

令和 2 年 7 月 15 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05251

研究課題名(和文) 勤労者における心血管疾患及び重大疾病群のリスクスコアの開発

研究課題名(英文) Development of risk scores for cardiovascular events and serious diseases among workers

研究代表者

溝上 哲也 (MIZOUE, TETSUYA)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・臨床研究センター部長

研究者番号：60269074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：労働者における死亡や長期疾病休業といった重大な健康障害の予防のため、職域多施設研究で収集された健康管理情報に基づく疫学データベースを使用して、1)心血管疾患の発症、2)「重大疾病群」(在職死亡及び30日以上の上の休業に至った疾病)の発生、3)糖尿病発症に関するリスク予測モデルを開発し、その精度を評価した。糖尿病と心血管疾患は比較的高い予測精度であったが、重大疾病群の予測精度は中等度であった。これらのリスク予測ツールは、労働者に予防行動を促す動機付け支援として活用できるほか、ハイリスク者を同定することで保健医療資源の効果的・効率的な投入に役立てることができよう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

勤労者のデータに基づいて開発した心血管疾患リスクスコアとしては日本で初めてである。多大な労働損失を伴う「重大疾病群」(長期病休と在職死亡)のリスクを健康診断データを用いて予測する世界で初めての試みである。糖尿病のリスクを予測する日本人向けの高精度のツールである。これらは生活習慣改善の動機付けを支援するツールとして活用できる。ハイリスク者を絞り込むことで、事業所で行う保健指導の効率化に寄与する。

研究成果の概要(英文)：Long-term sick leave and death are serious consequence of disease for workers. We developed risk prediction models for the following health outcomes using data of a large cohort study among workers (J-ECOH Study). 1) cardiovascular disease, 2) serious composite outcome including long-term sick leave lasting 30 days or more and death, and 3) type 2 diabetes. Area under the curve shows that these models have moderate to high predictive ability. These risk prediction tools can aid workers to change behaviors for prevention and contribute to efficient and effective input of health care resource by identifying a high risk population.

研究分野：疫学 予防医学 産業保健

キーワード：労働者 リスク予測 心血管疾患 重大疾病 糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病や循環器疾患などの生活習慣病に伴う国民の負担が増大しており、科学的根拠に基づく予防対策の推進が求められている。近年、危険因子を解明するばかりでなく、複数の危険因子を組み合わせることで発症リスクを予測し、予防活動に役立てようとする試みが公衆衛生戦略に取り入れられている。世界保健機構は心血管疾患のリスクチャートを開発し、心血管疾患の予防と治療のガイドラインにおいてリスク評価のツールに位置付けている。

わが国では過労死が社会問題となっており、その主な原因である心血管疾患に対して職域での多面的な予防対策が期待される。欧米で開発されたフラミンガムリスクスコアなどは、相対的に心筋梗塞が少なく脳卒中が多い日本人には適用できない。日本では主に農村地区の地域住民データに基づいてリスクスコアが開発されてきたが、背景の異なる都市部の勤労者のデータに基づくスコアは存在しない。

勤労者においては、心血管疾患などの個別疾病への取り組みとともに、疾病罹患がもたらす労働損失に着目し、長期休業や死亡を引き起こす重症度の高い疾患群を対象とした予防活動も期待される。海外の研究で病休歴や自己健康感が将来の疾病休業を予測するという報告が散見されるものの、職域での予防対策に積極的に活用できる疫学的知見が不足している。長期病休と在職死亡を併せて「重大疾病群」と定義し、そのリスクを予測するツールを開発すれば、労働損失の大きい疾患群の高リスク者を選定し、そこに産業保健資源を効率的に投入できよう。

糖尿病については、日本において我々の研究グループ以外でもいくつかのリスク予測モデルが開発されているが、予測期間が短かったり、予測に用いた統計モデルが追跡期間を考慮していなかったりといった課題が残されており、打ち切りデータを適切に処理できる統計手法に基づいた長期のリスク予測が求められている。

