

2024年5月30日

第10回 協会けんぽ調査研究フォーラム

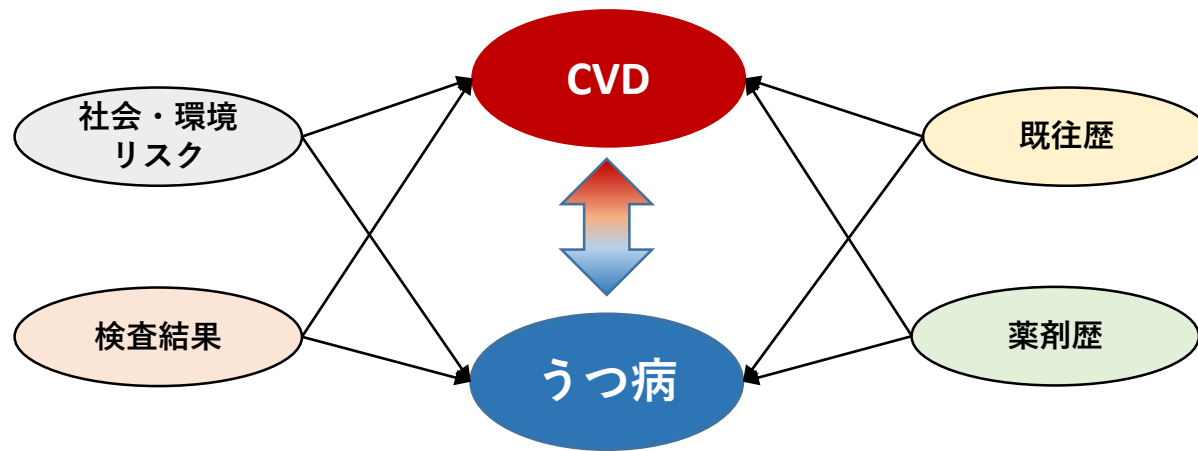
# メンタル疾患・生活習慣病の発症リスク削減、 医療費適正化に向けた機械学習予測モデル の構築と因果推論

研究代表者: 井上浩輔

京都大学 大学院医学研究科(社会疫学分野)  
白眉センター、糖尿病・内分泌・栄養内科

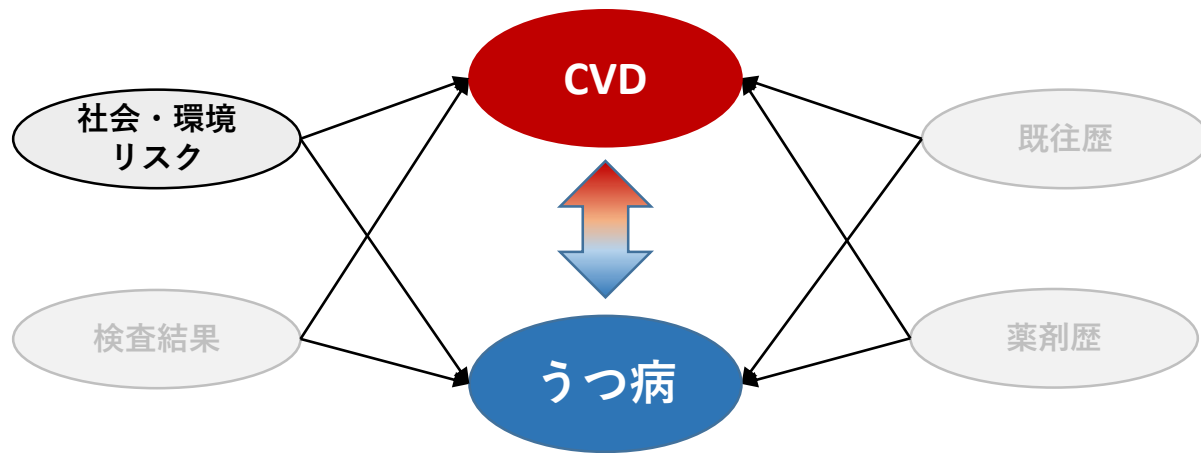
# Overview

生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く



# プロジェクト 2024-①

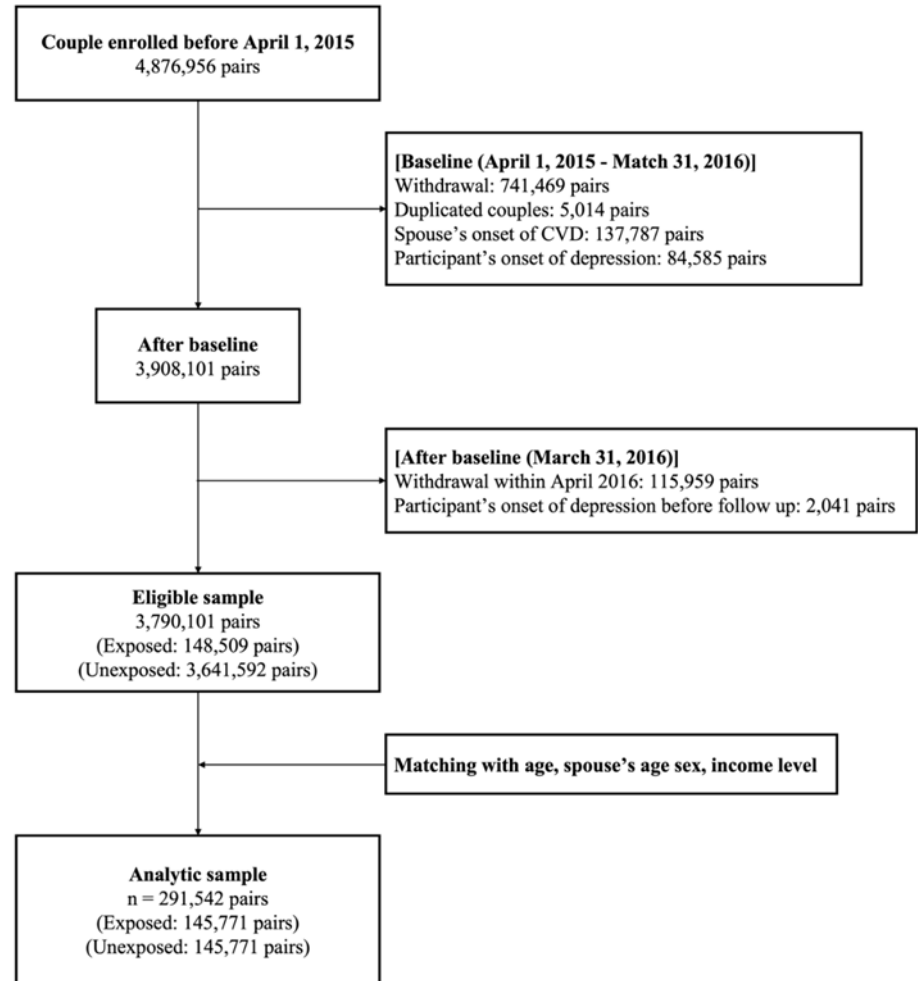
## 生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く



# プロジェクト 2024-①-1

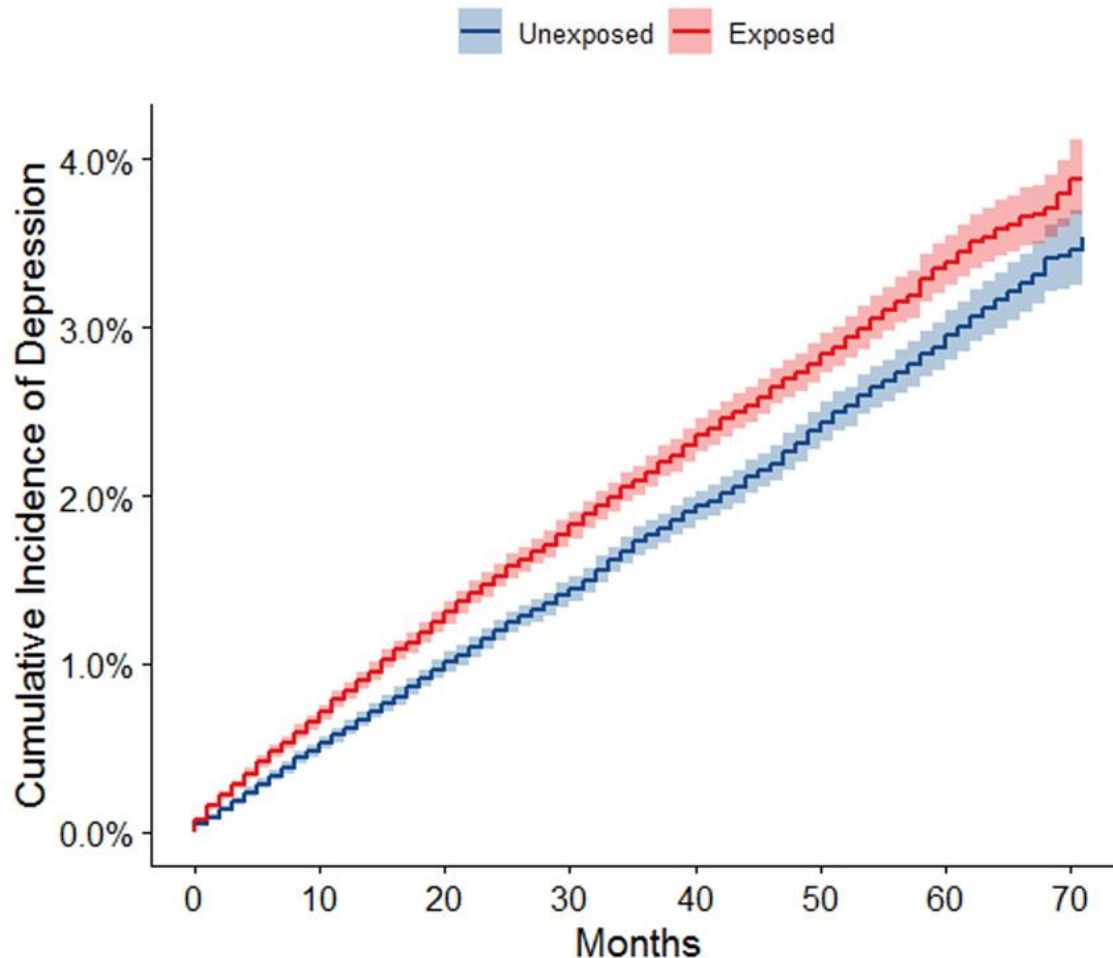
背景：日本におけるうつ病の発症者数は増加傾向にあり、健康および労働の生産性に大きな影響を与えているため、その危険因子を明らかにすることは喫緊の課題である。既存研究で心血管疾患（CVD）とうつ病に関連があることは多く報告されている一方で、配偶者のCVDがパートナーのメンタルヘルスへ与える影響に関するエビデンスは限られている。

