



Title	疾患横断的なリスク要因評価に基づく一次予防法の提言に関する研究
Author(s)	田嶋, 哲也
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101865
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (田嶋 哲也)	
論文題名	疾患横断的なリスク要因評価に基づく一次予防法の提言に関する研究

論文内容の要旨

【背景・目的】

我が国の平均寿命は依然として世界最高水準であるものの、2019年時点における健康寿命（日常生活に制限のない期間の平均）との差は、男性で約9歳、女性で約12歳と大きな開きがある。健康寿命の縮小には様々な疾患が寄与している。そのため、健康寿命を延伸させるためには様々な疾患を横断的に予防することができる一次予防法の実現が求められる。有効な一次予防法の開発は、①はじめに要因と疾患の関連に関するエビデンスの構築を行い、②既存エビデンスによるリスク評価を経て、③提言や指針として推奨内容をまとめていくことが多い。しかし、こうした研究活動はこれまで各疾患領域で個別に進められてきた。そこで本研究では、疾患横断的な一次予防法の提言・指針の策定に貢献できる知見を構築することを目的に、以下の研究と解析基盤の構築を行った。

【研究1：喫煙、飲酒、運動習慣の軌跡パターンの推計とその後の健康状態指標との関連】

研究1では、工程①「エビデンスの構築」に焦点を当てた。喫煙、飲酒、運動習慣は疾患横断的なリスク要因である。生活習慣の変化が健康や疾病リスクに与える影響を明らかにすることは、有効な保健施策を立案する上で基礎的な知見となる。そこで研究1では、日本人成人集団における喫煙、飲酒、運動習慣の軌跡パターンの推計を行い、その後の健康状態指標（Body mass index [BMI]、収縮期血圧、LDLコレステロール、HbA1c）との関連を検討した。2005年から2019年までのJMDCデータベースを利用し、年1回の間隔で延べ10回以上健診を受診した、初回健診時年齢が20～59歳の日本人51,064人を対象とした。その結果、7つの軌跡パターン（Group 1-7）が同定され、Group 3（Inactive, 31.0%）、Group 5（Long-term smoking, 26.9%）、Group 2（Daily drinker, 11.0%）の順に解析対象集団に占める割合が高かった。観察期間中非喫煙、非毎日飲酒であり、定期的な運動を継続していたHealthy lifestyle（Group 0, 0.9%）が占める割合は非常に低く、生活習慣の変化が見られた軌跡パターンはGroup 4（Smoking cessation, 8.7%）のみであった。また、Group 3とGroup 5は、Group 0と比較し観察期間中の収縮期血圧（Group 3: $B = 1.18$, standard error [SE] = 0.60, $p = 0.05$; Group 5: $B = 1.33$, SE = 0.61, $p < 0.05$ ）とLDLコレステロール（Group 3: $B = 3.80$, SE = 1.36, $p < 0.05$; Group 5: $B = 3.04$, SE = 1.37, $p < 0.05$ ）が高い値を示していた。Group 2では収縮期血圧が有意に高く（ $B = 2.43$, SE = 0.62, $p < 0.001$ ）、時間的要素を含む健診回数との交互作用も観察された（ $p < 0.05$ ）。他の軌跡パターンにおいても、非喫煙・非毎日飲酒・運動習慣有のいずれかができるていない場合、何らかの健康状態指標がGroup 0と比べ有意に高かった。よって、良好な健康状態を維持するためには禁煙、禁酒、定期的な運動習慣の3つすべての実施が重要であることが示唆された。中でも、解析対象集団に占める割合がもっとも高いInactiveに対して運動を奨励し実施させることは、我が国の保健施策として有効と考える。

【研究2：疾病のリスク要因の評価法についての標準化に関する研究】

研究2では、工程②「既存エビデンスによるリスク評価」に焦点を当てた。一次予防法の提言・指針を作成するためには、生活習慣・感染症・社会要因といったリスク要因と疾患アウトカムとの関係性を既存エビデンスにより評価する作業、いわゆるリスク評価が必要である。一方、従来の一次予防法の提言・指針の作成は各疾患領域で個別に進められてきたため、リスク評価法もそれぞれ異なる方法が用いられてきた。異なるリスク評価法で作成された提言・指針同士をそのまま統合してしまうと、疾患領域毎に予防法の根拠となるエビデンスの量や質に違いが生じ

