

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82713

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09152

研究課題名（和文）データ包絡分析法を活用した個別化予防医療の開発

研究課題名（英文）Personalized preventive medicine using data envelopment analysis

研究代表者

成松 宏人（Narimatsu, Hiroto）

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・部長

研究者番号：50524419

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：我々が既に構築したDEAを活用したリスクモデルを実際の特定健診・特定保健指導を行った集団に適応することで特定保健指導介入下におけるリスクモデルの有効性を明らかにした。この結果をもとに、高血圧の発症予防に焦点を当てたDEAを活用した予防医療プログラムを作成し、前向き研究でその効果を確認した。介入の効果が郵送による情報提供と最小限であったため、比較試験ではDEA活用群とコントロール群に優位な発症率の差は認めなかったが、DEAは優位に高血圧発症のリスクを表すことを明らかにした。介入方法を改良することで今後の予防医療への活用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は個別化予防医療の実現への道のりを大幅に短縮するといえる。上述のようにさらに研究を進展されることで、現在世界各国が国家をあげて取り組んでいる個別化予防医療に革新的な普及・発展をもたらすことが期待できる。

さらに、データ包絡分析法により個人の体質の評価への応用が可能になれば、ゲノム情報を用いる方法よりも極めて安価に疾患罹患リスクや生活改善などの介入の効率性の評価が可能になる。また、一般的に10-20年以上の研究期間が必要なゲノムコホート研究の最終的な成果を必ずしも待つ必要がないという点でも、個別化予防医療の実現を大幅に早めることにつながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We showed the effectiveness of a risk model in a specific group of people who underwent a health checkup and received specific health guidance. We used DEA to adapt the model we already constructed and confirmed the effectiveness of a preventive healthcare program that focused on preventing hypertension. In a prospective comparative study, we found that the DEA was better at predicting the risk of hypertension than traditional methods. However, we did not find a significant difference in incidence between the DEA utilization group and the control group. We believe that further improvements in intervention methods can be made for future use in preventive medicine.

研究分野：疫学 公衆衛生学

キーワード：予防医学 オペレーションズリサーチ 生活習慣病

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の本格的到来を迎え、がんや生活習慣病に対する効果的な予防医療の推進は喫緊かつ重要な課題である。特に生活習慣病の予防医療においては、個人の疾患罹患リスクにあわせた予防医療である個別化予防医療の実現が期待されている。このような有効性の高い健診プログラムの開発は疾患罹患率や死亡率を低下させるという医学的な効果のみならず、社会保障費の効率的な有効活用による社会への大きな貢献も期待される。この個別化予防医療は近年のゲノム研究の急速な進歩により、疾患リスクにおける「ゲノムの関与」が明らかにされるにつれ、実現が大きく期待されるようになった。

しかし、現状ではゲノム研究の成果が有効な疾患発症予防に結びついていない。ゲノム研究の知見だけでは疾患罹患リスクの一部しか説明できないことが大きな理由である。生活習慣病の発症機序は複雑である。遺伝要因と環境要因の相互作用や複数の遺伝要因の相互作用、近年明らかにされつつある DNA のメチル化に代表されるエピジェネティクスな過程も関与して発症すると考えられる。このため、環境・遺伝相互作用やエピゲノム解析が可能なゲノムコホート研究の推進といった努力が国家を挙げて続けられているが、課題を解決するためには長い年月(たとえば、ゲノムコホート研究であれば 10-20 年)が必要になり、その実用化の目処は立っていない。

データ包絡分析法(Data Envelopment Analysis: DEA)は何らかの投資(インプット)を行い、何らかの収益(アウトプット)を得ている事業体(Decision Making Unit: DMU)の効率性を評価する経営工学の手法である。すでに、企業経営(店舗の効率性評価と収益向上の指標など)の評価に広く使用されており、経営工学の分野でその有用性の評価は確立されている。

