

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06759

研究課題名（和文）生活習慣病薬の有効性、安全性およびがん予防効果に関する薬剤疫学の国際共同研究

研究課題名（英文）The international collaborative pharmacoepidemiological study on drugs for the treatment of lifestyle-related diseases.

研究代表者

橋本 梓（原梓）（Hashimoto, Azusa）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・准教授

研究者番号：20740426

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：生活習慣病薬に関する薬剤疫学研究を国際共同研究として実施する本研究では、まず無作為化比較試験HOMED-BP研究のデータを用い、治療前血圧値が降圧治療に及ぼす影響を検討した。また、大規模医療情報データベースを用い、慢性腎臓病患者において将来の腎代替療法導入に影響する生活習慣を明らかにした。さらに、大規模医療情報データに機械学習を適用し、生活習慣病薬の安全性リスク等を検討した。新型コロナウイルス禍のため、国際共同研究先における研究活動はできなかったものの、共同研究成果の国際会議での発表や、国外の共同研究者と共にreview論文を執筆する等、今後の国際共同研究の発展に繋がる基盤となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤疫学研究の手法を用いて、生活習慣病薬の効果および副作用発現やそれらに関わる遺伝子多型を検討することで、生活習慣病薬の安全性および有効性に関するエビデンスを創出することができ、個人の特性にあった最適な個別化医療の実現へ貢献するものと期待される。

本研究で用いたHOMED-BP研究は、家庭血圧データを含む、精度の高い詳細な情報を有した類まれなデータベースを構築しており、本データに基づいて解析した結果は、非常に妥当性・信頼性の高いエビデンスとなることが期待できる。また、大規模診療報酬請求データを用いることで、発生数が少ない有害事象についての検討や機械学習の手法を用いた検討を行うことが可能となった。

研究成果の概要（英文）：This study was the international collaborative pharmacoepidemiological study on drugs for the treatment of lifestyle-related diseases.

First, we assessed antihypertensive drug effects according to the pretreatment self-measured home blood pressure using data from the HOMED-BP study. Second, we identified lifestyle behaviors that were associated with the initiation of renal replacement therapy among chronic kidney disease patients using a large-scale medical database. We also applied machine learning to large-scale medical data to try to predict the safety of drugs for the treatment of the lifestyle-related diseases.

Although research activities in Europe were not possible due to the COVID-19 pandemic, I performed several international collaborative activities, including a presentation about the joint research at an international conference and the publication of a review paper written together with international collaborators.

研究分野：疫学

キーワード：生活習慣病 大規模医療情報データベース 高血圧 高脂血症 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

個々人の遺伝子情報に基づいた個別化予防・個別化医療の実現が期待されており、武藤らの調査では、一般市民からのゲノム医学研究に対する期待も高く、疾患感受性または薬剤感受性をみる遺伝子検査にも積極的な意見が過半数を超えている(武藤ら. 実験医学. 2009)。薬剤感受性(有効性と副作用)をゲノム情報に基づいて予測できれば、過量に投薬する危険は少なくなり、副作用事象と医療費の抑制に繋がることも考えられる。がん治療の分野では、肺がん治療薬のゲフィチニブの効果を上皮成長因子受容体(EGFR)の遺伝子変異で予測するといった個別化医療が行われるようになっているが、生活習慣病治療においてはこの方法はまだ確立していない。これは生活習慣病薬の効果や副作用を確実に予測できる遺伝子多型がわかっていないことが原因である。個別化予防・個別化医療の実現のためには、疾患と関わりのある遺伝・環境因子およびそれらの相互作用、薬剤感受性、さらには副作用に関連する遺伝子多型の同定が重要であり、これにはとくに大規模データベースを用いた薬剤疫学研究を用いたアプローチが有効である。