こうしたことを背景に、本研究では、勤労者における生活習慣病や多大な労働損失を引き起こす疾病の予防に資するため、約8万名を対象にした職域多施設研究で収集された豊富な健康管理データを分析し、心血管疾患(心筋梗塞及び脳卒中)、重大疾病群(長期病気休暇および在職死亡)、糖尿病のリスクスコアを開発し、その予測能を検証する。

2. 研究の目的

職域多施設研究(勤労者約8万名)の経年データを用いて、以下を明らかにする。

1) 心血管疾患(脳卒中・心筋梗塞)の発症を予測するリスクスコアを開発し、その妥当性を評価する。

2) 「重大疾病群」(在職死亡及び30日以上の上の休業に至った疾病)を予測するリスクスコアを開発し、その妥当性を評価する。併せて、在職死亡、精神疾患による休業、身体疾患による休業の各リスクスコアを作成する。

3) 糖尿病の発症を予測する長期リスクスコア(7年間)を開発する。

3. 研究の方法

職域多施設研究(J-ECOH スタディ)

J-ECOH スタディは関東・東海地方に本社を置く12企業(社員約10万名)が参加した多施設共同研究である。研究では定期健康診断(2008年度以降)のほか、長期病休、心血管疾患発症、全死亡のイベントデータ(2012年度以降)を定期的に収集している。研究期間中、新たに発生した定期健康診断データとイベントデータを参加施設より収集・整理し、それ以前のデータと突合せさせた。研究終了時点までに、2019年3月末までの健康診断データ及びイベントデータに基づく解析用データベースを作成した。なお、リスクスコアの開発に用いたデータの起点及び観察期間は、開発時期や各データの収集期間により疾病ごとに異なっている。

心血管疾患リスクスコアの開発

2011年度(欠損の場合は2010年度)の健康診断を受けた労働者約10万人のうち、心血管疾患の既往者、リスクスコア作成に必要な変数が欠損している人、ベースライン以降1回も定期健康診断を受診しなかった人を除いた30歳以上の63,454名を解析対象とした。2012年4月以降に各施設で発症した心血管疾患(心筋梗塞、脳卒中)を産業医からの報告にもとづいて登録した。2019年3月まで追跡した(最大7年間の観察)。最後の健康診断受診日までを在籍と見做した。

心血管疾患発症のリスク予測因子の候補として、性、年齢、肥満度(BMI)、喫煙、血圧、高血圧、高血圧治療、ヘモグロビンA1c、空腹時血糖、糖尿病、糖尿病治療、HDLコレステロール、LDLコレステロール、脂質異常症治療をまず選んだ。未調整のコックス比例ハザードモデルにより、これらの要因と心血管疾患発症との関連を調べた。ついで、多重解析の変数減少法($p < 0.1$)により予測変数を選択した。各予測変数の値にもとづき各カテゴリーにスコアを与えた。これらを合計することで各人のリスクスコアが計算される。リスクモデルの予測能評価を時間依存型ROC曲線下面積により定量化した。

重大疾病群リスクモデルの開発

傷病のため連続30日以上の上の休業に至った症例(長期病休)について、参加企業に保管されている記録にもとづいて、病休開始日及び終了日、傷病名、転帰について情報を収集した。死亡については、死亡小票、職場や家族からの報告、長期疾病休業取得時に会社に提出された診断書で

得られる情報をもとに原死因を決定した。研究班で定めた方法に従って疾病分類コード(ICD-10)を付与した。

在職死亡及び30日以上長期休業に至った疾病を「重大疾病群」と定義し、この集積的アウトカムを予測するリスクスコアを開発し、その妥当性を評価した。併せて、在職死亡、精神疾患による休業、身体疾患による休業の各リスクスコアを作成した。