方法：20歳以上の夫婦のペアに対してマッチング及びCox比例ハザードモデルを適用し、2016年から2021年における配偶者のCVD発症とそれ以降のパートナーのうつ病の相関を調査した。



# プロジェクト 2024-①-1

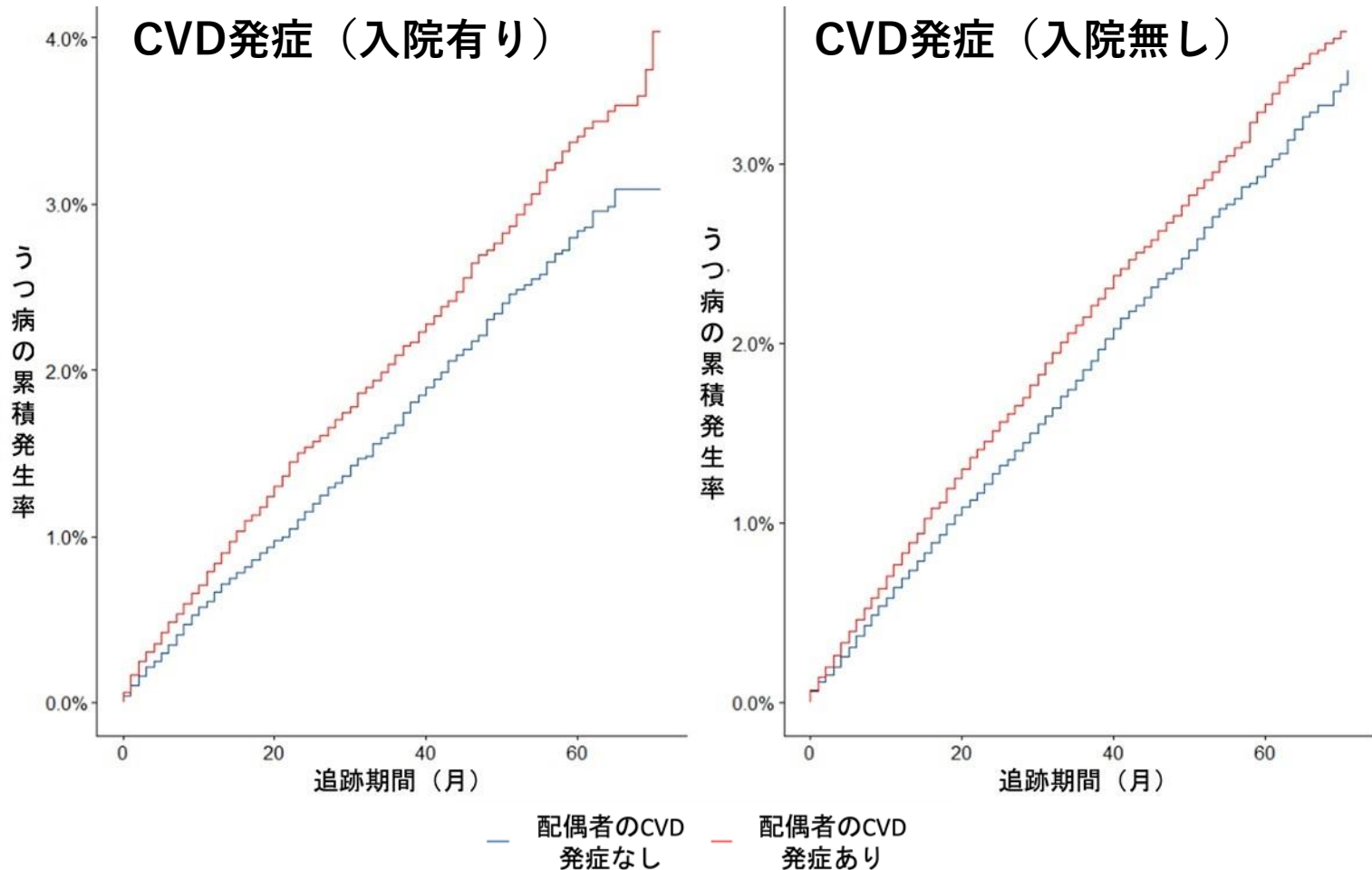
配偶者のCVD発症が本人のうつ病発症と関連していた  
(調整ハザード比, 1.19 [95% CI, 1.12 to 1.25])



Hazard ratios are computed via multivariable Cox proportional hazard models adjusted for age, age of spouse, sex, income level, history of diabetes, history of CVD (not included for History of CVD and No History of CVD), and history of hypertension.

# プロジェクト 2024-①-1

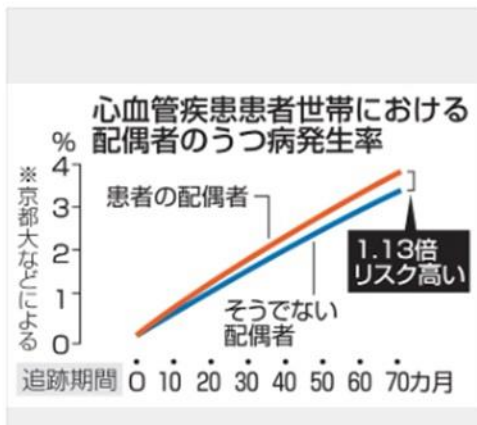
配偶者の発症したCVDが入院を伴う場合、本人のうつ病発症の関連はより顕著であった。（調整ハザード比, 1.20 [95% CI, 1.13 to 1.27]）



Hazard ratios are computed via multivariable Cox proportional hazard models adjusted for age, age of spouse, sex, income level, history of diabetes, history of CVD (not included for History of CVD and No History of CVD), and history of hypertension.

# 心血管疾患で配偶者うつリスク増 発病した世帯を調査

4/13(土) 0:00 配信 110



心筋梗塞などの心血管疾患を発病した患者の配偶者は、うつ病を発症するリスクが高いことが分かったとの研究結果を、ボストン大と京都大などのチームが12日付の国際科学誌に発表した。チームによると、患者本人の心血管疾患とうつ病に関連があることは報告されていたが、家族への影響が明らかになったのは初めてだという。

## 配偶者がCVD発症→うつ病リスク高 家族にもケアを 京大院准教授ら発見 / 京都

地域 京都 関西

毎日新聞 | 2024/4/17 地方版 有料記事 589文字

ボストン大大学院修士の古村俊昌さんと京大院の井上浩輔准教授らの研究グループは、心不全や脳卒中など「心血管疾患（CVD）」を発症した患者の配偶者は、うつ病になるリスクが高まると発表した。CVDとうつ病には以前から関連性が認められていたが、家族間でも関連が見られることが新たに分かった。

朝日新聞デジタル > 記事

## 配偶者が脳卒中や心不全を発症すると、パートナーのうつ病リスク増

有料記事

桜井林太郎 2024年4月13日 6時00分



京都大学=京都市左京区

配偶者が 脳卒中 や心不全、心筋梗塞（こうそく）を発症すると、そのパートナーが うつ病 を発症するリスクが上がると、京都大などの研究チームが明らかにした。全国健康保険協会（協会けんぽ）の約28万人分の健康診断や 診療報酬明細書（レセプト）のデータを分析した。配偶者が重症だと、うつ病リスクが高くなる傾向も見られた。

## 配偶者のCVD→本人のうつ病における 機械学習を用いた効果の異質性評価

### 追加の問い：

- 配偶者のCVD発症による本人のうつ病リスクは本人・配偶者の様々な属性によって変化するか？

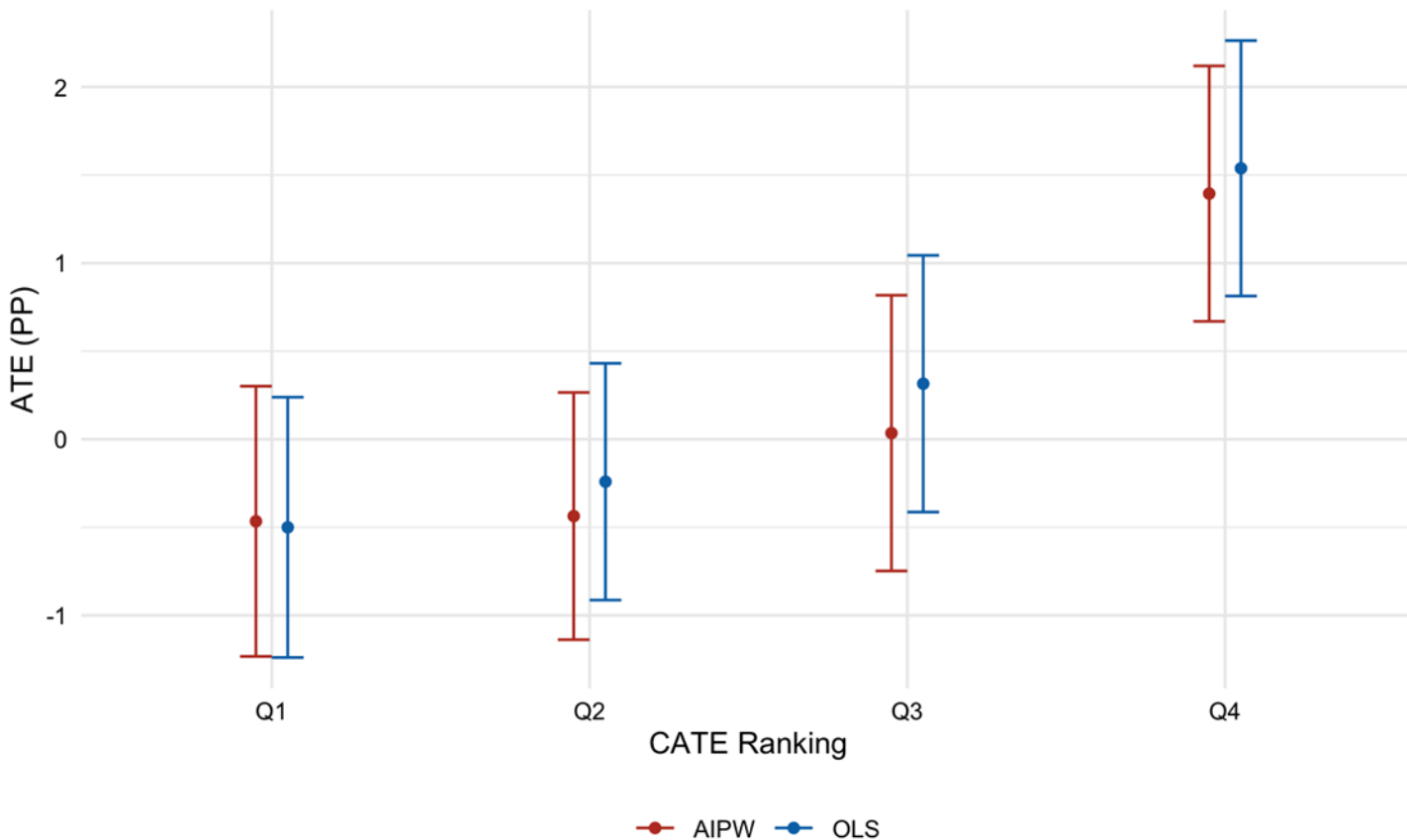
### 検証方法：

- Causal Forest（因果推論×機械学習モデル）による個別効果（conditional average treatment effect、CATE）の推定
- 推定されたCATEに基づき4分割したサンプルをそれぞれ生存解析にかけることで精度を追加検証