## 2. 研究の目的

本研究では、Rotterdam 研究および Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study(HOMED-BP 研究)のデータを用いて、生活習慣病薬に関する薬剤疫学の国際共同研究を実施し、生活習慣病薬の安全性、有効性およびそれらに関連する薬剤感受性遺伝子を検討することを目的とした。

また、本研究期間は、新型コロナウイルス禍と重なったことにより、国際共同研究先でのデータを用いた解析を実施することができなかつたため、国内の大規模診療報酬請求データベースを用いて、慢性腎臓病患者における生活習慣と腎代替療法導入との関連等について検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) オランダの大規模長期前向きコホート研究 Rotterdam 研究における HMG-CoA 還元酵素阻害薬およびピグアナイド系糖尿病薬の各薬剤の有効性、およびそれらに関連する薬剤感受性遺伝子多型の探索

Rotterdam 研究は、1989 年に開始されたオランダ Rotterdam 郊外の Ommoord 地区の 55 歳以上の住民を対象とした、長期前向きコホート研究である。第 1 期、第 2 期、第 3 期、第 4 期と追跡研究がおこなわれている。地域の家庭医の処方データおよび薬局データは 1997 年 1 月より収集されている。

本研究では、オランダ Rotterdam 研究の対象者において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬およびピグアナイド系糖尿病薬の有効性(コレステロール低下作用、血糖降下作用)に関する薬剤感受性遺伝子多型の探索を行った。候補遺伝子多型としては、先行研究において関連が報告されている薬剤感受性遺伝子多型に加え、各疾患に関連することが報告されている遺伝子多型、および疾患メカニズムにかかわる遺伝子多型を用いた。

### (2) 家庭血圧に基づいた全国規模の無作為化比較試験「Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study(HOMED-BP 研究)」における、降圧薬の安全性、有効性、およびそれらに関連する遺伝子多型の探索

2010 年 4 月末に追跡期間を終了した HOMED-BP 研究は、3500 例以上の症例が平均約 6 年追跡されており、その間累計 1000 万回に達する日々の家庭血圧(Home Blood Pressure: HBP)、外来随時血圧(Clinical Blood Pressure: CBP)ならびに降圧薬の詳細な処方情報(薬剤名、用量、服薬時間帯)、併用薬剤・合併症情報などが電子的に収集され、比類のないデータベースが構築されている。さらに、この中から同意を得て遺伝子多型の情報を収集し得た 350 例余の対象者について、新しいバイオマーカー同定、あるいは遺伝子多型による至適降圧薬の組合せなどを決定することを目的としたサブスタディが行われてきた(Ogata S, Hara A, Staessen JA, et al. Clin Exp Hypertens. 2018)。そこで本研究では、HOMED-BP 研究のデータを用いて、降圧薬の効果および副作用発現に関連する遺伝子多型の探索を国際共同研究として実施した。また、それに先立ち、治療前血圧値が HBP の降圧度に及ぼす影響について検討を行った。

### (3) 国内の大規模診療報酬請求データベースを用いた慢性腎臓病患者における生活習慣と腎代替療法導入との関連

大規模診療報酬データベース及び特定健康診査データベースを用いて、慢性腎臓病患者を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。特定健康診査データから、追跡期間中の生活習慣の累積平均曝露量を算出し、大規模診療報酬データから特定した腎代替療法導入との関連を、時間依存性 COX 比例ハザード分析にて検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) オランダの大規模長期前向きコホート研究 Rotterdam 研究における HMG-CoA 還元酵素阻害薬およびピグアナイド系糖尿病薬の各薬剤の有効性、およびそれらに関連する薬剤感受性遺伝子多型の探索

本研究は、Rotterdam 研究のデータを用いて解析を行うことを予定しており、候補遺伝子多型の検討は行っていたものの、新型コロナウイルス禍の影響により、共同研究先での研究を実施することができなかった。共同研究者との議論を行い、今後、最新のエビデンスを基に研究計画を再考し、実施する方針となった。

