

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20900

研究課題名（和文）厳格な降圧管理が心血管予防に効果的である集団の同定と、一般集団への介入効果の検討

研究課題名（英文）Heterogeneity and Generalizability of the effectiveness of intensive blood pressure control to prevent cardiovascular events.

研究代表者

井上 浩輔（Inoue, Kosuke）

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：80903830

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：厳格な降圧治療の効果を検討した大規模ランダム化比較試験SPRINT、ACCORD-BPのデータに因果フォレストという最先端の機械学習モデルを応用することで、厳格な降圧管理の心血管イベント発症抑制効果が人によってばらつきがある（異質性がある）ことを明らかにした。さらに、効果の高い集団を同定し、ターゲットを絞ることでより効率的な介入を行う「高ベネフィット・アプローチ」という新しい概念を世界に先駆けて提唱し、その有用性を示すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、従来のリスクが高い集団に治療を行うという「高リスク・アプローチ」の医療戦略に疑問を投げかけ、効果の異質性に着目した新しい個別化医療戦略「高ベネフィット・アプローチ」を提唱するものであり、次世代の医療の在り方を議論するうえで重要なエビデンスになる。

研究成果の概要（英文）：Using two large RCTs investigating the effect of intensive blood pressure control to prevent cardiovascular events (SPRINT, ACCORD), we applied state-of-art machine learning algorithm, causal forest, to identify the heterogeneity in the treatment effect across individuals. Moreover, we developed a new concept "high-benefit approach" targeting individuals with high-benefit and showed its clinical usefulness over conventional "high-risk approach".

研究分野：因果推論

キーワード：高血圧 異質性 心血管

## 1. 研究開始当初の背景

従来の医療において治療する対象集団を選定する際、心血管疾患(CVD)や死亡など将来の予後が悪い“高リスク患者”の治療を優先してきました。例えば、日常診療において厳格な降圧治療は心血管イベントリスクが高い患者に対して行われていますが、本当にこれらの患者が厳格な降圧管理による効果の最も高い集団であるか、という点についてはエビデンスがありませんでした。一方で、近年急速な発展を遂げている機械学習を応用することで、個人レベルの治療効果を推定することができ、効果の高い集団にターゲットを絞ったアプローチが可能となってきました。そうした機械学習の代表的なモデルの一つに、本研究チームのメンバーである Susan Athey 教授 (スタンフォード大学) らが開発した「因果フォレスト」というアルゴリズムがあります[[図 1a](#)]。

## 2. 研究の目的

本研究では、高血圧診療における大規模ランダム化比較試験のデータおよび米国一般集団のデータに、因果フォレストを用いることで、個人レベルの降圧治療効果を推定し、最も効果的に CVD 発症リスクを低下させる「高血圧診療における個別化医療戦略」を確立することを目的としました。

## 3. 研究の方法

具体的には SPRINT、ACCORD-BP のデータから、収縮期血圧 (SBP) の目標値を 120mmHg 未満 (厳格降圧群) または 140mmHg 未満 (標準降圧群) にランダム化した参加者 10672 人を対象としました (平均年齢: 65.5 歳、女性: 40.8%)。因果フォレストを用いて厳格降圧療法の CVD リスク減少効果を個人レベルで予測し、推定された治療効果の高い集団をターゲットとした介入 (高ベネフィット・アプローチ) と、SBP  $\geq$  130 mmHg である集団をターゲットとした従来の介入 (高リスク・アプローチ) による集団レベルの治療効果の違いを検討することで [[図 1b](#)]、高ベネフィット・アプローチの有用性を定量的に評価しました。

## 4. 研究成果

結果として、CVD イベント発症 1 例を予防するために必要な治療患者数は高ベネフィット・アプローチにおいて 11 人 (95%CI: 10-12)、高リスク・アプローチにおいて 61 人 (95%CI: 35-276) であり、高ベネフィット・アプローチによって治療集団を選定することで、従来の高リスク・アプローチよりも集団に与える治療効果が 5 倍程度大きくなることが明らかとなりました[[図 1c](#)]。また、NHANES データに含まれる米国一般集団 14575 人での検討においても同様の結果が認められました。本研究結果は絶対的な CVD リスクのみならず厳格な降圧療法による CVD リスク減少効果にも着目した新しい降圧戦略が、次世代の個別化医療において有用である可能性を示唆します。

本研究で提唱した高ベネフィット・アプローチを応用することで、疾患リスクのみならず治療効果の高い個人を効率的に同定することができ、結果として集団全体の治療効果を最大化することが可能となります。また、治療効果の低い個人に対しては別の効果的な治療戦略を検討し提供することで、限られた医療資源の適切な分配および健康格差の縮小にもつながることが予想されます。今後、高ベネフィット・アプローチの社会実装に向けて、その有用性を前向き研究においても検証し、さらなるエビデンスを蓄積することが重要だと考えます。