# プロジェクト 2024-①-2

女性、基礎疾患が少ない、不健康な習慣を行なっている  
集団は脆弱性が高い傾向にあることが示された



## 配偶者の糖尿病発症は 本人のうつ病リスクへ影響するか？

### 追加の問い：

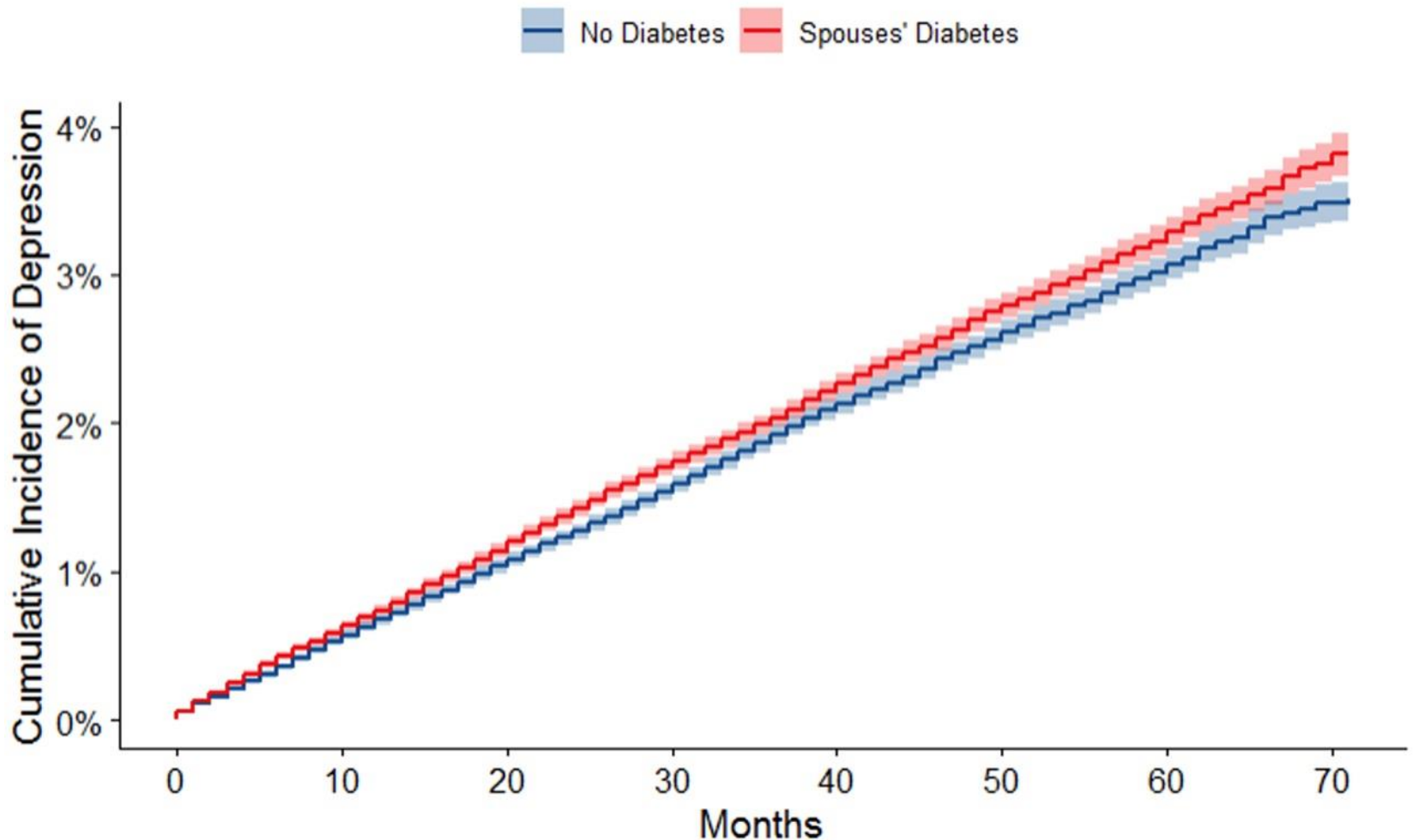
- 配偶者のその後のCVD発症が本人のうつ病リスクをどの程度媒介しているか？

### 検証方法：

- 前回報告の解析と同様
- 対象集団からマッチング→生存解析
- 媒介分析

# プロジェクト 2024-①-3

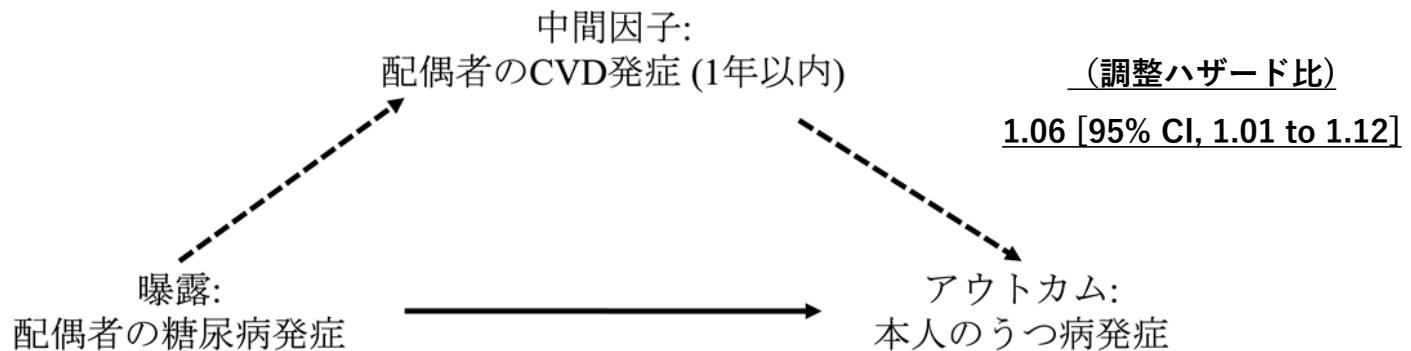
配偶者の**糖尿病**発症が本人のうつ病発症と関連していた  
(調整ハザード比, 1.08 [95% CI, 1.04 to 1.12])



