

令和 5 年 9 月 20 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03908

研究課題名（和文）ライフコースを通じた現代日本人のための循環器疾患発症予測ツールの開発

研究課題名（英文）Development of prediction models for cardiovascular disease among current Japanese throughout life course

研究代表者

大久保 孝義（Ohkubo, Takayoshi）

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：国内の新旧の大規模コホート〔日本動脈硬化縦断研究（JALS）、およびNIPPON DATA研究〕の追跡データを活用し、循環器疾患の発症予測ツールの精度向上方法、および予測ツールを時代状況に合うように較正する方法の検討し、それに基づき現代日本人の循環器疾患発症リスクを高精度に予測するツールを開発した。これらに基づき、ライフコースを通じた循環器疾患発症と要介護発生を連携させた統合リスク予測ツール、および保健医療資源予測ツールの開発へつなげるため、循環器疾患発症、要介護発生までの経時的な推計を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、特定健康調査等での循環器疾患を軸にした健康増進対策がある一方で、高齢期以降の痩せや筋力低下を伴うサルコペニア、フレイル等の介護リスクへの対策は不十分であり、ライフコースの観点からは一貫性の乏しい施策となっている。本研究により、ライフコースを通じた「医学的・社会的因子」に基づいた包括的リスクツールを開発・改良し、広く国民・自治体での活用可能なツールの普及・啓発へとつなげることは、我が国の健康増進対策に大きく貢献し得るものと考えられる

研究成果の概要（英文）：Using follow-up data from large cohorts in Japan (the Japan Atherosclerosis Longitudinal Study (JALS) and the NIPPON DATA Study), we have developed a tool to predict the risk of developing cardiovascular disease in the contemporary Japanese population by improving the accuracy of cardiovascular disease incidence prediction tools and examining calibration methods for the current situation. Based on the results, we estimated the risk of developing cardiovascular disease and the risk of needing care over time, and discussed issues for the development of an integrated risk prediction tool and medical resource prediction tool linking future cardiovascular disease development and care needs over the life course.

研究分野：医歯薬学・社会医学・疫学

キーワード：循環器疾患 死亡率 発症率 要介護 コホート研究 リスクスコアリング APC analysis 機械学習

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、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

国内の新旧の大規模コホート [日本動脈硬化縦断研究 (JALS) および NIPPON DATA 研究] の追跡データを活用し、循環器疾患の発症予測ツールの精度向上方法、および予測ツールを時代状況に合うように較正する方法を開発する。それに基づき現代日本人の循環器疾患発症リスクを高精度に予測するツールを開発する。加えて、要介護発生から死亡までの経時的変化パターン特定を試みる研究成果を包括し、ライフコースを通じ循環器疾患発症と要介護発生を連携させた統合リスク予測ツール、および保健医療資源予測ツールの開発へとつなげる。

### 2. 研究の目的

国内の新旧の大規模コホート [日本動脈硬化縦断研究 (JALS) および NIPPON DATA 研究] の追跡データを活用し、本研究では以下の3つを開発することを目的とする。

循環器疾患発症リスクツールの予測精度向上・時代にあった較正のための手法

現代日本人における循環器疾患リスク最適予測ツール

循環器疾患発症と要介護発生を連携させた包括的リスクツール

現在、特定健康調査等での循環器疾患を軸にした健康増進対策がある一方で、高齢期以降の痩せや筋力低下を伴うサルコペニア、フレイル等の介護リスクへの対策は不十分であり、ライフコースの観点からは一貫性の乏しい施策となっている。本研究により、ライフコースを通じた「医学的・社会的因子」に基づいた包括的リスクツールを開発・改良し、広く国民・自治体での活用可能なツールの普及・啓発へとつなげることは、我が国の健康増進対策に大きく貢献し得るものと考えられる。

### 3. 研究の方法

#### A. 循環器疾患発症リスクツールの予測精度向上・時代にあった較正のための手法

循環器疾患発症リスクツールの予測精度向上・時代にあった較正法の開発を行うため、1) 国内既存リスクツールのレビュー、2) 較正すべき要因を明らかにするため、時代効果や因子間特性を明らかにする二つのステップを実施した。2) については、下記の - の検討を行った。

