

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670335

研究課題名(和文)医療DBから抽出した準健康人を用いたコホート研究の可能性

研究課題名(英文)The possibility of cohort study using quasi-healthy persons extracted from a clinical DB

研究代表者

栗原 幸男 (KURIHARA, Yukio)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：00215071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：高知大学病院が蓄積している大量の医療データの中には健康な人に近い患者(準健康人)も少なくない。その準健康人の中で長期間の受診歴を持つ人を抽出し、長期間の追跡調査を必要とする研究に活用できないか検討した。その結果、5年以上の受診歴があり、追跡初期において医療介入もない準健康人は少なくないが、50代女性で100名を超える対象が得られた。その人たちの虚血性心疾患発症の追跡調査により得られた結果は大規模な直接的な調査の結果と概ね一致することが示された。これにより、直ちに本調査手法が有効と断定することはできないが、準健康人を活用する調査は十分可能性のある調査手法であることは示されたと考える。

研究成果の概要(英文)：The patients who are not so different from healthy people, called quasi-healthy persons, are not so little in the huge clinical data at Kochi Medical School Hospital. We extracted the quasi-healthy persons revisiting our hospital in a long period and checked whether those persons' data could be used for the follow-up investigation in several years. We found the small number of the quasi-healthy persons having more than 5 years history and a little medical care at the beginning of the study. We obtained about 100 female quasi-healthy person aged 50 years. The result obtained by the follow-up investigation of those females was almost same as the results of the large scaled investigations. By this result, we could not conclude that the present method was effective, but we could show that the study using the quasi-healthy persons had a possibility to develop a useful method.

研究分野：保健医療情報学

キーワード：医療情報学 疫学 医療データ解析

1. 研究開始当初の背景

高脂血症の虚血性心疾患発症リスクに関する研究は前向きコホート研究が中心であるが、追跡期間は数年がほとんどであり、短期間の研究が多い。しかし、メタボリック異常が直ちに虚血性心疾患を引き起こす訳ではなく、長い年月その身体状況が続くことによると考えられており、できるだけ長い期間に亘る追跡研究が求められる。しかし、長期間の追跡調査研究には膨大な費用がかかるため、その実施は非常に少ないのが実情である。一方で近年、医療情報の電子保存が普及してきており、蓄積された大量医療データを用いることで疫学研究を行う試みが注目されている。多くの大学病院では1990年前後に病院情報システムを導入しており、継続的に医療データを蓄積している大学病院では約20年間の医療データが蓄積されている。その医療データベース(以下、医療DB)には長期間の受診歴を持つ患者も一定存在すると予想される。今後さらに蓄積が進めば、長期間追跡できる患者も増えて来て、将来医療DBを用いたコホート研究が有力な疫学研究の手法となると考えられる。

研究代表者らが2010年から科学研究として実施して来た「IMIS30年間の医療DBを利用したライフスタイル変化の生体影響の視覚化」(課題番号22590473)では、医療DBから基本的な検査(赤血球数、白血球数、尿素窒素、AST、総蛋白)が基準値内にあることを条件に抽出した患者(この患者を本研究の当初は準健康人と名付けたが、疫学分野では調査対象の健康な人を健常個体と表記するので、それに倣い以下では準健常個体と記す。)は健康診査結果から概ね健康とされる地域住民とほぼ同じ検査値分布(基本的な検査、総コレステロール、ALT)を持つことを見出した。そこで、過去のある時点で準健常個体によるコホートを作成し、それを追跡することにより、前向きコホート研究に準じた追跡調査研究が可能と考えられた。そこで、高脂血症の虚血性心疾患発症リスクの問題を取り上げることにした。

2. 研究の目的

高知大学医学部附属病院の病院情報システムIMISの医療DBに蓄積された約30年間の医療データから基本的な検査(赤血球数、白血球数、尿素窒素、AST、総蛋白)が基準値内にあることを条件に抽出した準健常個体からなるコホートを作成し、虚血性心疾患の重要な危険因子とされている血中コレステロール値の相対危険度を算出し、大規模な前向きコホート研究の結果との比較により、準健常個体によるコホート研究の可能性を検討する。

3. 研究の方法

IMISの医療DBには約5万人の準健常個体が含まれていることは確認済みであるが、5年以上に亘って継続受診している準健常個体がどれだけいるかは調査できていない。ま

た、本研究では虚血性心疾患発症リスクを問題としているので、病歴も確認することが必要である。そこで、データ解析は以下の手順で実施した。

(1) 長期追跡可能な準健常個体の抽出  
対象者の条件は以下のように設定した。

1985年から1989年に準健常個体とされた患者。この時期は日本人のコレステロール値がまだ上昇していた時期であり、日本人の虚血性心疾患発症リスクの変化を追跡する上で、重要と考えた。