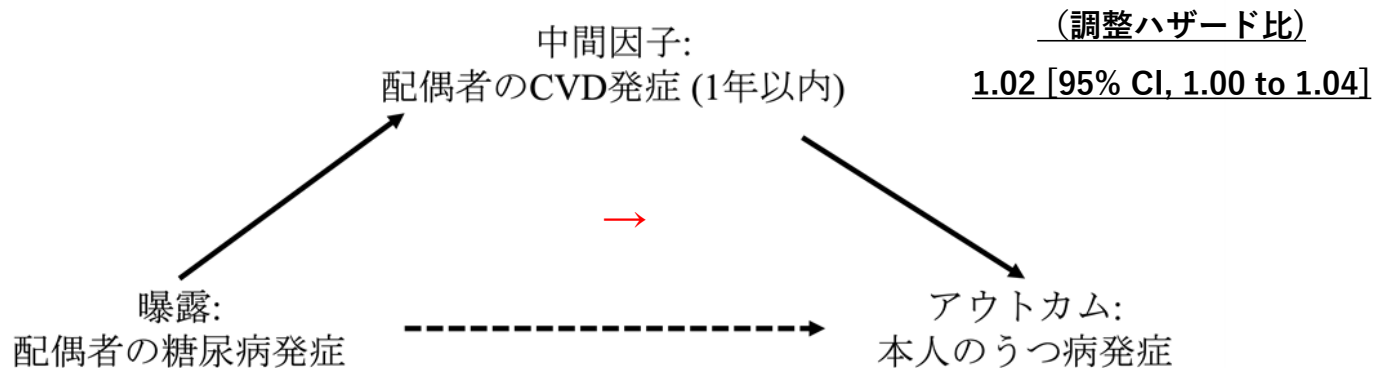
# プロジェクト 2024-①-3

配偶者の糖尿病発症と本人のうつ病発症の関連において、  
配偶者のCVD発症が**約21.8%を媒介していた。**

## Total Direct Effect (TDE)



## Pure Indirect Effect (PIE)



## 新生児のCHD発症は 本人のうつ病リスクへ影響するか？

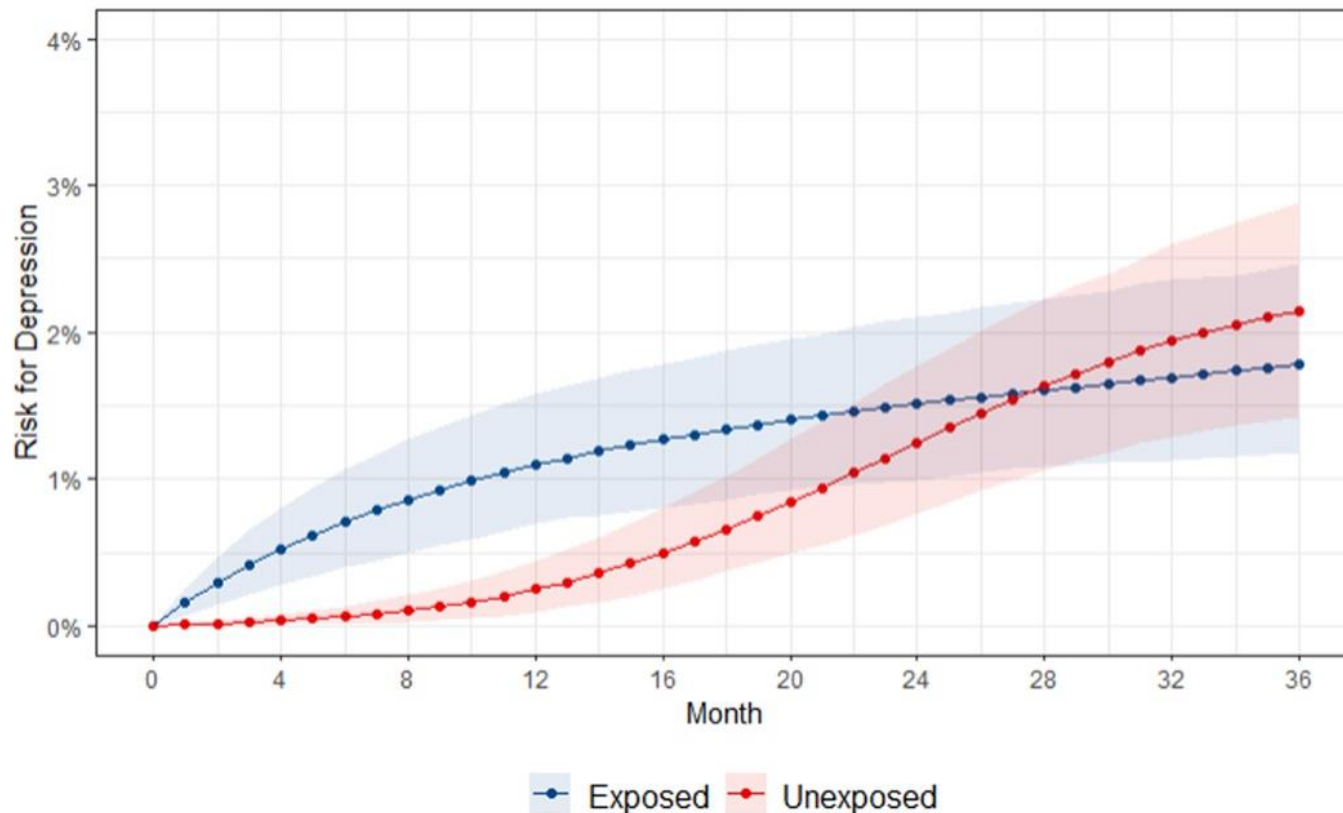
### 検証方法：

- 前回報告の解析と同様
- 対象集団からマッチング→因果生存解析

# プロジェクト 2024-①-4

新生児のCHD発症が、  
特に生後1年までの間において、  
本人のうつ病発症と関連していた。

時点	リスク差 (%) [95% CI]
12ヶ月	0.85 [0.39, 1.35]
24ヶ月	0.26 [-0.54, 1.00]
36ヶ月	-0.37 [-1.34, 0.58]



## 配偶者のCVD発症は 本人の認知症リスクへ影響するか？

### 追加の問い：

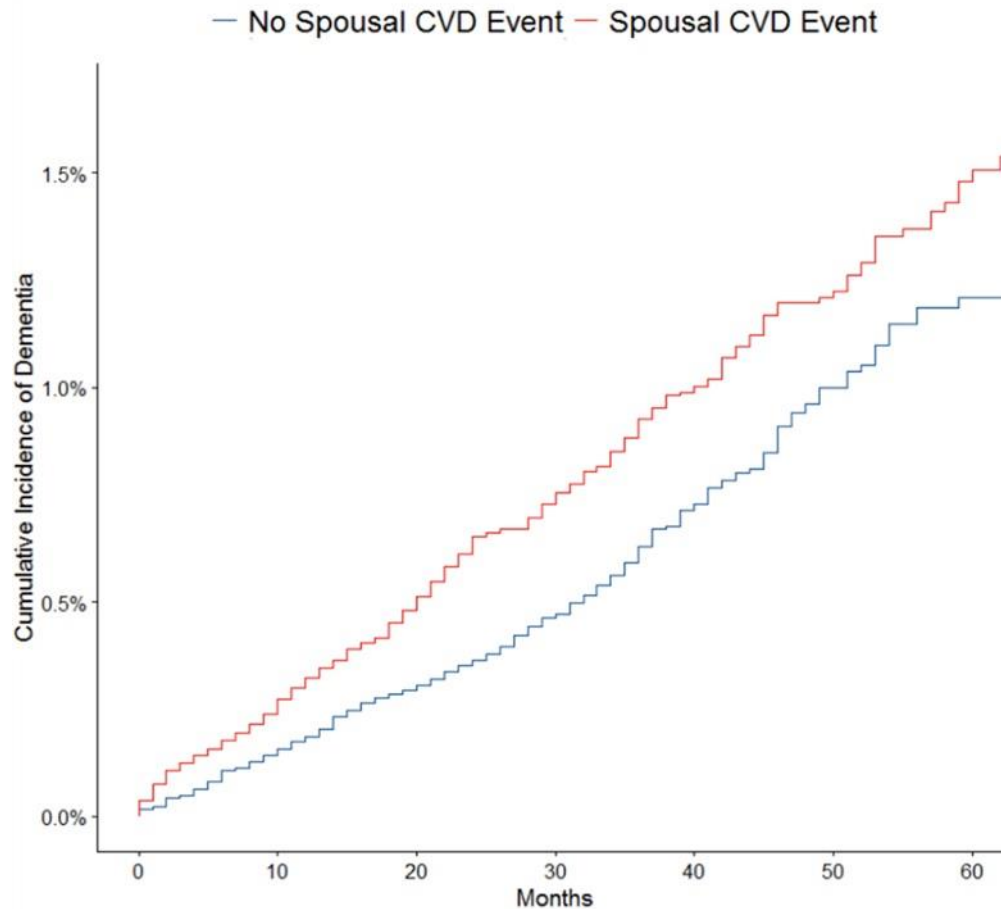
- 配偶者のCVD発症によって本人の認知症リスクは増加するか？

### 検証方法：

- 前回報告の解析と同様
- 対象集団からマッチング→生存解析

# プロジェクト 2024-①-5

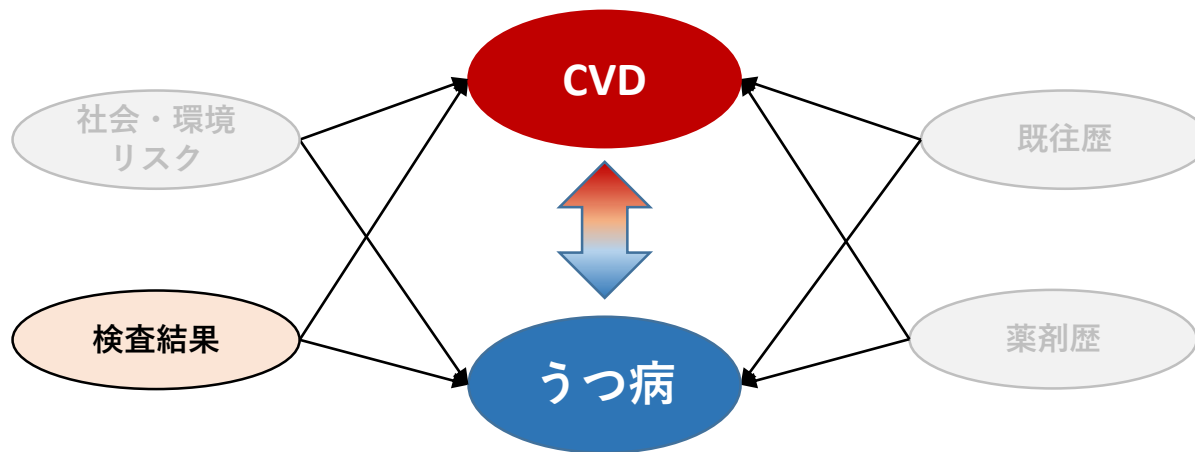
配偶者のCVD発症が本人の**認知症**発症と関連していた  
(調整ハザード比, 1.32 [95% CI, 1.10 to 1.57])





# プロジェクト 2024-②

## 生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く

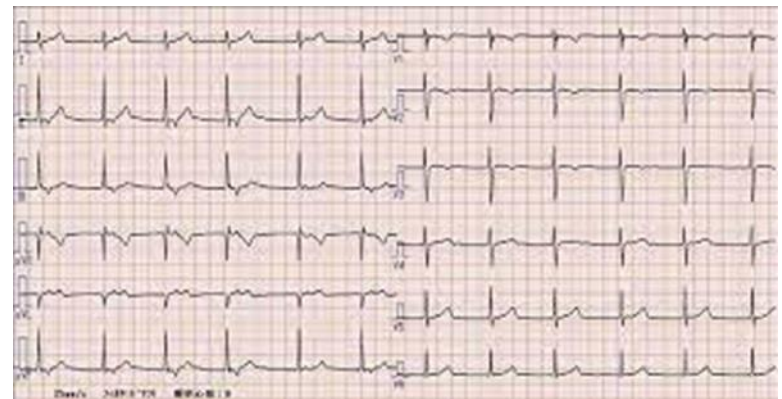


# プロジェクト 2024-②

**背景：**日本では心血管疾患のスクリーニングとして1972年から12誘導心電図検査が採用されており、現在では健診のみで年間約4000万件の心電図が行われている。これに対して、欧米のガイドラインでは無症状の成人に対して心疾患スクリーニング目的で心電図検査を行うことは推奨されておらず、心電図を用いたスクリーニングに関して見解の大きなギャップがある。