てしまう。そこで研究2では、疾患領域毎に異なるリスク評価法を標準化し、疾患横断的な一次予防法の提言・指針の作成に適したリスク評価法の開発を行った。まず、各疾患領域で用いられているリスク評価法を収集したところ、がんの要因評価法か診療ガイドラインの作成方法であるMindsを利用していることが多かった。そこで、喫煙と子宮頸がんの関連を検討した5つの日本人集団の疫学研究に対して両者の評価法を適用し比較したところ、観察研究や生活習慣要因の評価においてはがんの要因評価法の方が適していることが確認された。そこで、がんの要因評価法を踏襲する形でリスク評価法の開発を行った。開発した方法は、(1)当該要因と疾患の関連を検討した疫学研究を収集し、(2)エビデンステーブルに各研究を要約する。次に、(3)各研究の相対リスク値の大きさや統計学的有意性に基づいて、関連の大きさを「関連無し」、「弱い」、「中くらい」、「強い」の4段階で分類をする。そして、(4)研究間の結果の一致度や生物学的機序を踏まえ、要因と疾患の関連に関する科学的根拠としての信頼性の強さを「研究不十分」、「非関連を示唆」、「結果不一致」、「可能性あり」、「ほぼ確実」、「確実」の6段階に分類する。

【研究3：開発したリスク評価法を用いた疾患横断的な評価作業の検証】

研究3では、研究2で開発したリスク要因の評価法を用いて、疾患横断的に評価作業が実施できるかどうかを検証することを目的に、比較的多くの疾患アウトカムで疫学研究が行われているBMIのリスク評価を実施した。評価作業は専門分野が異なる16名の疫学・予防系研究者から成るワーキンググループにより実施した。その結果、BMIが18未満のやせに関して、循環器病と死亡は「確実」、全がん、うつ病およびフレイルは「可能性あり」、糖尿病は「研究不十分」なリスク要因と判定した。BMIが25以上の肥満に関しては、閉経後がん、循環器病、糖尿病、死亡、早産を「確実」、大腸がんを「ほぼ確実」、閉経前がんを「可能性あり」、うつ病を「結果不一致」、在胎不当過小児を「研究不十分」なリスク要因と関連した。がん、循環器病、糖尿病については既存の一次予防ガイドラインと評価結果が概ね同等であったことから、本評価法について一定の妥当性が確認された。うつ病、フレイル、サルコペニア、早産、低出生体重児などの疾患アウトカムについては、日本人集団のエビデンスが不足していることも確認された。そして、一連の作業は複数名の疫学・予防系研究者と協働で実施することができた。よって、本評価法による評価作業を他の要因に展開することも可能であると考える。そして本評価結果からは、ライフステージに応じて多すぎず、少なすぎない適切な体重を維持することが、一次予防法として重要であることが示唆された。

【追加検討：不足するエビデンスを構築するための疾患横断的なコホート情報解析基盤の構築】

「②既存エビデンスによるリスク評価」を踏まえ、「③一次予防法の提言・指針」をまとめると同時に、不足するエビデンスの創出を行っていくことも重要である。近年、コホート研究同士の相互解析や統合解析を行うための研究体制であるコホート連合から、不足する疫学的なエビデンスの創出が盛んに行われている。しかし、コホート連合を実現するためには、コホートデータを多くの研究者に安全な形で広く利用できる必要がある。そこで追加検討として、多疾患・多世代の検討が可能な6NCコホート連合において、相互解析や統合解析を推進するための解析基盤の構築を行った。構築した解析基盤はリモートアクセスと統計解析ソフトウェアを軸に構成したことで、オンラインサイト利用のみならず、場所を問わないリモート利用にも対応できるようにした。この基盤の利用実績は現時点では2件に留まるが、6NCコホート連携における研究提案が今後増加していくことで、疾患横断的なエビデンスの創出を支援するための基盤として重要性が増していくと考える。

【結論】

本博士論文により得られた示唆・知見は、不足する①エビデンスの構築と、②既存エビデンスによるリスク評価を踏まえた③一次予防法の提言・指針の作成に至るまでの一連の流れを、疾患横断的に展開することに貢献するものである。この流れを継続的に・安定的に実施することができれば、日本人の健康寿命の延伸に資する疾患横断的な一次予防法の提言を、効果的かつタイムリーに実現するための研究基盤になりえるかもしれない。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (田嶋 哲也)	
	(職)
論文審査担当者	主査 教授
	副査 教授
	副査 教授
	副査 名誉教授
	氏名
	遠藤 誠之
	上野 高義
	神出 計
	大野 ゆう子