##### (2) 家庭血圧に基づいた全国規模の無作為化比較試験「Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study (HOMED-BP 研究)」における、降圧薬の安全性、有効性、およびそれらに関連する遺伝子多型の探索

HOMED-BP 研究において、まず治療前血圧値が HBP の降圧度に及ぼす影響を検討した。解析対象者 2,175 名において、ベースラインの HBP、CBP をそれぞれ 10 mmHg 毎に分け、第一選択薬による単剤治療時点における性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、脂質異常症、脳心血管疾患既往歴、初回投与時の Defined Daily Dose (DDD) で調整した HBP の降圧度を算出したところ、単剤治療後 HBP は、ベースライン HBP が 1 群上昇するごとに 2.1 mmHg (95%信頼区間 1.9-2.6) 強く降圧され、 $\geq 175$  mmHg の群では単剤で 12.1 mmHg (95%信頼区間 10.1-14.1) 降圧された。ベースライン HBP が高いほど初回単剤治療時点における HBP の降圧度が増大した。一方、ベースライン CBP で分類した場合は、HBP で分類した場合と比べて、ベースライン CBP 増大に伴う HBP の降圧度の傾きは小さくなった (ベースライン CBP 1 群上昇ごとの降圧度増大: 1.0 mmHg [95%信頼区間 0.7-1.3 mmHg])。

続いて、薬効を一日量 = 1 として標準化した DDD 別の層別解析を行った。DDD=1 から治療開始された 891 名でも、ベースライン HBP と単剤治療時点の降圧度は明瞭に関連した (1 群上昇ごとの降圧度増大: 2.5 mmHg; CI 1.8-3.2;  $p < 0.0001$ )。しかし、少量の用量 (DDD = 0.5) から治療開始された 912 名では、ベースライン HBP 155-164 mmHg 群までは降圧度の増大が同様に認められたが ( $p \leq 0.015$ )、それ以上の群では HBP の低下が 9.1-9.2 mmHg と同程度となり ( $p = 0.91$ )、降圧度の増大が頭打ちとなった (図 1)。治療初期からの十分量の降圧薬を用いた治療が重要と考えられる。(Sano H, Hara A, et al. BMJ Open. 2020.)