**本邦で開発された各リスクツールにおいて、JALS・ND 研究の最新の追跡結果を用いて実測値と期待値のズレに寄与する因子の特定:** 循環器疾患発症リスクツールの特徴を整理し、これまでに開発された予測モデルを用い、より近年のコホート集団 (2002 年追跡開始の JALS 研究集団 n=76,444) の個票データを当てはめる検証を行った。

#### **死亡トレンドの検討・死亡および発症予測に影響する時代要因の検討:**

国内で経時的に実施されている National Survey データ (公表データ) 等を用い、時代の影響の特定と較正する方法の検討を行った。Age-Period-Cohort (APC) モデルや、年次変化を統計的に検証する Joinpoint Regression (JP) モデルに、人口動態統計集計値、国民健康栄養調査 (集計値) 等の経年データ (1960~2015 年) を当てはめ、総死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡率の経時変化を解析した。解析には R ver.4.3.0, Epi パッケージ ver. 2.47.1 を用いた。

#### **因子間特性の検討:**

従来リスクモデルで検討が不十分であった各リスク因子と年齢の交互作用や非線形の関連を示すリスク因子を中心に、機械学習の決定木手法の一つの XGboost を用い、解釈には SHapley Additive exPlanations (SHAP) を算出し特徴量の意味づけをした。検討するイベントは脳卒中発症とし、これまでのリスクスコアモデルに含めたりリスク因子を対象とした (B の項のリスクモデルの対象集団と同じ設定で検討した)。解析には Python ver.3.9.12, xgboost(ver.1.7.5), shap (ver. 0.41.0) パッケージを用いた。

#### B. 現代日本人における循環器疾患リスク最適予測ツールの開発

循環器疾患発症に対する循環器リスクファクターの寄与をポアソン回帰モデルを用いて検討を行い、結果に基づき、脳卒中、心筋梗塞 (AMI)、脳卒中と AMI の複合アウトカム、すべての心血管疾患 (CVD) の 5 年および 10 年の絶対発症リスクと累積発症リスクを推定するためのリスクスコアリングシステムを開発した。

#### C. 循環器疾患発症と要介護発生を連携させた包括的リスクツール

作成した循環器リスクスコアシステムと研究グループ内の一部のコホートデータを用い開発した要介護リスクスコア (田邊ら, 2020) を用い、脳卒中発症と要介護発生数の評価を行った。これらのリスクスコアはともに JALS 集団をもとに作成されているため、検証集団として、千葉県特定健診・特定保健指導データ収集、評価・分析事業の速報値 (県報告書、集計値オープンデータ) を用いた。メタボ判定による 3 つのリスク (高血圧、脂質異常、糖尿病) の重積状況 (男性 160,315 名、女性 221,418 名) のデータを使用し、性・年齢・リスク組み合わせでコホートを設定したうえで、要介護リスクスコア (田邊ら) から要介護発症を推計した。推計値は、新規要介護発生数であるので、総認定数を概算し認定率の算出を行った。また、脳卒中発症のリスクスコアから発症数を算出し、コホート、シナリオの仮定を置き、脳卒中に起因した要介護発生数を推計した既報の数値も参考に介護保険事業状況報告値、国民健康基礎調査などとの比較を行っ