個別化予防医療の実現のため最も重要なのは、個人に合わせた疾患予防リスクを「個別に」かつ正確に評価することである。つまり、疾病発症における複雑な分子生物学的メカニズムを解明することは必ずしも必要ではない。むしろ、このような複雑なメカニズムは「ブラックボックス」のままでも、生活習慣という「インプット」が、疾患の罹患という「アウトプット」にどのように関与するかという両者の関係性が個人個人で明らかになっていけば、理論的には個別化予防医療の実現は可能である。この DEA を個人の体質の評価に応用すれば、個人の病気への罹患リスクがゲノム情報タイピングを行わずに評価でき、個人の罹患リスクに合わせた予防医療介入が可能になる。すなわち、インプットを生活習慣、体質を DMU、そしてアウトプットを疾患もしくは検査結果と見立て、個人の「効率性」を算出することにより、個人の病気への罹患リスクをゲノム情報なしで評価でき、この結果を用いた個人に合わせた予防医療介入が可能になる。

DEA は、1)複数項目での総合評価、2)個人の個性や多様性の評価ができるという特徴がある。今まで個別化医療実現は、疾患罹患に共通した環境およびゲノム情報上のリスク因子を回帰解析などの手法により明らかにすることが前提であるが、本研究計画は各個人別の差異を解析するという大胆な発想の転換によって着想しえたものである。

我々は挑戦的萌芽研究(H25-28年度)で、ゲノムコホート研究で収集された疫学データおよびゲノムデータを用いて肥満の DEA を用いたリスクモデルの探索を行い、最適なモデルを構築することに成功した。(Narimatsu, Nakata, PLoS One 2015)インプットとして一日当たりの摂取カロリー(逆数として扱う)及び運動量(kcal 換算)、アウトプットとして Body Mass Index (BMI) (逆数として扱う)として設定し、個人の効率性を算出した。そして、BMI を予想する回帰モデルで評価したところ、この効率性スコアは肥満に関係する遺伝子多型情報から得られる genetic risk score よりもはるかに当てはまりが良好である(調整 R<sup>2</sup> = 0.65 vs. 0.025)ことを示すことができた。

このように、DEA を使ったリスクモデルが将来の疾患リスク予測に有効であることを明らかにした。個別化予防医療の実現を目指し、この研究結果(リスクモデル)を実地の予防医療に応用し、その効果を検証するために、本応用研究を計画した。

## 2. 研究の目的

我々が既に構築した DEA を活用したリスクモデルを実際のコホート研究の集団に適用することでリスクモデルの有効性を明らかにする。結果をもとに、DEA を活用した予防医療プログラムを作成し、前向き研究でその効果を確認する。

## 3. 研究の方法

### 1) DEA を活用したリスクモデルの評価

既に実施されているコホート研究などで取得したデータを使い、すでに申請者らが構築している DEA リスクモデルにて研究協力者の効率性を算出し、特定保健指導介入下における肥満、高血圧、高脂血症におけるリスクモデルの有効性を検証し、DEA を使ったリスクモデルの実地の予防医療における活用方法を明らかにする。

## 2) 個別化予防医療プログラムの実施と評価

作成した個別化医療プログラムの有効性を検証するために、前向き介入研究を行う。

### 4. 研究成果

#### 1) DEA を活用したリスクモデルの評価

山形県コホート研究(高畠)のベースライン調査時のデータを DEA に適用し、効率性スコアが 2011 年の二次調査までの高血圧及び脂質異常症の新規発症と関連するかを見ることで、効率性スコアをこれらの疾患のリスクスコアとして用いることができるかを検証した。

検証には疾患の 5~8 年以内の発症を表したダミー変数を被説明変数とし、効率性スコアを説明変数、そして、年齢、性別、BMI を調整変数としたロジスティック回帰分析を用いた。その結果、ベースライン調査時点でいずれの疾患も有していなかった集団において、効率性スコアが 0.10 点上昇による調整後オッズ比は高血圧に関して 0.66 (90% 信頼区間 0.55-0.78)、脂質異常症に関して 0.84 (90% 信頼区間 0.75-0.94) という、有意な期待される結果を得た。(Sci Rep. 2019)