2011年度に健康診断を受け、かつ解析に必要なデータ(候補予測変数と追跡情報)が揃っている20歳以上の66,091名を解析対象とした。2012年4月以降に発生した重大疾病(長期病休及び在職死亡)を2019年3月まで追跡した。性、年齢、喫煙、肥満度、高血圧、糖尿病、脂質異常症、がんの既往、心血管疾患の既往を予測変数としてモデルを作成し、その精度を評価した。

糖尿病のリスク予測モデルの開発

2008年度(一部は2009ないし2010年度)の健康診断を受けた30~59歳の参加者約7万6千名のうち、心血管疾患、がん、精神疾患、糖尿病の既往者、リスクスコア作成に必要な変数が欠損している人、ベースライン以降1回も定期健康診断を受診しなかった人を除いた46,198人を解析対象とした。その後の健康診断データにより2016年3月まで追跡した(最大7年間の観察)。空腹時血糖126 mg/dl以上、随時血糖200 mg/dl以上、HbA1c 6.5以上、糖尿病治療の自己申告のいずれかに最初に該当した時点を経済発症とした。

解析対象から3分の2を無作為に選び、リスクスコアの開発に使用し(開発コホート)、残りの3分の1のデータをその検証に用いた(検証コホート)。糖尿病の予測変数は、性、年齢、BMI、腹部肥満、喫煙、高血圧、脂質異常症、空腹時血糖、HbA1cである。このうち、非侵襲タイプのモデルでは性、年齢、BMI、腹部肥満、喫煙、高血圧を用いた(図1)。侵襲タイプのモデルでは、さらに脂質異常症、空腹時血糖がHbA1cのいずれか、もしくはどちらともを投入した。

リスクモデルの予測能評価を時間依存型ROC曲線下時面積により定量化した。さらにIntegrated discrimination improvement(IDI)とNet reclassification improvement(NRI)により非侵襲タイプから侵襲タイプに変更したときの精度の向上を評価した。

4. 研究成果

心血管疾患のリスクスコア(図1)

追跡期間中、新規の236件の心血管疾患発症を確認した。内訳は、脳卒中163名、心筋梗塞73名である。未調整の分析では、いずれの変数も心血管疾患との有意な関連を認めた。意味上の重複や過去に開発されたモデルを参考に変数を選択して多変量モデルに投入した。その結果、統計的に有意であった変数は、年齢、喫煙、収縮期血圧、HDLコレステロール、LDLコレステロール、糖尿病であった。これらの予測変数の値を10倍し、四捨五入して、各変数カテゴリーのスコアとした。各人についてすべてのスコアを合計することで心血管疾患リスクスコアを算出した。時間依存型ROC分析により予測精度を評価したところ、0.8であった。

日本ではこれまで6つの心血管疾患リスクスコアが作成されており、冠動脈心疾患と脳卒中を併せたものをアウトカムとした研究が1件、冠動脈心疾患が2件、心筋梗塞が1件、脳卒中が2件であった。すべて地域住民を対象にした研究で、ベースライン調査は1988年から1995年までに行われていた。予測変数として、年齢、性、喫煙、糖尿病、血圧(高血圧)はすべてのモデルに含まれていた。HDLコレステロールは5件に含まれていたが、LDLコレステロールを含むモデルは2件しかなかった。c-統計量は0.78から0.83の範囲であった。本研究で開発したリスクスコアの予測精度は従来のリスクスコアと同程度である。

重大疾患群のリスク予測モデル

解析集団において2019年3月までに重大疾病2707件(長期病休2552件、在職死亡155件)の発生を確認した。長期病休のうち990件(37%)が精神疾患であった。多変量モデルで性、年齢、喫煙、肥満度、高血圧、糖尿病、脂質異常症、がんの既往、心血管疾患の既往がアウトカムを予測する変数として有意であった。女性は男性に比べて、喫煙者は非喫煙者に比べて、50歳代は20歳代に比べて、痩せ(BMI:18.5 kg/m²未満)・過体重(BMI:25.0~29.9 kg/m²)・肥満(30 kg/m²以上)は標準体重(18.5~24.9 kg/m²)に比べて、高血圧、糖尿病、脂質異常症、がんの既往、心血管疾患の既往がある場合はない場合に比べて、重大疾病群のリスクが高かった。これらを用いてリスク予測モデルを作成し、精度を評価したところ、ROC-AUCは全疾患0.62、身体疾患0.70、精神疾患0.57、外因0.64であった。