た。

#### 4. 研究成果

##### A. 循環器疾患発症リスクツールの予測精度向上・時代にあった較正のための手法

###### 循環器疾患発症リスクツールの予測精度向上・時代にあった較正：

国内で開発された NIPPON DATA 80 (ND80)、久山町研究、JMS 研究、JPHC、吹田研究、JALS-ECC 等の既存リスクツールについて、より近年のコホート集団 (2002 年追跡開始の JALS 研究集団  $n=76,444$ ) の個票データを当てはめた予測精度の検証を行った。推定されたイベント発生確率と実発生率の差を、Hosmer-Lemeshow 検定を用いて検証した。ND80、JMS モデルはイベント発生を過大に (いずれも  $p<.001$ )、吹田モデルはやや過大傾向であるものの乖離は小さく (男性:  $\chi^2=12.66$   $P=.24$ , 女性:  $\chi^2=15.90$   $p=.11$ )、JPHC モデルは過小に予測していた ( $p<.001$ )。モデルの予測精度に対しては年齢の影響が大きいことから、暦年齢に着目し「調整年齢」を変数として適用した結果、ND80、JMS、吹田モデルでは予測精度が改善した。このことから年齢が心血管疾患に及ぼす影響がモデル開発時と現代で異なっており、時代効果の寄与があることが考えられた。

###### 死亡トレンドの検討・死亡および発症予測に影響する時代要因の検討：

JP 解析では、総死亡において、男性では 1975 年と 1985 年に、女性では 1970 年、2000 年に変曲点がみられた。脳血管死亡では、1970 年前後に、心疾患死亡においては、1980 年前後に変曲点が見られ以後単調に低下する傾向であった。APC モデルでは、1950 年から 2020 年までの心疾患死亡、脳血管死亡年齢調整死亡率の経時変化を解析した。年齢上昇とともに死亡率の増加がみられ (Age)、年効果 (period) は、心疾患は 2000-04 年 (図 1: 上段) 脳血管疾患は 1990-94 年 (図 1: 下段) の区間で底がみられるが、その後、減少は見られず、維持、微増の傾向が確認された。コホート効果 (Cohort) は、1880-85 年生まれがピークで、その後低下の傾向が確認された。1960 年以降生まれの集団においては、近年のコホートほど死亡率の低下が著しい (傾きが大きい) 傾向が確認された。

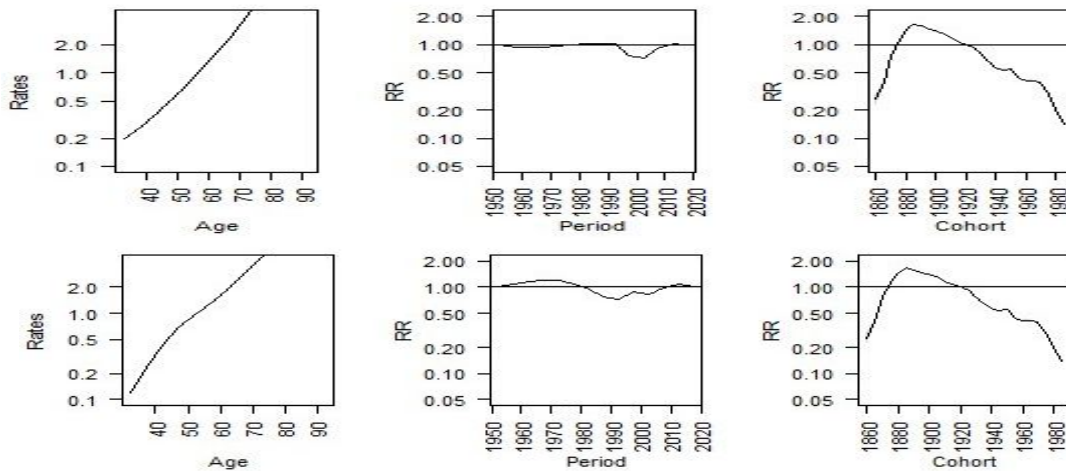


図 1: Age-Period-Cohort (APC)モデルによる 1950-2020 年の心疾患死亡率 (上段) 脳血管死亡率 (下段) の 3 要素 (年齢・時代・コホート) の平均変動パターン  
心疾患死亡、脳血管死亡は、人口動態統計 5 歳階級別死亡率を用いた