追跡開始年齢：30歳から59歳

受診期間：準健常個体とされてから5年以上

受診回数：5回以上(平均年1回の受診として)

平均受診間隔：30日以上(病態の安定が期待される)

初期の医療介入：準健常個体とされてから3ヶ月以内に12日を超える入院がなく、侵襲の大きな手術がない。また、最初の1ヶ月に50件以上の処方がない。

追跡開始の疾患：虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)のがない

(2) 医療DB上での虚血性心疾患発症追跡調査

性別、年齢区分別で100人以上の準健常個体について、虚血性心疾患のリスク因子とされる総コレステロール(TC)値により低水準群：200mg/dl未満、中水準群：200mg/dl～239mg/dlおよび高水準群：240mg/dl以上と3群に分け、医療DBの病歴データから7.5年間の追跡で、虚血性心疾患の発症状況をKaplan-Meier法により生存率曲線として算出し、Log rank検定で比較した。

4. 研究成果

(1) 長期追跡可能な準健常個体

Table1に抽出条件からを満足する準健常個体数および元の準健常個体数に対する割合を示した。抽出された準健常個体数の

Table1. The numbers and percentages of quasi-healthy subjects fitting follow-up conditions to

Age group (years)	Quasi-healthy subjects having more than 5 years revisit history, more than 5 times revisit and more than a month interval of revisit in average	
	Female	Male
30-39	102 (26%) <sup>†</sup>	89 (20%) <sup>†</sup>
40-49	173 (32%) <sup>†</sup>	127 (26%) <sup>†</sup>
50-59	213 (29%) <sup>†</sup>	159 (27%) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>: The ratio to quasi-healthy subjects having five tests

Table2. The number and percentages of the quasi-healthy subjects of Table 1 having more than 50 prescriptions in the first month

Age group (years)	Quasi-healthy subjects having more than 50 drugs used in the first month	
	Female	Male
30-39	20 (20%) <sup>‡</sup>	8 (9%) <sup>‡</sup>
40-49	20 (12%) <sup>‡</sup>	13 (10%) <sup>‡</sup>
50-59	26 (12%) <sup>‡</sup>	21 (13%) <sup>‡</sup>

‡: The ratio to the female or male subjects of Table 1

Table3. The numbers and percentages of quasi-healthy subjects fitting follow-up conditions to

Age group (years)	Quasi-healthy subjects fitting the follow-up conditions a) to f)	
	Female	Male
30-39	66 (17%) <sup>†</sup>	65 (14%) <sup>†</sup>
40-49	121 (23%) <sup>†</sup>	87 (18%) <sup>†</sup>
50-59	151 (21%) <sup>†</sup>	105 (18%) <sup>†</sup>

†: The ratio to quasi-healthy subjects fitting the follow-up conditions to

内で最初の1ヶ月に50件以上の処方がある準健常個体数とその割合をTable2に示した。追跡調査条件からを満たす準健常個体は性別・年齢階層別で100人以上抽出されたが(男性30代を除き)最初の1ヶ月に50件以上の処方がある準健常個体数を除くと、この時点で100人以上の追跡調査対象が確保できるのは男女とも40代と50代となった。

追跡対象疾患の未既往条件を除くからの条件を満たす準健常個体はTable3に示したように、準健常個体に対する割合は20%前後になり、コホート調査が可能なのは男女とも50代のみとなった。

(2) 医療DB上での追跡調査による虚血性心疾患発症への血中TCレベルの影響

虚血性心疾患の罹患率は中年では1%~2%程度と低いので、個体数が最も多かった50代女性について、生存曲線を算出した。

初診時近傍でTC検査を受け、その時期の治療条件を満足している準健常個体は131人まで減少した。初診時に降に、虚血性心疾患の診断名が付いた者は8名であり、その内3名は狭心症治療薬が処方されており、その内1名は高脂血症治療薬も処方されていた。他1名に高脂血症治療薬のみが処方されていた。病名だけで、治療薬が処方されていなかった4名については、状態が不明として解析対象から外し、最終的に127名を対象に、虚血性心疾患の発症率の解析を行った。

追跡開始時の血中TCレベルが200mg/dl未満の低水準群が63名、200mg/dl~239mg/dlの中水準群が46名、240mg/dl以上の高水準群が18名であった。なお、高水準群に家族性高トリグリセリド血症が疑われる300mg/dlを超えるものは居なかった。