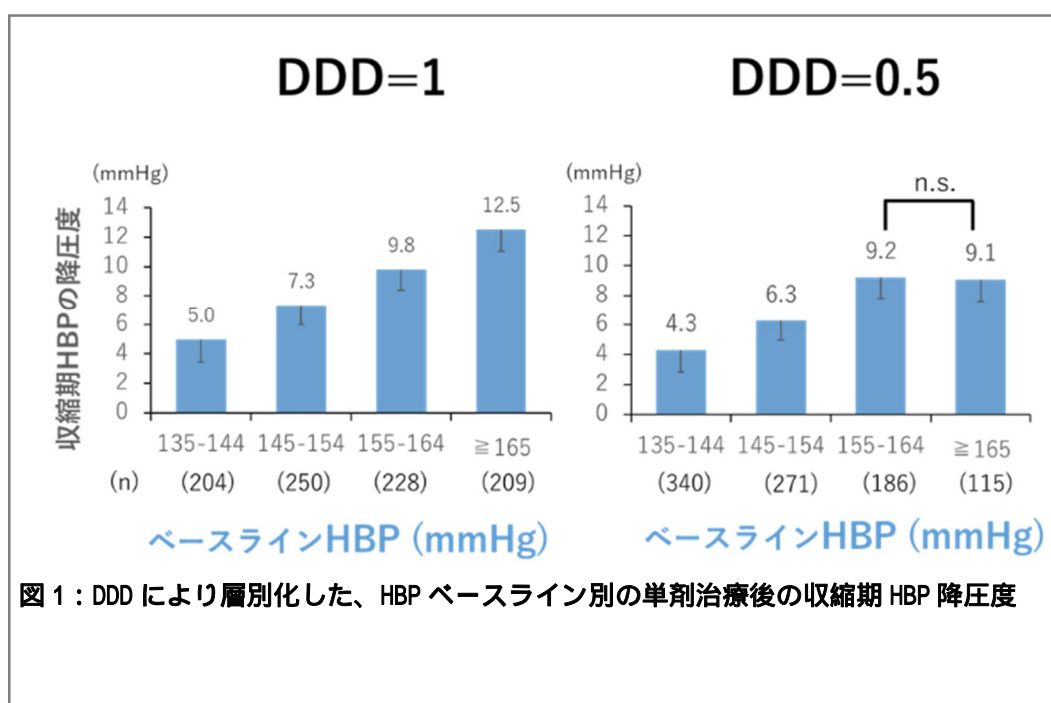


図 1: DDD により層別化した、HBP ベースライン別の単剤治療後の収縮期 HBP 降圧度

本研究は、降圧薬の効果および副作用発現に関連する遺伝子多型の探索を国際共同研究として実施する予定であった。新型コロナウイルス禍の影響により、共同研究先であるベルギーLeuven大学における研究の実施を行うことができなかったものの、review論文を共同で執筆する等、今後の共同研究への発展につなげることができた (Yu YL, Hara A, Staessen JA, et al. Hypertens Res. 2022.)

### (3) 国内の大規模診療報酬請求データベースを用いた慢性腎臓病患者における生活習慣と腎代替療法導入との関連

対象となる慢性腎臓病患者 149,620 名のうち、腎代替療法導入は 295 件特定された (透析導入: 295 件、腎移植: 0 件)。

COX 比例ハザード分析により、腎代替療法導入と関連する生活習慣を検討したところ、喫煙、朝食欠損、睡眠による十分な休養がある人が腎代替療法導入と有意に関連していた (表 1)。また、女性、ペースライン時の eGFR 高値、健診参加回数が多い人は腎代替療法導入のリスクが低く、一方、ペースライン時に糖尿病治療を受けている人は腎代替療法導入のリスクが高い結果となった。

慢性腎臓病患者において将来の腎代替療法導入に影響する生活習慣を明らかにすることにより、新規透析導入患者の減少に繋がり、医療費削減への貢献も期待される。(Hara A, et al. Environ Health Prev Med. 2021)

表1: 腎代替療法導入のハザード比

	ハザード比	95%信頼区間
喫煙	1.87	(1.04–3.36)
定期的な運動	1.05	(0.52–2.14)
定期的な歩行	1.00	(0.51–1.93)
歩行速度	1.24	(0.60–2.59)
食事習慣		
朝食欠損	4.80	(1.98–11.62)
食べる速さ		
遅い	1.00	[Reference]
普通	1.49	(0.52–4.30)
速い	2.13	(0.69–6.59)
就寝前の夕食	0.55	(0.29–1.02)
夜食・間食	1.71	(0.50–5.94)
飲酒習慣		
ほとんど飲まない	1.00	[Reference]
時々	1.10	(0.60–2.05)
毎日	0.46	(0.17–1.28)
睡眠	2.09	(1.14–3.85)