論文審査の結果の要旨

健康寿命の延伸は我が国の重要な課題である。この目標を達成するためには、単一疾患に留まらない疾患横断的な予防対策が必要である。有効な一次予防法は、①不足するエビデンスの構築を行い、②既存エビデンスによるリスク評価を経て、③提言や指針としてまとめられることが多い。しかし、こうした活動は各疾患領域で個別に進められてきた。そこで本論文では、疾患横断的な一次予防法の提言・指針の策定に資する知見を構築するために、以下の3つの研究と解析基盤の構築を行っている。

【研究1：喫煙、飲酒、運動習慣の軌跡パターンの推計とその後の健康状態指標との関連】

生活習慣の変化が健康や疾病リスクに与える影響を明らかにすることは、疾患横断的な予防対策の立案に役立つ基礎的な知見となる。そこで研究1では、大規模健診データを利用し、喫煙・飲酒頻度・運動習慣に関して、日本人成人集団51,064名における10年間の軌跡パターンを推計した。その結果、10年間非喫煙・非毎日飲酒・運動習慣有を継続していたHealthy lifestyle (0.9%) に加え、7つの軌跡パターンが同定された。分割された7つの軌跡パターンは非喫煙・非毎日飲酒・運動習慣有のいずれかが実施されていなかった。そして、どの軌跡パターンもBMI、収縮期血圧、LDL-cholesterol、HbA1cのいずれかの項目がHealthy lifestyleと比較し、10年間有意高い値を示していた。研究1は、健康行動を長期的に実施することの利点についてさらなる知見を提供するものである。

【研究2：疾病のリスク要因の評価法についての標準化に関する研究】

一次予防法の提言・指針を作成するためには、曝露要因と疾患アウトカムとの関連に関するリスク評価を行う必要がある。しかし、リスク評価法は疾患領域毎に異なる方法が用いられており、予防法を推奨する際に必要となるエビデンスの量や質の基準が疾患領域ごとに異なっていた。そこで研究2では、各疾患領域の既存のリスク評価法を情報源に、疾患横断的なリスク要因評価法の開発を行った。開発した評価法は、(1)当該要因と疾患の関連を検討した疫学研究を収集し、(2)エビデンステーブルに個々の研究を要約する。そして、(3)各研究の相対リスク値の大きさや統計学的有意性に基づいて、関連の大きさを4段階で分類をする。最後に、(4)研究間の結果の一致度や生物学的機序を踏まえ、要因と疾患の関連に関する科学的根拠としての信頼性の強さを「研究不十分」、「非関連を示唆」、「結果不一致」、「可能性あり」、「ほぼ確実」、「確実」の6段階に分類する方法とした。

【研究3：疾病のリスク要因の評価法についての標準化に関する研究】

研究3では、研究2で開発したリスク評価法を用いて疾患横断的な評価作業が実施できるかどうかを、16名の疫学・予防系研究者により検証している。着目した要因は比較的多疾患アウトカムで疫学研究の報告が見込まれる肥満指数（BMI）とした。その結果、痩せと循環器病および死亡との関連を「確実」、

肥満では循環器病、閉経後乳がん、2型糖尿病、早産、死亡との関連を「確実」と評価した。一方、肥満とうつ病は「結果不一致」、痩せと糖尿病は「研究不十分」など日本人研究のエビデンスが不十分な領域も確認された。そして、研究3では、一連の作業を専門分野が異なる複数名の研究者で作業できることを確認した。今後、肥満指数以外の主要な生活習慣・社会要因・感染要因についても評価作業を実施することで、疾患横断的な一次予防法の提言・指針の策定に貢献することが期待される。

【追加検討：不足するエビデンスを構築するための疾患横断的なコホート情報解析基盤の構築】

研究2、3で検討したリスク評価の結果を踏まえ、確実性の高い項目をもとに一次予防法の提言・指針をまとめていくことと同時に、不足するエビデンスの創出を行っていくことも重要である。そこで追加検討として、多疾患・多世代の検討が可能な6NCコホート連携において、コホート研究同士の相互解析や統合解析を推進するための解析基盤の構築を行った。今後、疾患横断的なエビデンスの創出を支援するための基盤として重要性が増していくと考える。

本博士論文は、冒頭で述べた一次予防法の提言・指針の作成工程のうち、研究1と追加検討では①不足するエビデンスの構築に焦点を当て、研究2および3では②既存エビデンスによるリスク評価に焦点を当てた検討を、疾患横断的な視点を取り入れて行っている。これらの研究活動を今後継続的に発展することができれば、疾患横断的な③一次予防法の提言・指針の作成作業へつなげていけることを将来的に期待することができる。

以上により、本論文の内容は、科学的/疫学的な価値が高く、博士（保健学）の学位授与に値するものと考える。