの経年的変化とともに、全国統計値に基づく患者の位置をヒストグラムで表示し、被験者が検査結果やその意味（正常域内なのか異常値なのか）をより詳細に理解できるよう情報提示をしている。これらのシステムは、研究目的に合致した被験者の抽出や研究の企画立案に必要な基盤情報の収集が容易になり、臨床疫学研究の効率的推進につながるものと期待できる。

## (3) 病院コホート研究のデータを用いた臨床疫学研究：リスクの重積した非メタボリックシンドローム（MS）症例とMS症例の、心血管イベント発生率の比較

病院コホート研究のデータベースを用い、リスクの重積した非メタボリックシンドローム（MS）症例とMS症例の、心血管イベント発生率の比較をおこなった。その結果、MS群は111名（28.2%）、非MS高リスク群は112名（28.5%）、非MS低リスク群は170名（43.3%）であった（表1）。

登録時の年齢、クレアチニン、高感度CRP

表1 3群間におけるMS構成要因の有病率

	MS症例 (n=111)	非MS高リスク (n=112)	非MS低リスク (n=170)
肥満 (%)	100	0	32.1
血圧高値 (%)	97.8 (65.4)	97.8 (60.3)	45.2 (14.3)
脂質代謝異常 (%)	83.9 (60.3)	81.2 (59.7)	12.9 (5.1)
血糖高値 (%)	55.6 (44.2)	62.6 (59.3)	4.8 (2.1)

### ( )内は薬物治療率

喫煙、飲酒、運動習慣には3群間で差を認めず、MS群は他群と比較し、BMI、ウエスト周囲径、トリグリセリド値が有意に高値を示した。しかし、収縮期、拡張期血圧、空腹時血糖、尿酸はMS群と非MS高リスク群の間で同等であり、いずれも非MS低リスク群より高値であった。平均観察期間の388日間における三群間の心血管イベント発生率を比較した結果、MS群（2.7%）と非MS高リスク群（1.9%）間に有意差を認めず（log-rank test p=0.644）、非MS低リスク群ではイベント発生を認めなかった。本解析の結果から、今後、より長期的な観察が必要であるが、肥満を基盤病態としないう動脈硬化進展への対策の重要性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計2件)

眞茅みゆき、加藤規弘. メタボリックシンドローム入門: メタボリックシンドローム予防のための保健指導. 呼吸器&循環器ケア, 7(6) P49-53, 2008. 査読なし

眞茅みゆき、三田村昌泰、古殿次郎、上村直実、加藤規弘. 臨床研究の推進を目的とした臨床研究レジストリおよび臨床データブックの開発と実用. 医療情報学 vol.28, p1504-1505, 2009. 査読あり

〔学会発表〕(計3件)

1) 眞茅みゆき他. 専門医療機関受診者におけるリスクの重積した非メタボリックシンドローム (MS) 症例とMS症例の比較. 第44回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会, 2008年5月23日, 秋田市.

2) 岡野美江、眞茅みゆき他. 遺伝情報をも対象とした臨床研究における臨床研究コーディネーターの役割. 第7回日本遺伝看護学会学術集会. 2008年9月20日, 東京都中央区.

3) 眞茅みゆき他. 臨床研究の推進を目的とした臨床研究レジストリおよび臨床データブックの開発と実用. 第28回医療情報学連合大会(第9回日本医療情報学会学術大会). 2008年11月23日, 神奈川県横浜市.

〔図書〕(計1件)

眞茅みゆき、加藤規弘、メヂカルフレンド社、メタボリックシンドロームの疫学、近藤達也、山西文子監修、加藤規弘編集. 生活習慣病ナーシング 1: メタボリックシンドローム概論. 2008年、P14 - 28.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

眞茅みゆき

国立国際医療センター研究所

医療情報解析研究部・ゲノム疫学研究室室長

研究者番号: 60415552