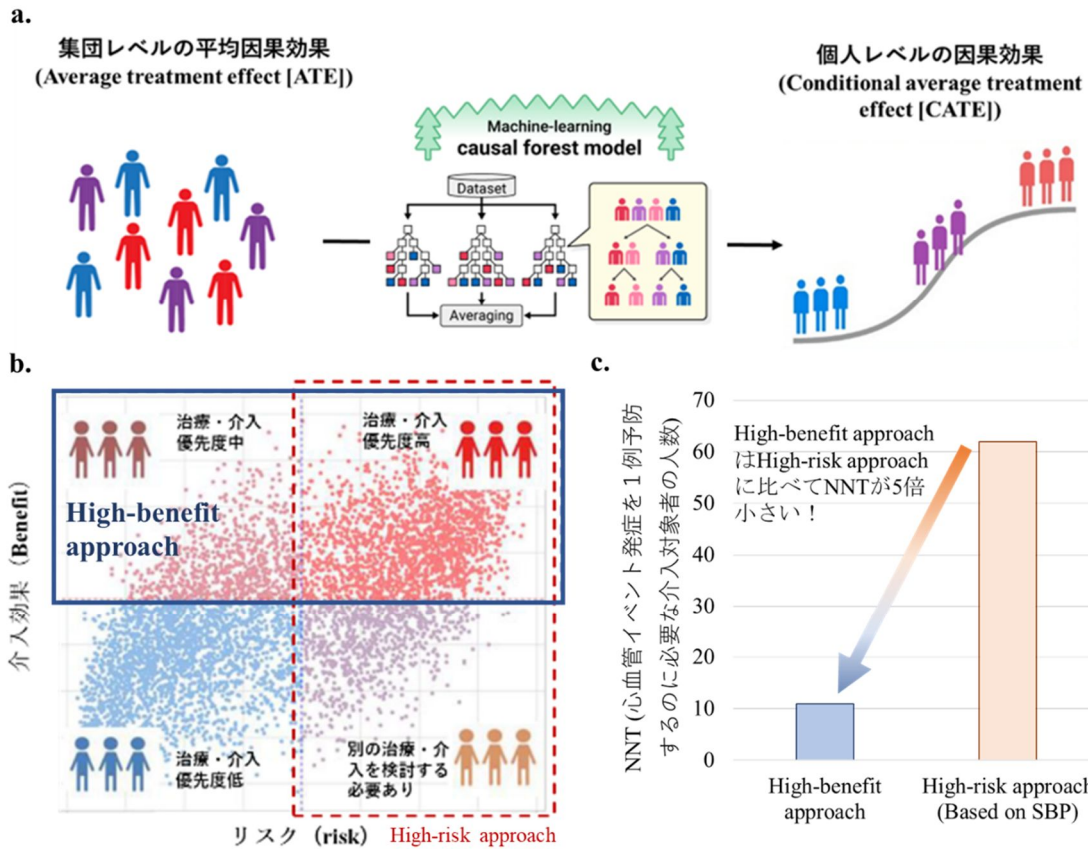


図1. High-benefit approachによる個別化降圧戦略

- 通常疫学研究では集団レベルの治療効果 (Average treatment effect) を推定するが、因果フォレストを応用することで、個人レベルの治療効果 (Conditional average treatment effect) を推定することができる。
- 高ベネフィット・アプローチ (青枠) と高リスク・アプローチ (赤枠) では必ずしも対象となる個人は一致しない。
- 高ベネフィット・アプローチによって治療集団を選定することで、従来の高リスク・アプローチよりも集団に与える治療効果が5倍程度大きくなることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Inoue Kosuke, Athey Susan, Tsugawa Yusuke	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Machine-learning-based high-benefit approach versus conventional high-risk approach in blood pressure management	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 dyad037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ije/dyad037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Inoue Kosuke, Watson Karol E., Kondo Naoki, Horwich Tamara, Hsu William, Bui Alex A. T., Duru O. Kenrik	4. 巻 5
2. 論文標題 Association of Intensive Blood Pressure Control and Living Arrangement on Cardiovascular Outcomes by Race	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e222037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2022.2037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井上浩輔
2. 発表標題 Machine-learning based high-benefit approach versus conventional high-risk approach in blood pressure management
3. 学会等名 Society for Epidemiologic Research（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上浩輔
2. 発表標題 YIA:機械学習を用いた次世代の個別化降圧戦略
3. 学会等名 日本内分泌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上浩輔
2. 発表標題 厳格な血圧管理が心血管イベントを抑制する効果の、人種・居住形態による異質性評価：大規模RCTの一般化応用
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	UCLA		