##### 因子間特性の検討

従来のリスクモデルで検討が不十分であった各リスク因子と年齢の交互作用を XGboost と説明可能な AI (SHAP) を用い検討した。

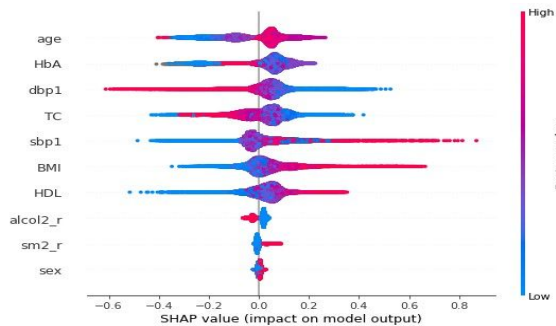


図 2 Summary plot

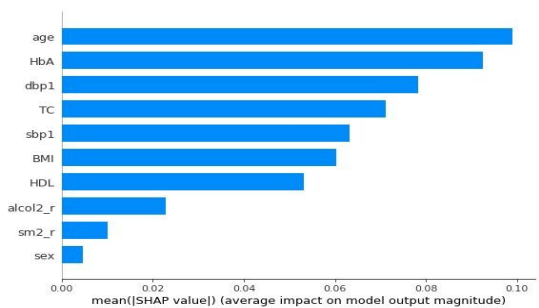


図 3 dependence plot

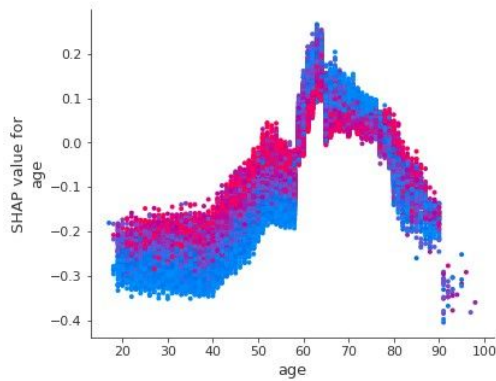


図4 年齢とBMIのSHAP値の関連性

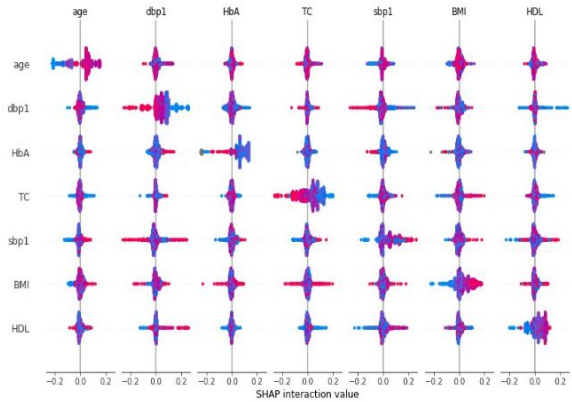


図5 各特微量間の交互作用

図2のSummary plotは、予測結果に寄与する特微量を示したもので、縦軸は特微量の重要度順となっており、上段のものほど脳卒中発症に対して寄与が大きい変数を示している。横軸がSHAP値を表し、正の値は発症に対してプラスの寄与を示す。色は赤が各特微量が大きいことを示している。

図3のdependence plotは、ある特微量の値とSHAP値の関連を示している。

図4は、他の特微量との関連を同時に示したもので、年齢とBMIの関連を示したものである。60歳を境にしてSHAP値の正負が逆転しており、肥満とやせの寄与が年齢で変化することを示している。

図5は各特微量間の交互作用を示したものである。個別の対象の予測確率とそれに寄与した特微量の提示については、図6のようなforceplotも出力可能である。赤が正、青が負の寄与を示し、幅の広い特微量ほど寄与が大きいことを示している。機械学習の結果は、ブラックボックス化が指摘されているが、これらの手法は当該領域におけるリスク評価のモデル化、各個人に循環器疾患リスクをフィードバックする選択肢となりうる可能性がある。