Table4に7.5年間の追跡での虚血性心疾患患者数を示した。Figure1には打ち切り症例も含めてKaplan-Meier法により虚血性心疾患の発症をイベントとする生存率曲線を示した。3群の生存率の差をlog-rank検定で評価したところ、p値が0.001となり有意に差があるとの結果が得られた。2群間比較では、240mg/dl以上の高水準群が他群より発症率が有意に高いとの結果が得られ、この傾向は大規模調査結果と一致している。ただし、対象者全体の虚血性心疾患の発症率は3.1%であり、他の調査結果(引用文献)の約2倍であった。特に血中TCレベルが高水準群で極めて発症率が高い。これは、虚血性心疾患発症リスクが高いため、継続して受診していたことが影響している可能性がある。その点では、発症率の信頼性についてはさらに検討を進める必要がある。

(3) まとめ

本研究により、医療DBから抽出された健常個体内、5年以上の受診歴があり、追跡初期において医療介入もない者はかなり少なくなるが、年齢層によって100名を超える対象が得られ、その追跡調査により、大規模DBから抽出された健常個体によるコホート

Table4. The numbers of quasi-healthy subjects suffered from the ischemic heart disease in the different total cholesterol levels.

TC level	Subjects (N)	Subjects having the IH* disease and taking			
		no drugs for the IH* or HC† disease	drugs for the IH* and HC† disease	drugs for the IH* disease	drugs for the HC† disease
low	65	2	0	1	0
middle	47	1	0	0	0
high	19	1	1	1	1

\*: Ischemic heart disease †: Hypercholesterolemia

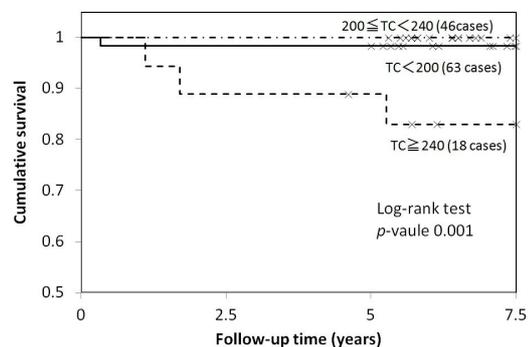


Figure1. The cumulative survival curve of 50s aged female quasi-healthy subjects.

調査の結果と概ね一致する結果が得られたことが示された。これにより、直ちに医療調査が可能と断定することはできないが、十分可能性のある調査手法であることは示されたと考える。

#### <引用文献>

松村準、青山直善、吉田慎、他．高脂血症症例における心筋梗塞の性別・年齢別合併症頻度 - 特に、高血圧および糖尿病の合併症を考慮して - ．Coronary 1996; 13 1:51-58

#### 5．主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

栗原幸男、入野了士、北岡裕章、準健常個体コホートによる虚血性心疾患発症への血清総コレステロール値影響評価、医療情報学、査読有、34 巻、Supplement、2014、348-350

栗原幸男、入野了士、医療データベースから抽出した準健常個体によるコホート研究の可能性 - 準健常個体の受診統計、医療情報学、査読有、33 巻、Supplement、2013、1062-1064

入野了士、栗原幸男、集約された地域健診データの長期的な安定性に関する検討、医療情報学、査読有、33 巻、Supplement、2013、460-463

[学会発表](計 4 件)

栗原幸男、入野了士、北岡裕章、準健常個体コホートによる虚血性心疾患発症への血清総コレステロール値影響評価、第 34 回医療情報学連合大会、11 月 6 日～11 月 8 日、2014、幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市)

栗原幸男、入野了士、医療データベースから抽出された準健常個体の追跡調査の可能性、第 18 回日本医療情報学会春季学術大会、6 月 6 日～6 月 7 日、2014、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗原幸男、入野了士、医療データベースから抽出した準健常個体によるコホート研究の可能性 - 準健常個体の受診統計、第 33 回医療情報学連合大会、11 月 21 日～11 月 23 日、2013、神戸ファッションマート(兵庫県神戸市)

入野了士、栗原幸男、集約された地域健診データの長期的な安定性に関する検討、第 33 回医療情報学連合大会、11 月 21 日～11 月 23 日、2013、神戸ファッションマート(兵庫県神戸市)

[その他]

ホームページ：栗原幸男

HP:[http://www.kochi-ms.ac.jp/~fg\\_infms/index.htm](http://www.kochi-ms.ac.jp/~fg_infms/index.htm)

#### 6．研究組織

##### (1)研究代表者

栗原 幸男 (KURIHARA, Yukio)  
高知大学・教育研究部医療学系・教授  
研究者番号：00215071

##### (2)研究分担者

入野 了士 (IRINO, Satoshi)  
愛媛県立医療技術大学・保健科学部・助教  
研究者番号：70634418