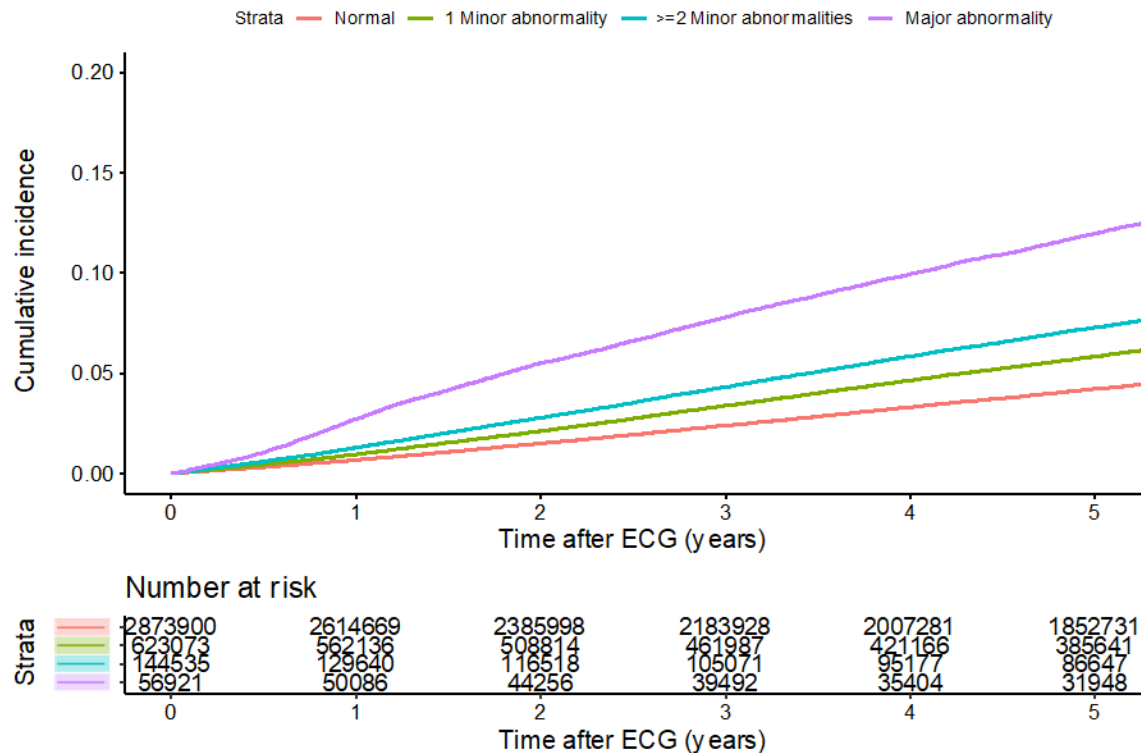
⇒心電図検査が新たな心疾患の診断や将来の死亡・心疾患リスク層別化・うつ病発症に寄与するかを検討した。

**方法：**過去に既往のない3,698,429人の被保険者に対して、2016年の12誘導心電図検査の判定区分によって異常なし群、軽度異常群（心房性期外収縮や1度房室ブロックなど、介入が不要なもの）、重度異常群（心房細動や完全房室ブロックなど、精査や介入が必要なもの）の3群に分け、多変量Cox回帰モデルから心電図結果と5年後死亡との関連を検討した。



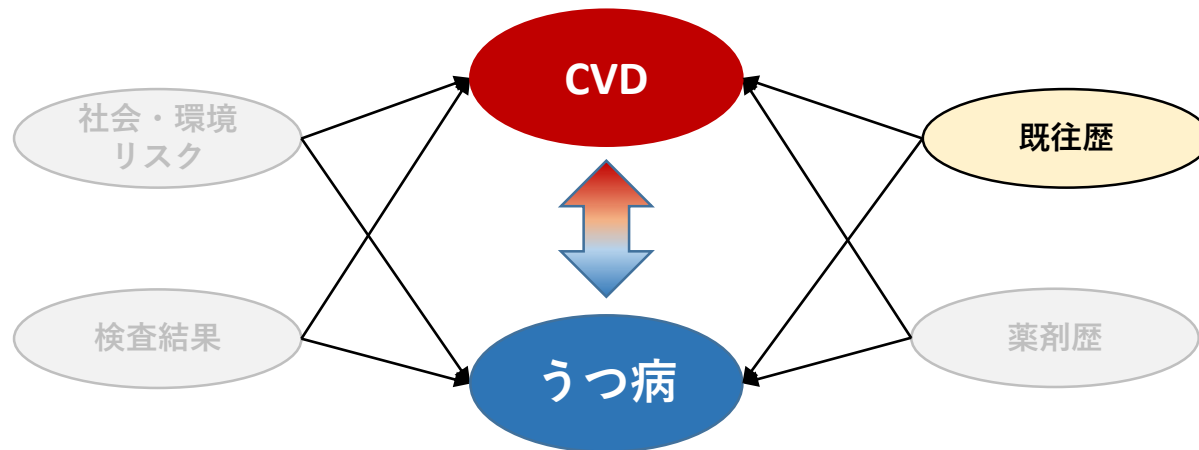
# プロジェクト 2024-②

心電図検査で異常の指摘がなかった群は2,873,900人（77.7%）、軽度異常（一つ）群が623,073人(16.8%)、軽度異常（二つ異常）群が144,535人(3.9%)、重度異常群は56,921人(1.5%)であった。軽度異常群・重度異常群は心電図異常なし群と比較し、多変量解析にて有意に死亡率が高値であった（重度異常群：調整ハザード比, 2.12 [95%CI, 2.03 to 2.21]; 軽度異常（二つ以上）群：調整ハザード比1.43 [95%CI, 1.39 to 1.48]; 軽度異常（一つ）：1.22 [95%CI, 1.20 to 1.24]）。



# プロジェクト 2024-③

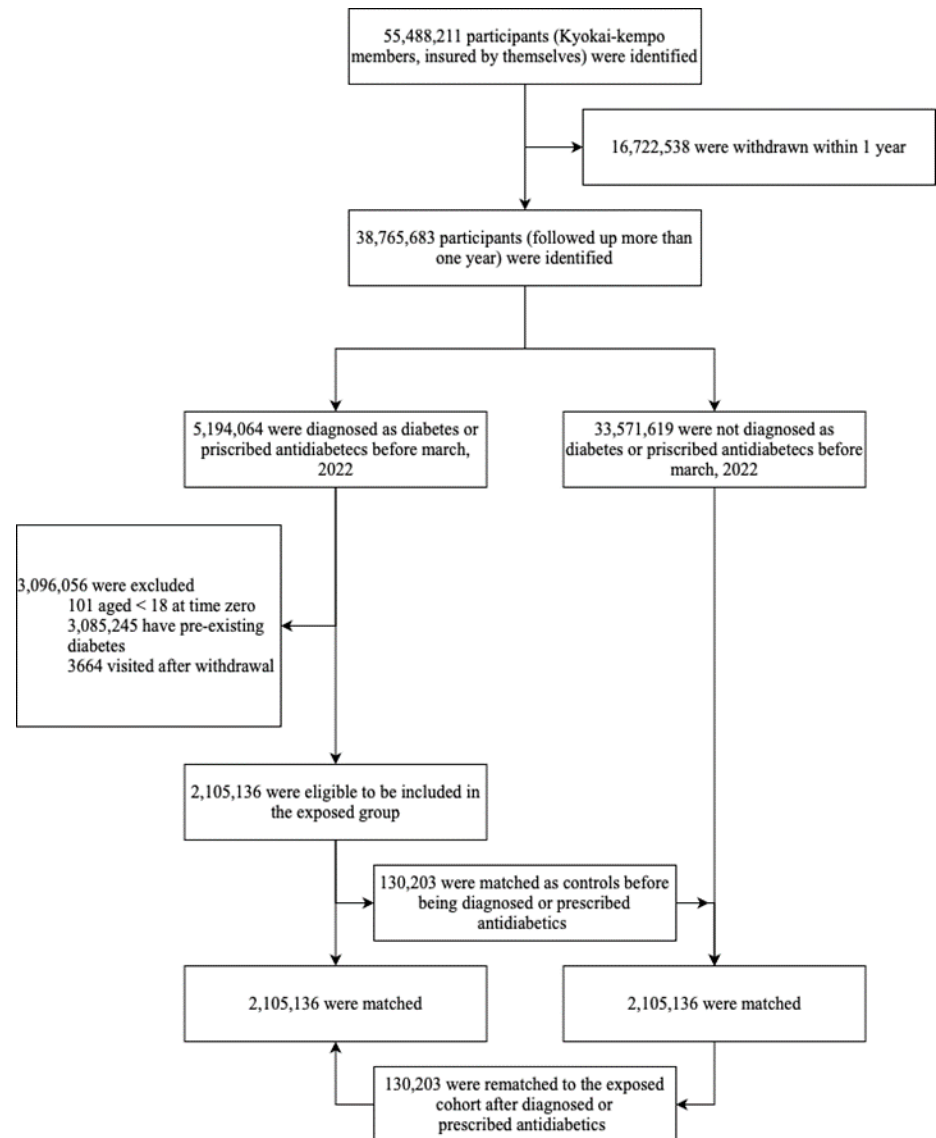
## 生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く



# プロジェクト 2024-③-1

背景：先行研究において糖尿病の罹患は自殺リスクの上昇と関連することが示唆されているが、イベント数の限界から十分に交絡の対処などを行い因果に迫った研究はいまだ存在しない。

方法：2015年4月1日から2022年3月31日までの協会けんぽのレセプトデータ・健康診断データを用いてマッチドペアコホート研究を行い、新たに糖尿病と診断された群と糖尿病と診断されていない群の累積自殺割合を比較した。モデルでは、精神障害の既往歴、社会経済的地位、喫煙、運動習慣、血圧、BMI、血糖、脂質を調整した。