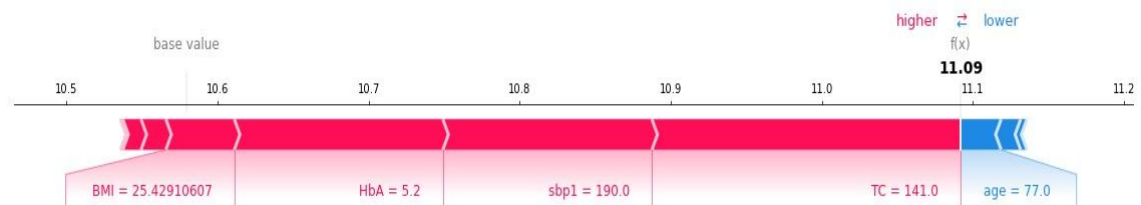


図6 個別の対象の予測確率とそれに寄与した特微量 (Force plot)

## B．現代日本人における循環器疾患リスク最適予測ツールの開発

病型別の発症に対する循環器リスクファクターの寄与をポアソン回帰モデルを用い、累積罹患リスク比の検討を行った。モデル検討では、高血圧の服薬有無、心房細動の有無も考慮した (Harada A et al. Hypertens. Res.2019)。これらの結果に基づき、脳卒中、心筋梗塞 (AMI)、脳卒中とAMIの複合アウトカム、すべての心血管疾患 (CVD) の5年および10年の絶対発症リスクと累積発症リスクを推定するためのリスクスコアリングシステムを開発した。要介護発生リスク評価については、リスクツールの作成を終えており、ツール作成に用いたコホート外でのValidationを実施した。

## C．循環器疾患発症と要介護派生を連携させた包括的リスクツール

千葉県特定健診・特定保健指導データ収集、評価・分析事業の平成30年度速報値 (県報告書、集計値オープンデータ) を用い、同事業のメタ判定による3つのリスク (高血圧、脂質異常、糖尿病) の重積状況 (男性160,315名、女性221,418名) データから、性・年齢・リスク組み合わせでコホートを設定し、脳卒中発症のリスクスコアを当てはめ発症数、要介護発生数を推計した。要介護リスクスコア (田邊ら) から直接要介護発症 (要介護1以上) を推計する方法と脳卒中発症のリスクスコアから発症数 (要介護1以上) を算出し、コホート、シナリオの仮定 (疫学研究からのエビデンス、介護保険事業状況報告値等) を置き要介護発生数を推計する方法からの数値を図7に示した。

要介護リスクスコアに基づく介護発生数の算出により、65-85歳の新規発生数を推計し、継続、更新状態を含んだ総認定者数を推計した。総認定数に対する新規認定数の正確な統計値が存在しないため、2割程度である既報を参考に算出した。当該想定集団における認定率は男性15.9%、女性で17.8%であった。脳卒中に起因する要介護発生数 (推計ベース) との関連においても、男性で19.5%、女性で12.4%であった (参考: 介護が必要となった主な原因のうち、要支援を



除く要介護者では脳血管疾患の割合は 19.2% (2019 年国民生活基礎調査)。

本研究では、既存リスクツールの検証、循環器リスクファクターの時代(時系列)変化の定量、リスクスコアの開発、ツールを用いた推計を行い、より精緻な発症予測の方法の検討とライフコースを通じた循環器疾患発症と要介護発生を連携させた統合リスク予測ツール、および保健医療資源予測ツール開発の検討を行った。時代変化は、死亡データによる検討ではあったが、年齢(年代)の効果を確認し、各時代集団を用いた開発、あるいは時代効果を校正する必要性が明らかとなった。また、これまでのリスクモデルは線形モデルを基盤としたものが多いが、リスク因子間の交互作用や非線形の仮定に対して AI を基盤としたモデルの有用性も考えられた。これまで AI から得られる結果については算出過程、根拠が不明確な点が指摘されていたが、近年提案されている各種の説明可能な AI (xAI) の手法を応用することで、結果のブラックボックス化、フィードバックの個別化にも対応可能な環境が整備されている状況を確認した。従来の統計手法と並行した検討が必要と考えられた。