高血圧に関しては、低リスクから高リスク群までは、将来の発症リスクに関するオッズ比は、効率性スコアの点数が高いほど低いという関連が見られた。特に従来リスクを一つも有していない低リスク群はこれまでリスクの可視化ができず、それが故に自治体の保健事業の介入対象にもなりにくかった集団である。このような集団において、DEA による効率性スコアが将来の疾患発症リスクと関連していることを明らかにした点において、次の介入研究につながる結果が得られた。

脂質異常症については、先に述べた通り、集団全体では効率性スコアは将来の脂質異常症の発症と関連していたものの、従来リスクでの層別化解析ではどのサブグループにおいても疾患発症との関連が示されなかった。

我々はこの山形県コホート研究によって得られた結果を基に、DEA による効率性スコアを予防介入に応用する前向き介入研究を実施した。

対象は特定保健指導の情報提供グループに所属する 40~74 歳の住民。血圧 140/90mmHg 以上、降圧剤服用者、心疾患の既往歴のある参加者は除外した。参加者は、2019 年 9 月から 2020 年 11 月までの単一センターでの健診受診に基づいて連続的に割り当てられ、翌年の 2021 年 12 月 3 日までの健診でフォローアップされた。DEA を用いて対象個人を特定し、より高いリスクを有する参加者の 50% を対象とした。介入として、DEA によって得られた効率性スコアに従って決定された高血圧のリスクを参加者に通知した。主要評価項目は高血圧症 (140/90mmHg 以上または降圧剤服用) を発症した参加者の割合の減少とした。

合計 495 名の適格者が無作為化され、介入群 218 名、対照群 227 名のデータが得られた。主要アウトカムのリスク差は 0.69% (95%CI -6.3-7.7) で、介入群では 38/218 例 (17.4%)、対照群では 38/227 例 (16.7%) の高血圧発症があった (P = 0.880)。介入効果の調整オッズ比は 0.95 (95%CI 0.56-1.61, P = 0.843)、効率スコア (10 ランクアップ) のそれは 0.81 (95%CI 0.74-0.89, P < 0.0001) であった。

#### 2) 高血圧 DEA モデルの予防介入研究

前項の山形県コホート研究の成果を用いた研究を基に、山形県東置賜郡高畠町にて介入研究を実施した。町の特定健康診査を受診した方で、特定保健指導区分が情報提供となった方、かつ、研究参加時点で高血圧の基準を満たさず、既往歴もない方を対象にした介入研究である。介入は先ほどの高血圧の変数を採用した DEA の CCR モデルから得られた効率性スコアを用いた将来の高血圧発症リスクの通知であった。研究結果が有用だと判明したのちに、社会実装が可能な介入とするため、介入群のうち高血圧発症リスクがおおよそ集団の 50% より高い方にリスクを郵送にて通知するという介入を行った。主要評価項目は高血圧症 (140/90mmHg 以上または降圧剤服用) を発症した参加者の割合の減少とした。

合計 495 名の適格者が無作為化され、介入群 218 名、対照群 227 名のデータが得られた。主要アウトカムのリスク差は 0.69% (95%CI -6.3-7.7) で、介入群では 38/218 例 (17.4%)、対照群では 38/227 例 (16.7%) の高血圧発症があった (P = 0.880)。介入効果の調整オッズ比は 0.95 (95%CI 0.56-1.61, P = 0.843)、効率スコア (10 ランクアップ) のそれは 0.81 (95%CI 0.74-0.89, P < 0.0001) であった (表 1)。

郵送による DEA で層別化された高リスク集団への最小限の介入は、1 年間の高血圧発症を減少させる効果はなかった。一方で効率スコアは高血圧のリスクを予測することができた。(BMJ Open 2023)