身体疾患について比較的良い精度であった理由は、定期健康診断は主に身体疾患、特に心血管疾患や糖尿病に関わる要因を調べていることより、そうした項目を反映していると考えられる。精神疾患と外因については、ストレスチェックや過去の病休取得履歴、さらには仕事に関わる要因を予測変数に加えることで予測精度の改善を図る必要がある。

糖尿病のリスク予測モデル

追跡期間中、開発コホートでは2,216名が、検証コホートでは1,167名が新規に糖尿病を発症した。多変量関連分析において、非侵襲モデルの候補予測変数はいずれも有意な関連をみとめた

ためすべてを予測モデルに含めが、侵襲モデルの候補予測変数のうち性と腹部肥満は有意な関連が認められなかったため予測変数からは除いた。

予測精度を ROC-AUC で評価したところ、非侵襲タイプのモデルでは 0.73(95%信頼区間 0.72-0.74)、侵襲タイプのモデル(空腹時血糖と HbA1c を同時に含む)では 0.89 であった。IDI は、非侵襲タイプのモデルを基準とすると、侵襲タイプの各モデルでは 0.17 (HbA1c)、0.18 (空腹時血糖)、0.26 (HbA1c と空腹時血糖の両者)であった。NRI は非侵襲タイプのモデルを基準とすると、侵襲タイプの各モデルでは 0.50 (HbA1c)、0.56 (空腹時血糖)、0.74 (HbA1c と空腹時血糖の両者)であった。HbA1c あるいは空腹時血糖のいずれかのデータが得られれば、高い精度で糖尿病発症を予測できることが明らかとなった。

以上、本研究で開発した各種リスクスコアにより、健康診断データに基づいて受診者が自身の疾病発症のリスクを知ることができ、予防行動を促す動機付け支援として活用できよう。事業所においても、本スコアを用いて保健指導の対象をハイリスク者に絞り込み、保健医療資源の効率的・効果的な投入に役立てることができよう。

図 1. 心血管疾患リスクスコア : J-ECOHスタディ

スコア			
年齢			
30-39	0		
40-49	14		
≥50	20		
喫煙			
非喫煙/過去喫煙	0		
現在喫煙 1-20 本 /日	8	合計 スコア	5年間の 推定発症リスク
現在喫煙 21 本以上 /日	11		
収縮期血圧 (mmHg)			
<120	0	≤14	<0.07%
120-139	10	15-24	0.07%-0.14%
140-159	16		
≥160	18		
HDLコレステロール (mg/dL)		25-30	0.15%-0.30%
≥60	0	31-38	0.31%-0.50%
40-59	5		
<40	10		
LDLコレステロール (mg/dL)		≥39	0.51%-3.00%
<140	0		
≥140	5		
糖尿病*			
なし	0		
あり	9		