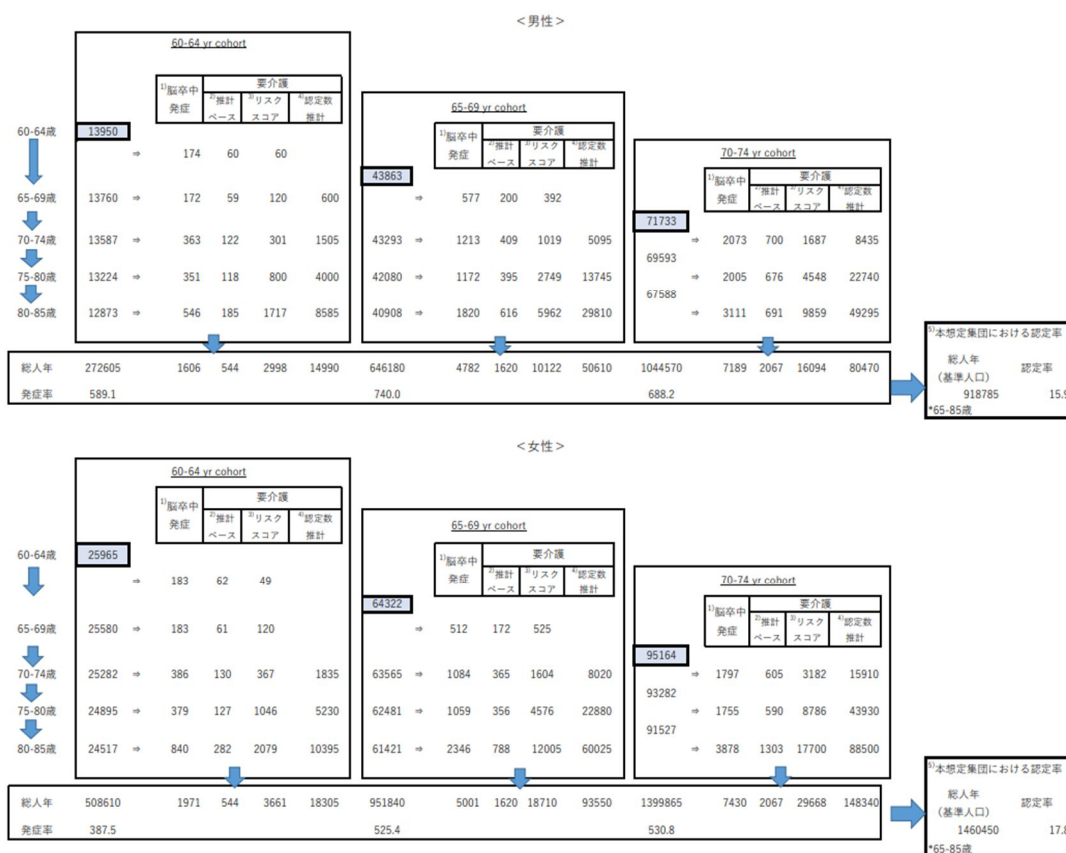


図7 開発したリスクスコアを用いた脳卒中発症と要介護発生の推計

- 1) 脳卒中発症数: 開発した循環器リスクスコアに基づく推定
- 2) 推計ベース: 上記 1) の発症から、発症後機能状態などから脳卒中に起因した要介護発生数を推計
- 3) リスクスコア: 要介護発生リスクスコアに基づく推計
- 4) 初回認定数 (本算出) が総認定数の 2 割とした推計値
- 5) 当該人口に対する認定率の算出

要介護予測に対しては、本検討ではコホート型での設定で、各種遷移指標には多くの仮定を含んでいる点が限界である。コホート設定型では、マルコフモデル、個票ベース型では、モンテカルロシミュレーション、DES(離散イベントシミュレーション)モデルの検討などが行われるが、いずれの方法でも、遷移データとして用いる発症データ(死亡、脳卒中発症、病型別データ、発症後の予後データ、要介護発生等)については、現状、利用可能なデータが限られており、時代効果も存在することが明らかになったことから、国内コホートからのエビデンスの継続更新と検討が必要と考えられた。特に介護発生データが不足している(認定状況データに限られている)点は課題と考えられる。