#### 3) 本研究の意義

実際の介入効果は得られなかったが、これは主に介入方法が郵送という最小限の介入であったことが理由だと考えられる。一方で、DEA の予防医療における有用性は検証できたと言える。今後は、より効果的かつ強力な介入方法との組み合わせた、新規介入研究も実施を予定している。

本研究は個別化予防医療の実現への道のりを大幅に短縮するといえる。上述のようにさらに研究を発展されることで、現在世界各国が国家をあげて取り組んでいる個別化予防医療に革新的な普及・発展をもたらすことが期待できる。

さらに、データ包絡分析法により個人の体質の評価への応用が可能になれば、ゲノム情報を用いる方法よりも極めて安価に疾患罹患リスクや生活改善などの介入の効率性の評価が可能になる。また、一般的に 10-20 年以上の研究期間が必要なゲノムコホート研究の最終的な成果を必ずしも待つ必要がないという点でも、個別化予防医療の実現を大幅に早めることにつながる事が期待される。

データ包絡分析法で疾患罹患に関与する先天的因子の関与が大きい群を同定し、それらをケースとしたゲノム解析は、やみくもな全員の解析よりコスト削減が期待できるなど、ゲノム研究との相乗効果も期待できる。現在、この可能性を探索するため民間企業と共同研究を実施している。

(プレスリリース [https://www.kuhs.ac.jp/shi/news/details\\_01096.html](https://www.kuhs.ac.jp/shi/news/details_01096.html))

表 1 : 介入の効果

Odds ratios of the onset of hypertension						
	Univariate models			Multivariate model		
	Crude odds ratio	95 % CI (lower, upper)	P value	Odds ratio	95 % CI (lower, upper)	P value
Trial group (intervention group)	1.05	(0.64, 1.72)	0.846	0.95	(0.56, 1.61)	0.843
Ranking of the efficiency score (10 rank)	0.86	(0.79, 0.93)	< 0.001	0.81	(0.74, 0.89)	< 0.001
Age (year)	1.07	(1.03, 1.12)	0.001	1.09	(1.04, 1.13)	< 0.001
Sex (men)	1.24	(0.75, 2.06)	0.401	1.22	(0.69, 2.17)	0.487
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.06	(0.97, 1.16)	0.217	1.11	(1.01, 1.23)	0.037
Current smoking (yes)	0.80	(0.38, 1.70)	0.564	0.75	(0.32, 1.77)	0.517
Overall physical activity (150 METs-min/week)	1.02	(1.00, 1.03)	0.014	1.02	(1.00, 1.03)	0.014
Length of follow-up (30 days)	1.01	(0.94, 1.09)	0.693	1.04	(0.97, 1.13)	0.285

CI, confidence interval; METs, metabolic equivalents; min, minutes.

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 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamura S, Narimatsu H, Nakata Y, Sakaguchi M, Konta T, Watanabe M, Ueno Y, Ishizawa K, Yamashita H, Kayama T, Yoshioka T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Efficiency score from data envelopment analysis can predict the future onset of hypertension and dyslipidemia: A cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-52898-9	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 -

1. 著者名 Nakamura S, Kanda S, Endo H, Yamada E, Kido M, Sato S, Ogawa I, Inoue R, Togashi M, Izumiya K, Narimatsu H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Effectiveness of a targeted primary preventive intervention in a high-risk group identified using an efficiency score from data envelopment analysis: a randomised controlled trial of local residents in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e070187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2022-070187	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	中田 善規  (Nakata Yoshinori)  (60287018)	帝京大学・公私立大学の部局等・教授    (32643)	
研究分担者	片山 佳代子  (Katayama Kayoko)  (70584374)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・副技幹・主任研究員    (82713)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	中村 翔  (Sho Nakamura)	神奈川県立保健福祉大学・ヘルスイノベーション研究科・講師  (22702)	

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