# プロジェクト 2024-③-1

## 研究目的 | 糖尿病と自殺の関連を検討すること

協会けんぽデータベース

研究対象者

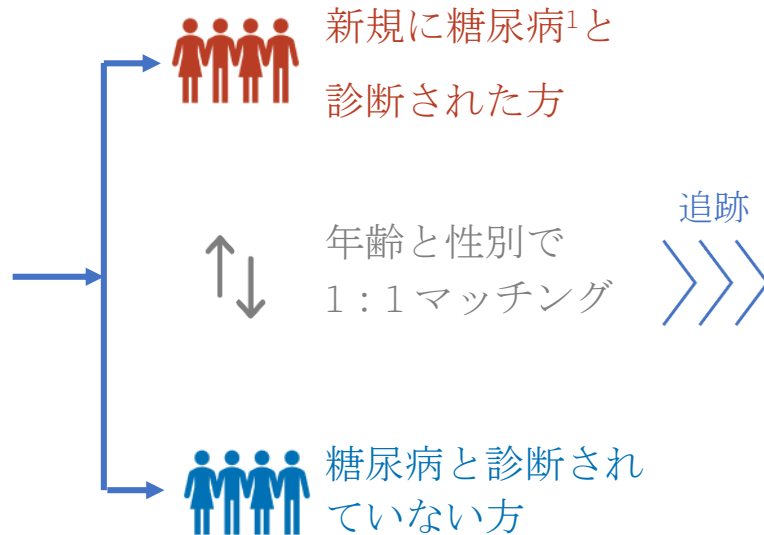
解析方法



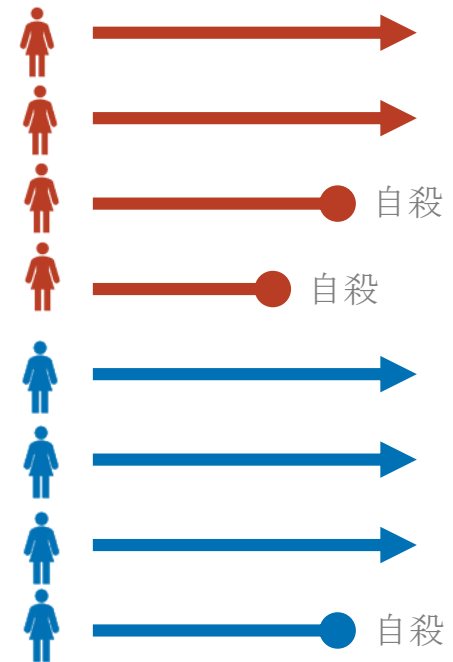
被保険者本人

18歳以上

糖尿病でない



自殺による死亡数を比較<sup>2</sup>

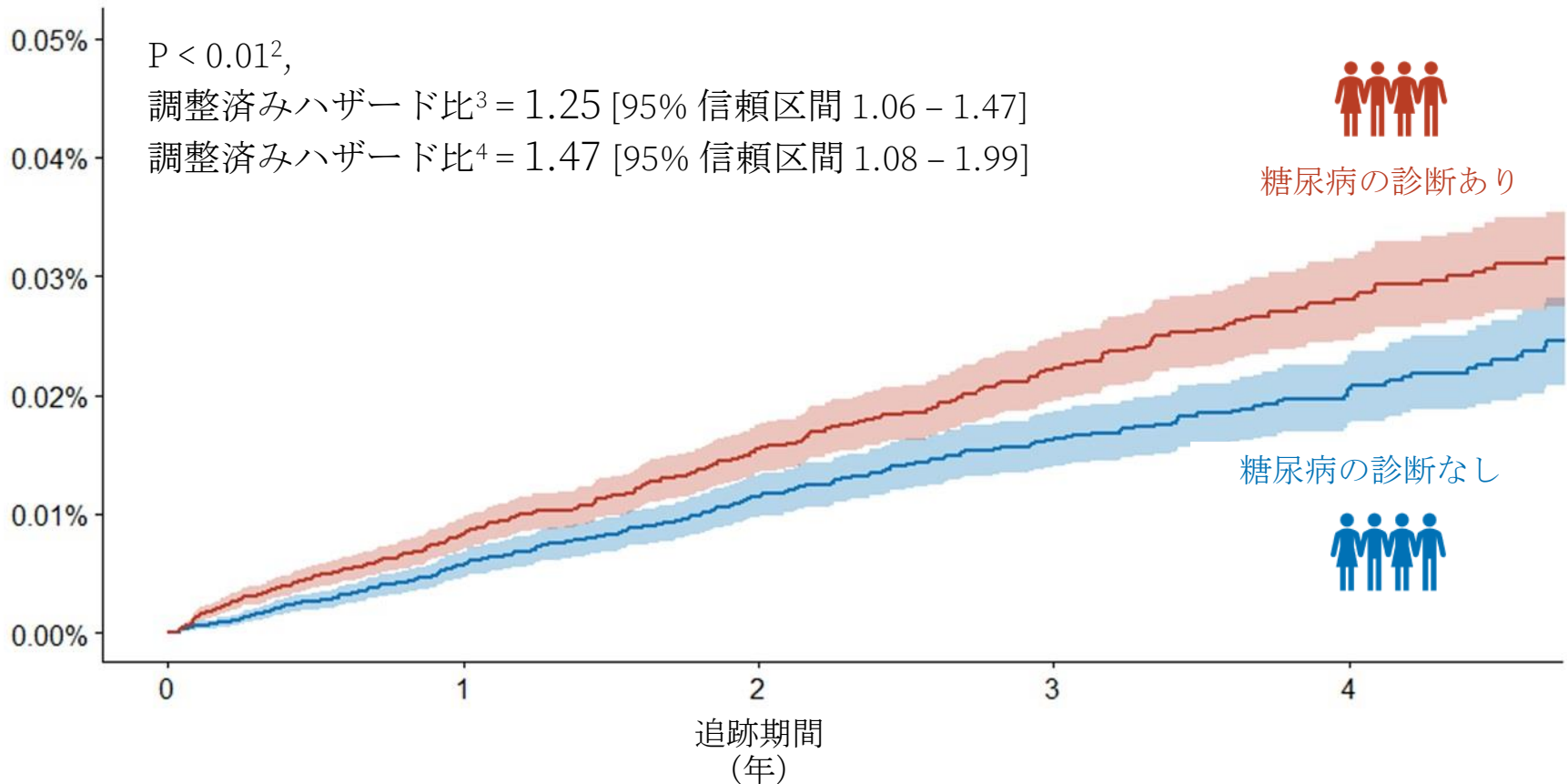


<sup>1</sup>糖尿病はレセプトに記録された ICD-10 code (E10-E14) によって定義した。<sup>2</sup>Kaplan-Meier 推定量を用いて累積死亡割合を算出し、log-rank test で P 値を算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて自殺による死亡の調整済みハザード比を算出した。

# プロジェクト 2024-③-1

## 結果 | 糖尿病の診断は自殺リスクの増加と関連していた

累積死亡割合<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Kaplan-Meier 推定量を用いて算出した。 <sup>2</sup>log-rank testを用いて算出した。 <sup>3</sup>Cox 比例ハザードモデルで年齢、性別、精神科疾患の既往、年収、地域剥奪指標を共変量として投入した。 <sup>4</sup>さらに追加でBMI、血圧、喫煙状況、飲酒状況、睡眠状況、運動習慣、TC、TG、LDL、HDL、eGFR、尿タンパク、空腹時血糖を共変量として投入した。

# プロジェクト 2024-③-2

## 研究目的 | 糖尿病と自殺の関連が地域の SES によって異なるか検討すること

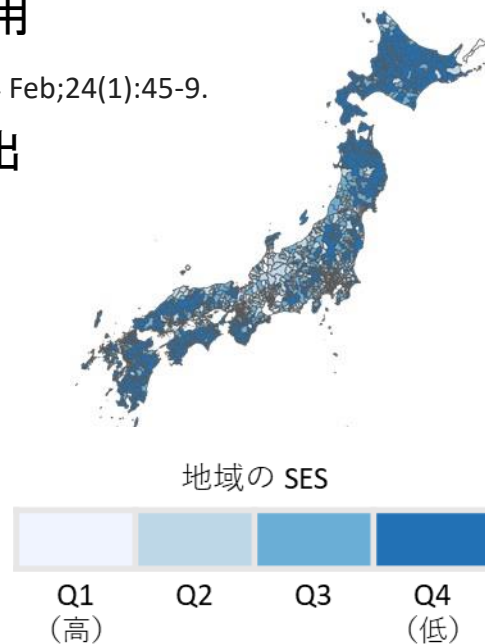
### 地域の SES の推定

- 地理的剥奪指標を使用

Eur J Public Health. 2014 Feb;24(1):45-9.