#### 【引用文献】

1. Ogata S, Kamide K, Asayama K, Tabara Y, Kawaguchi T, Satoh M, Katsuya T, Sugimoto K, Hirose T, Inoue R, Hara A, Obara T, Kikuya M, Metoki H, Matsuda F, Staessen JA, Ohkubo T, Rakugi H, Imai Y. Genome-wide association study for white coat effect in Japanese middle-aged to elderly people: The HOMED-BP study. Clin Exp Hypertens 2018;40:363-369.
2. Sano H, Hara A, Asayama K, Miyazaki S, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T. Antihypertensive drug effects according to the pretreatment self-measured home blood pressure: the HOMED-BP study. BMJ Open. 2020;10(12):e040524.
3. Yu YL, Yang WY, Hara A, Asayama K, Roels HA, Nawrot TS, Staessen JA. Public and occupational health risks related to lead exposure updated according to present-day blood lead levels. Hypertens Res. 2022;46:395-407.
4. Hara A, Hirata T, Okamura T, Kimura S, Urushihara H. Lifestyle Behaviors Associated with the Initiation of Renal Replacement Therapy in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study Using a Claims Database Linked with Specific Health Checkup Results. Environ Health Prev Med. 2021;26(1):102.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hara A, Hirata T, Okamura T, Kimura S, Urushihara H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Lifestyle Behaviors Associated with the Initiation of Renal Replacement Therapy in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study Using a Claims Database Linked with Specific Health Checkup Results	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-021-01022-3	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 Sano H, Hara A, Asayama K, Miyazaki S, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Antihypertensive drug effects according to the pretreatment self-measured home blood pressure: the HOMED-BP study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open.	6. 最初と最後の頁 e040524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2020-040524	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 原 梓, 大久保 孝義	4. 巻 39
2. 論文標題 【日本高血圧学会みらい医療計画(JSH Future Plan)-良い血圧で健やか100年人生-】高血圧のPrecision Medicine(精密医療) AI・ビッグデータ解析の高血圧みらい医療への応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Medicine	6. 最初と最後の頁 869-871
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 Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, Tanabe A, Satoh M, Inoue R, Hara A, Obara T, Kikuya M, Nomura K, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T, the HOMED BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) Investigators	4. 巻 7
2. 論文標題 Association Between Amplitude of Seasonal Variation in Self Measured Home Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes: HOMED BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement By Electrical Devices of Blood Pressure) Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e008509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.008509	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 Yu YL, Yang WY, Hara A, Asayama K, Roels HA, Nawrot TS, Staessen JA.	4. 巻 46
2. 論文標題 Public and occupational health risks related to lead exposure updated according to present-day blood lead levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 395 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01069-x	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8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 佐立 悠, 漆原 尚巳, 原 梓
2. 発表標題 機械学習を用いた降圧薬および高脂血症用剤における潜在的リスクの予測
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuaki Enomoto, Azusa Hara, Nanae Tanemura, Takumi Hirata, Tomonori Okamura, Hisashi Urushihara
2. 発表標題 Daily Lifestyle Behaviors associated with Initiating of Renal Replacement Therapy in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease: A Descriptive Study Using a Claims Database Linked with Specific Health Checkup Results.
3. 学会等名 ICPE 2020 All Access (36th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Azusa Hara
2. 発表標題 HOMEDBP Study
3. 学会等名 IDACO/IDHOCO/IDCARS Consortium Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野ひかり、浅山敬、原梓、飯尾悠平、北澤貴博、宮崎生子、菊谷昌浩、今井潤、大久保孝義
2. 発表標題 家庭血圧に基づく降圧度に関する検討 - HOMED-BP研究 -
3. 学会等名 第30回血圧管理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原梓
2. 発表標題 腎臓や循環器疾患の臨床研究実施において押さえておくべきポイント
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八重櫻昇吾、石川智貴、安藤崇之、原梓、大石尚央、漆原尚巳
2. 発表標題 BERT を用いた糖尿病治療薬における有害事象間の潜在的関連性の探索
3. 学会等名 第27回日本薬剤疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐立 悠, 原 梓, 漆原 尚巳
2. 発表標題 機械学習を用いた降圧剤・高脂血症用剤の安全性リスクの予測
3. 学会等名 第42回医療情報学連合大会 (第23回日本医療情報学会学術大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前川拓也, 原 梓, 漆原 尚巳
2. 発表標題 SGLT2阻害剤の重要な潜在的リスクに関する評価
3. 学会等名 第14回日本臨床試験学会学術集会総会
4. 発表年 2023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			
オランダ	Erasmus Medical Centre			
ベルギー	University of Leuven			