* ヘモグロビンA1c 6.5%以上、空腹時血糖 126mg/dL以上、随時血糖 200mg/dL以上、糖尿病治療のいずれかに該当

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hu H, Mizoue T, Sasaki N, Ogasawara T, Tomita K, Nagahama S, Hori A, Nishihara A, Imai T, Yamamoto M, Eguchi M, Kochi T, Miyamoto T, Honda T, Nakagawa T, Yamamoto S, Okazaki H, Uehara A, Shimizu M, Murakami T, Kuwahara K, Nanri A, Konishi M, Kabe I, Dohi S	4. 巻 278
2. 論文標題 Prediabetes and cardiovascular disease risk: A nested case-control study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.004.	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 Akter S, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Kuwahara K, Okazaki H, Hu H, Imai T, Nishihara A, Miyamoto T, Sasaki N, Ogasawara T, Uehara A, Yamamoto M, Murakami T, Shimizu M, Eguchi M, Kochi T, Hori A, Nagahama S, Tomita K, Konishi M, Kashino I, Nanri A, Kabe I, Mizoue T, Kunugita N, Dohi S	4. 巻 83
2. 論文標題 Smoking, Smoking Cessation, and Risk of Mortality in a Japanese Working Population - Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 3005-3012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0404	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 Hu H, Nakagawa T, Yamamoto S, Honda T, Okazaki H, Uehara A, Yamamoto M, Miyamoto T, Kochi T, Eguchi M, Murakami T, Shimizu M, Tomita K, Nagahama S, Imai T, Nishihara A, Sasaki N, Ogasawara T, Hori A, Nanri A, Akter S, Kuwahara K, Kashino I, Kabe I, Mizoue T, Sone T, Dohi S	4. 巻 9
2. 論文標題 Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1052-1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12809	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 Hu H, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Nanri A, Konishi M, Okazaki H, Kuwahara K, Hori A, Nishiura C, Kashino I, Imai T, Nishihara A, Akter S, Miyamoto T, Sasaki N, Ogasawara T, Uehara A, Yamamoto M, Murakami T, Shimizu M, Eguchi M, Kochi T, Nagahama S, Tomita K, Kabe I, Mizoue T, Sone T, Dohi S	4. 巻 82
2. 論文標題 Metabolic Syndrome Over 4 Years Before the Onset of Cardiovascular Disease - Nested Case-Control Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 830-836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0513.	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 Endo M, Inoue Y, Kuwahara K, Nishiura C, Hori A, Ogasawara T, Yamaguchi M, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Imai T, Nishihara A, Miyamoto T, Sasaki N, Uehara A, Yamamoto M, Murakami T, Shimizu M, Eguchi M, Kochi T, Nagahama S, Tomita K, Kunugita N, Tanigawa T, Konishi M, Nanri A, Kabe I, Mizoue T, Dohi S	4. 巻 28
2. 論文標題 BMI and Medically Certified Long-Term Sickness Absence Among Japanese Employees	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Obesity	6. 最初と最後の頁 437-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/oby.22703	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 Hu H, Kawasaki Y, Kuwahara K, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Eguchi M, Kochi T, Nishihara A, Imai T, Yamamoto M, Okazaki H, Miyamoto T, Tomita K, Uehara A, Ogasawara T, Sasaki N, Hori A, Nagahama S, Shimizu M, Murakami T, Chen S, Kabe I, Mizoue T, Sone T, Dohi S	4. 巻 -
2. 論文標題 Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Nutr	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2019.12.023	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 Xiang M, Hu H, Imai T, Nishihara A, Sasaki N, Ogasawara T, Hori A, Nakagawa T, Yamamoto S, Honda T, Okazaki H, Uehara A, Yamamoto M, Miyamoto T, Kochi T, Eguchi M, Murakami T, Shimizu M, Tomita K, Nagahama S, Nanri A, Konishi M, Akter S, Kuwahara K, Kashino I, Yamaguchi M, Kabe I, Mizoue T, Kunugita N, Dohi S	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between anthropometric indices of obesity and risk of cardiovascular disease in Japanese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Occup Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12098	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 Hori A, Inoue Y, Kuwahara K, Kunugita N, Akter S, Nishiura C, Kinugawa C, Endo M, Ogasawara T, Nagahama S, Miyamoto T, Tomita K, Yamamoto M, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Imai T, Nishihara A, Sasaki N, Uehara A, Murakami T, Shimizu M, Eguchi M, Kochi T, Konishi M, Kashino I, Yamaguchi M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Smoking and long-term sick leave in a Japanese working population: Findings of the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nicotine Tob Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ntr/ntz204	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
---------------------------	-----------------------	----