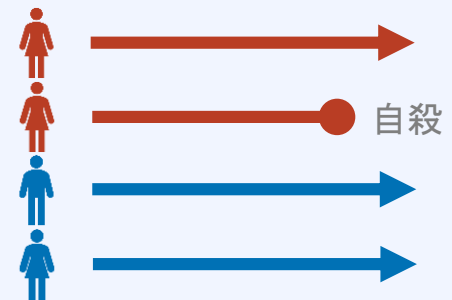
- 市区町村レベルで算出

- 四分位に分割

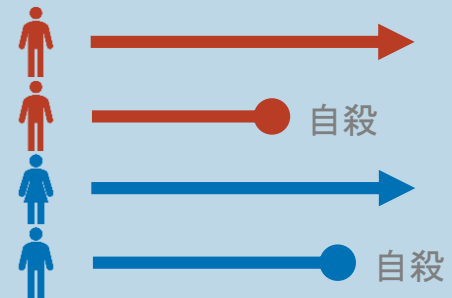


### 地域の SES 水準ごとに検討<sup>1</sup>

#### SES の高い地域



#### SES の低い地域

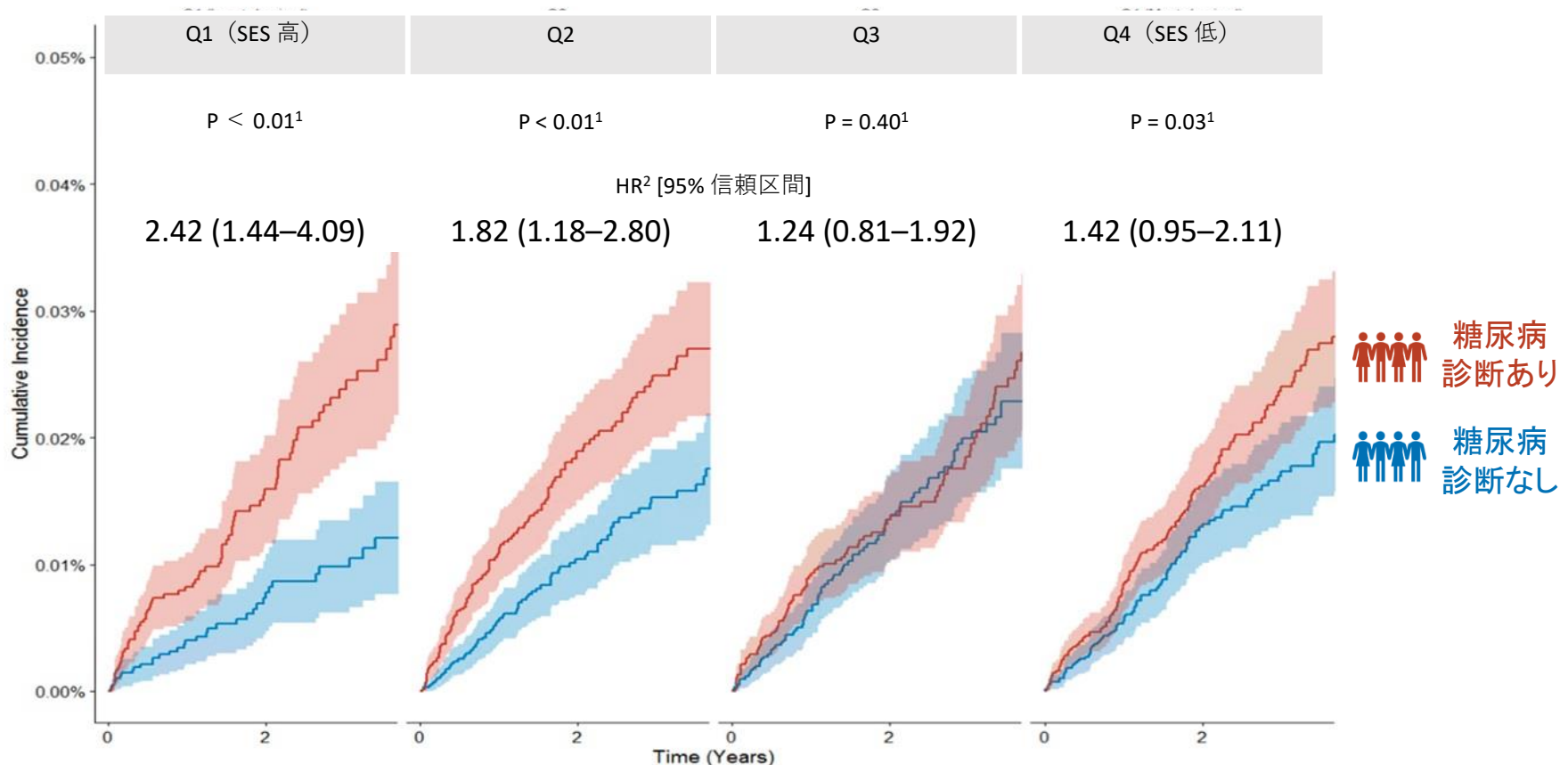


<sup>1</sup>Kaplan-Meier 推定量を用いて累積死亡割合を算出し、log-rank test で P 値を算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて自殺による死亡の調整済みハザード比を算出した。



# プロジェクト 2024-③-2

結果 | SES が高い地域で、糖尿病と自殺との関連が強かった



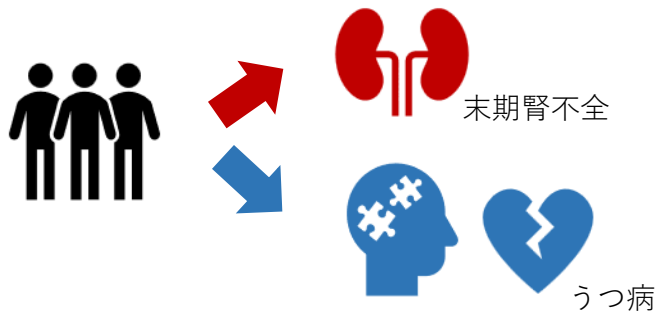
<sup>1</sup>Log-rank test。<sup>2</sup>Cox 比例ハザードモデルには、年齢、性別、精神科疾患の既往、対数変換した年収を共変量として投入した。各層のHRはモデルを用いて、地域の剥奪を条件付けることで算出した。

# プロジェクト 2024-③-3

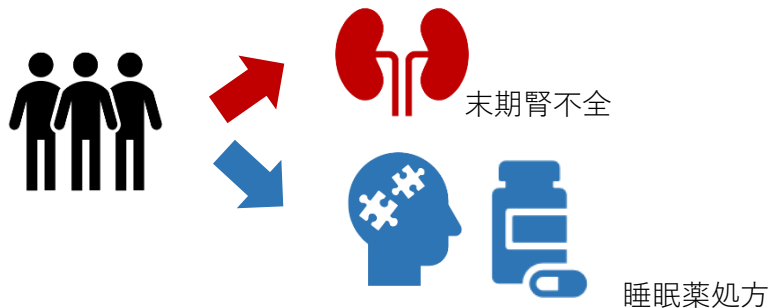
## 研究目的 | 透析導入とうつ病・睡眠障害の関連を検討すること

### 研究対象者

被保険者のうち、  
期間中に**透析導入**＋**うつ病の診断**を受けた人



被保険者のうち、  
期間中に**透析導入**＋**睡眠薬処方**を受けた人

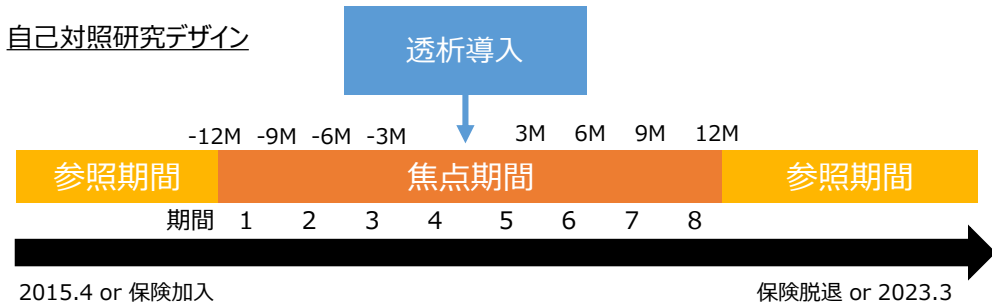


### 解析方法

自己対照研究デザインを用いて  
透析導入前後の期間とそれ以外に分け、  
**うつ病発症リスク・睡眠薬処方量**を比較する  
可能であれば、所得や居住地による異質性を検討する



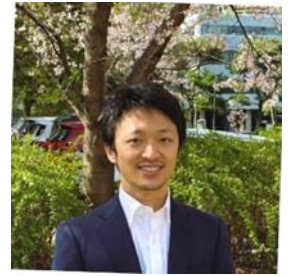
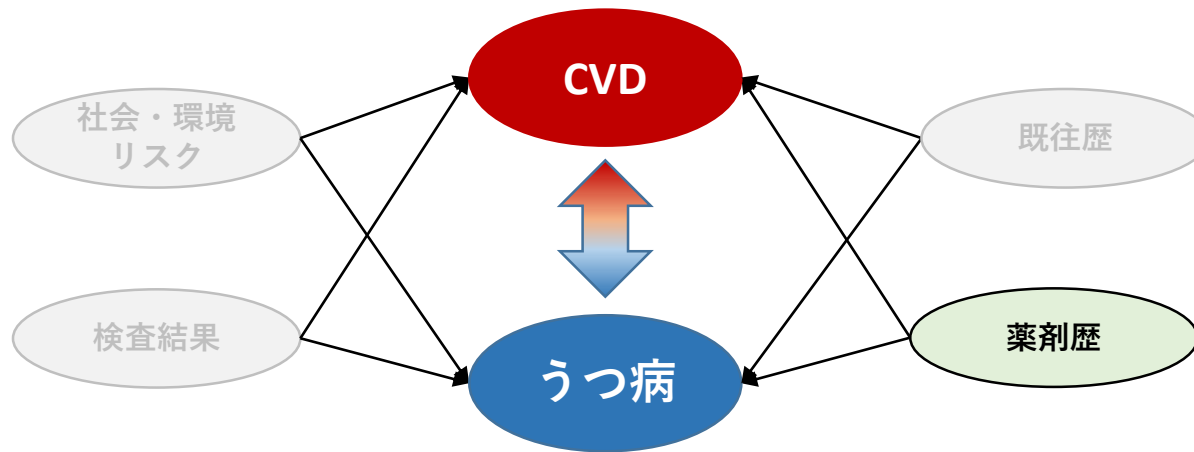
自己対照研究デザイン