本研究では、コロナ禍の影響もあり、出張による解析実施に制限があり、推計部分の検討において JALS 集団外の個票ベースの解析(訪問による現地利用に限られるデータが多い)が不十分であった。今後は個票ベースの検討をすすめ、各集団による変量効果(一様性)に対して柔軟に対応可能な階層ベイズモデルや手法の応用、罹患や曝露情報のサンプリング変動、コホート効果、年齢時間依存性のバイアス等の不確実な要因に柔軟に対応可能な Jointmodel(生存時間解析と一般化線形モデルのそれぞれの良さを合わせて用いる)等のモデルの検討を重ね、より精緻なりスク予測モデルの開発を継続する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 上島 弘嗣, 原田 亜紀子, 大橋 靖雄	4. 巻 78
2. 論文標題 【高血圧学 上-高血圧制圧の現状と展望-】日本における高血圧の疫学と観察研究の最新知見 日本における観察研究と高血圧の疫学 Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study(JALS)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 78 増刊1 高血圧学(上)	6. 最初と最後の頁 437 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 吉岡 みどり, 原田 亜紀子, 芦澤 英一, 木下 寿美, 相田 康一, 大森 俊, 木下 裕貴, 大橋 靖雄, 佐藤 眞一, 水嶋 春朔	4. 巻 68
2. 論文標題 高齢者における高次生活機能自立度と総死亡、要介護発生の検討 鴨川おたっしや調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本公衆衛生雑誌	6. 最初と最後の頁 728 ~ 742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Harada Akiko, on behalf of the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group, Ueshima Hirotsugu, Kinoshita Yuki, Miura Katsuyuki, Ohkubo Takayoshi, Asayama Kei, Ohashi Yasuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 567 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0220-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asayama Kei, Kinoshita Yuki, Watanabe Shinya, Ohkubo Takayoshi, Ando Takashi, Harada Akiko, Ohashi Yasuo, Ueshima Hirotsugu, Imai Yutaka	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of diastolic blood pressure threshold for the young population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 652 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 原田亜紀子, 吉岡みどり, 芦沢英一, 木下寿美, 佐藤眞	4. 巻 66
2. 論文標題 特定健診未受診に関連する要因の検討: 千葉県海匠地区国民健康保険加入者に対する調査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本公衆衛生雑誌	6. 最初と最後の頁 201 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田邊直仁, 原田亜紀子, 大橋靖雄, 百都健, 丹野高三, 佐藤眞一, 喜多義邦, 天野秀紀, 木下裕貴, 伊藤俊貴, 渡邊慎也, 上島弘嗣
2. 発表標題 健診成績から要介護リスクを測定する「介護リスク年齢」算出ツールの作成
3. 学会等名 2020年3月日本衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤俊貴, 田邊直仁, 原田亜紀子, 木下裕貴, 渡邊慎也, 大橋靖雄, 百都健, 上島弘嗣
2. 発表標題 高齢者における生活習慣の組み合わせと要介護発生リスクとの関連
3. 学会等名 2019年10月第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊慎也, 田邊直仁, 原田亜紀子, 木下裕貴, 伊藤俊貴, 大橋靖雄
2. 発表標題 百都健死亡前5年間の要介護度の推移: Group-based trajectory modeling を用いた検討
3. 学会等名 2019年10月第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019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
研究分担者	三浦 克之 (Miura Katsuyuki) (90257452)	滋賀医科大学・医学部・教授  (14202)	
研究分担者	門田 文 (Kadota Aya) (60546068)	滋賀医科大学・医学部・准教授  (14202)	
研究分担者	原田 亜紀子 (Harada Akiko) (00451774)	滋賀医科大学・医学部・准教授  (14202)	
研究分担者	早川 岳人 (Hayakawa Taketo) (50362918)	立命館大学・衣笠総合研究機構・教授  (34315)	
研究分担者	淺山 敬 (Asayama Kei) (80431518)	帝京大学・医学部・准教授  (32643)	
研究分担者	大橋 靖雄 (Ohashi Yasuo) (00134461)	中央大学・理工学部・教授  (32641)	削除：2021年3月24日

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
---------	---------