現在分析中

# プロジェクト 2024-④

## 生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く



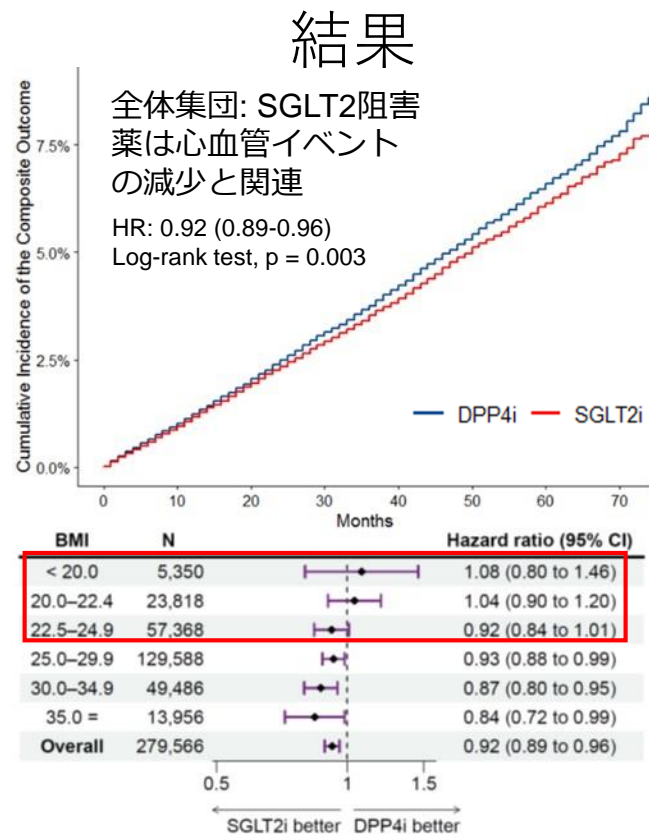
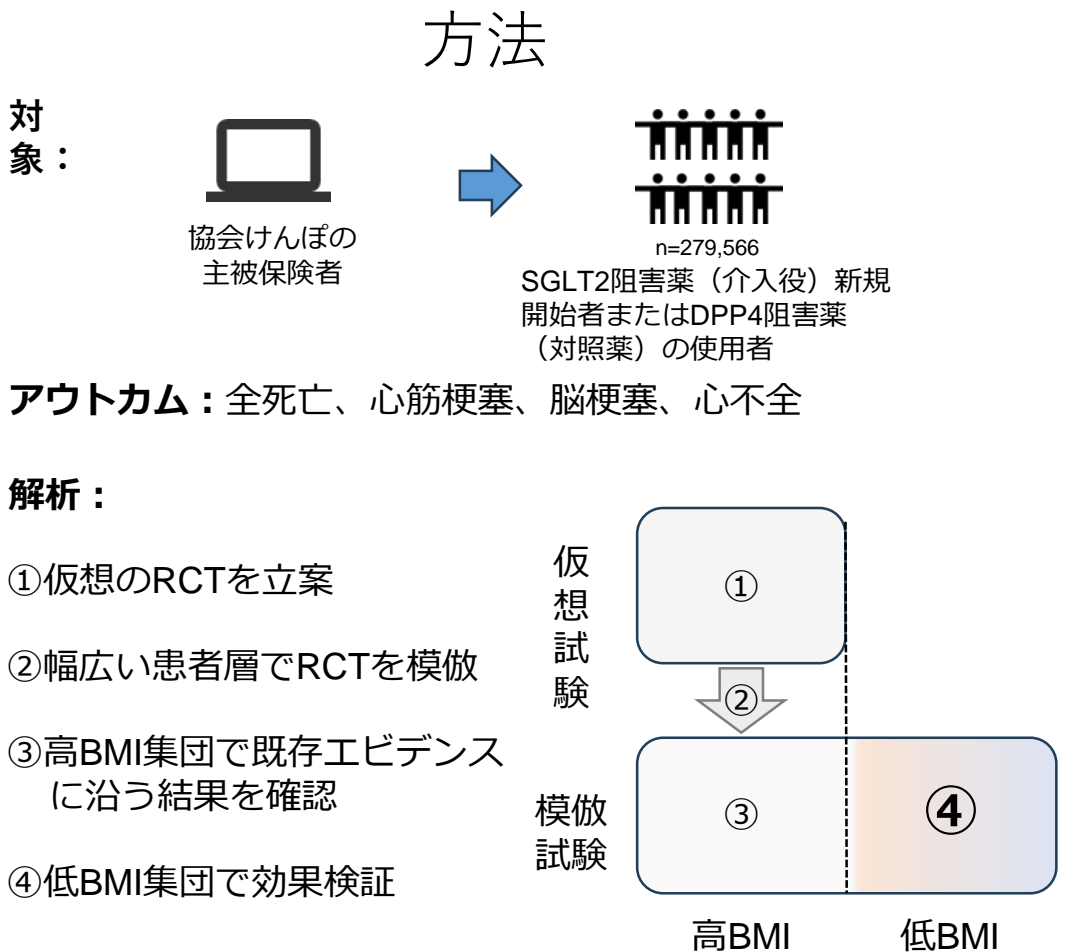
# プロジェクト 2024-④-1

**背景**：近年、新規経口糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は多くの患者に処方されている。これは、既存の糖尿病治療薬の中で、心血管イベント低減効果が実証されている数少ない薬剤のひとつがSGLT2阻害薬だからである。SGLT2阻害薬は旧来の糖尿病治療薬と比較して薬価や副作用面で様々な相違点がある。**SGLT2阻害薬がメンタル面に及ぼす影響**や、過去の欧米でのランダム化比較試験の患者集団と日本の患者層の相違点が治療効果・副作用に与える影響については、十分な検討がなされていない。

**方法**：2015年4月1日から2022年3月31日までの協会けんぽのレセプトデータ・健康診断データを用いて**既存臨床試験を模倣したプロトコルに基づいて、マッチドペアコホート研究を作成した**。このコホートにおいて、新たにSGLT2阻害薬を処方された群と新たに旧来の糖尿病治療薬（DPP4阻害薬）を処方された群のアウトカム（死亡、心筋梗塞、脳梗塞、心不全入院）発生率を比較した。マッチングやモデルでは、年齢、性別、BMI、喫煙歴、心不全入院歴、他の糖尿病治療薬処方歴を調整した。

# プロジェクト 2024-④-1

## BMIの低い糖尿病患者において、SGLT2阻害薬による心血管イベント発症予防効果は認められなかった



**BMI別の解析:** SGLT2阻害薬の心血管イベント抑制効果は正常～低値BMI(< 25.0 kg/m<sup>2</sup>)の群では明らかではなかった。

# プロジェクト 2024-④-2

SGLT2阻害薬による心血管イベント発症予防効果が低い集団は、年齢が高く・腎機能が悪く・BMIが低い傾向を認めた。

## 方法



協会けんぽの主被保険者



仮定のRCTを立案し  
データ上で模倣



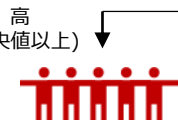
SGLT2阻害薬（介入役）新  
規開始者またはDPP4阻害  
薬（対照薬）の使用者

n =  
274,886



機械学習(因果フォレスト)を  
用い、SGLT2阻害薬の  
高ベネフィット集団を予測

SGLT2阻害薬によ  
る予測治療効果



高  
(中央値以上)

n =  
137,443



低  
(中央値未満)

n =  
137,443

## 結果

SGLT2阻害薬による治療効果が  
高いと予測された患者



↑ BMI, 収縮期血圧

HR: 0.86 (0.82–0.90)

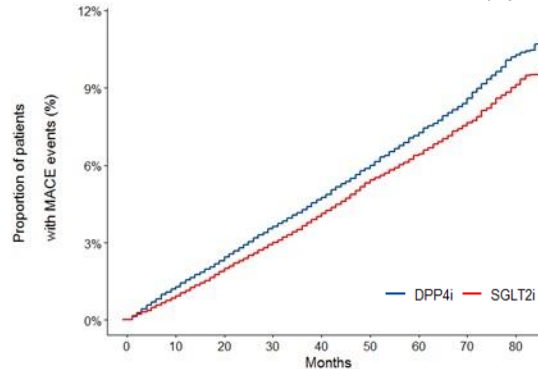
SGLT2阻害薬による治療効果が  
低いと予測された患者



↑ 年齢、腎不全進行度

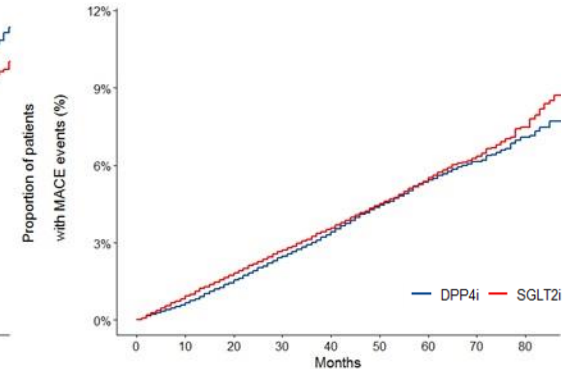
HR: 1.05 (1.00–1.11)

*p-for-interaction < 0.001*



Number at risk

Months	0	10	20	30	40	50	60	70	80
DPP4i	68441	59220	47386	35546	26567	18670	12367	7294	3249
SGLT2i	69001	60316	48236	36586	27415	19333	12993	7744	3438



Number at risk

Months	0	10	20	30	40	50	60	70	80
DPP4i	69002	60014	46986	34668	25093	16666	10036	5310	2032
SGLT2i	68441	59247	46408	34405	24759	16424	9884	5119	1834

# 結果のまとめ

- 配偶者のCVD発症が本人のうつ病発症と関連しており、同様の関連が他疾患でも認められることを明らかにした。(プロジェクト 2024-①)
- 心電図重度異常群が異常なし群と比較して死亡リスクが3倍程度高いことが明らかとなった。(プロジェクト 2024-②)
- 糖尿病診断群では糖尿病未診断群に比べて高い自殺のリスクが認められ、地域剥奪の程度が低い方がその傾向が強く認められた。(プロジェクト 2024-③)
- 新規経口糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬について、既存臨床試験を模倣したコホートを作り、効果の低い集団の特徴を明らかにした。(プロジェクト 2024-④)

社会・環境因子及び臨床情報から、生活習慣病とうつ病の複合的な関わりを明らかにすることができ、双方の視点から被保険者の健康増進に向けた新しいエビデンスを確立・発信する。

# 業績のまとめ

## 論文実績 (3本) \*corresponding author

1. Komura T, Tsugawa Y, Kondo N, Inoue K\* (2024). Depression Onset After a Spouse's Cardiovascular Event: A Nationwide Analysis in Japan. *JAMA Network Open* (IF=13.8)
2. Yagi R, Mori Y, Goto S, Iwami T, Inoue K\* (2024). Association between results of routine ECG screening and CVD events among working-age population. *XX* (IF≈40)
3. Ishimura N, Inoue K\*, Maruyama S, Nakamura S, Kondo N (2024). Income and Development of Impaired Kidney Function: A Retrospective Cohort Study in Japan. *JAMA Health Forum* (IF=11.5) 第1期中村班成果

## 投稿中 (4本)

1. Association of Cardiovascular Events with Spouse's Subsequent Dementia: A Nationwide Study in Japan
2. Estimating Heterogeneous Effects of Spousal Cardiovascular Event on Depression: An Application of Bayesian Causal Forest to Target Trial Emulation.
3. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Events Among Patients with Type 2 Diabetes and Low-to-Normal BMI
4. Diabetes and Suicide: A Nationwide Cohort Study among the Japanese Working-age Population

## 投稿準備中 (4本)

1. Depression Risk Associated with Spouses' Diabetes Mediated through Subsequent Cardiovascular Disease
2. Congenital Heart Disease and Parents' Depression in Japan
3. Heterogeneous association between diabetes and death by suicide according to neighborhood deprivation: A nationwide cohort study in Japan
4. Heterogeneous Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Events among People with Type 2 Diabetes: An Application of Machine Learning to Target Trial Emulation



# Acknowledgment



## 令和3年度「外部有識者を活用した委託研究」

メンタル疾患・生活習慣病の発症リスク削減、医療費適正化に向けた機械学習予測モデルの構築と因果推論

### 研究代表者

京都大学大学院医学研究科 井上 浩輔 助教

- 科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 さきがけ
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手研究
- 京都大学 白眉センター
- 京都大学 L-Insightプログラム



*K. Inoue*



*Y. Tsugawa*



*N. Kondo*



*T. Komura*



*N. Ishimura*



*Y. Mori*



*R. Yagi*



*Y. Komura*