

2025年5月27日
第11回 協会けんぽ調査研究フォーラム

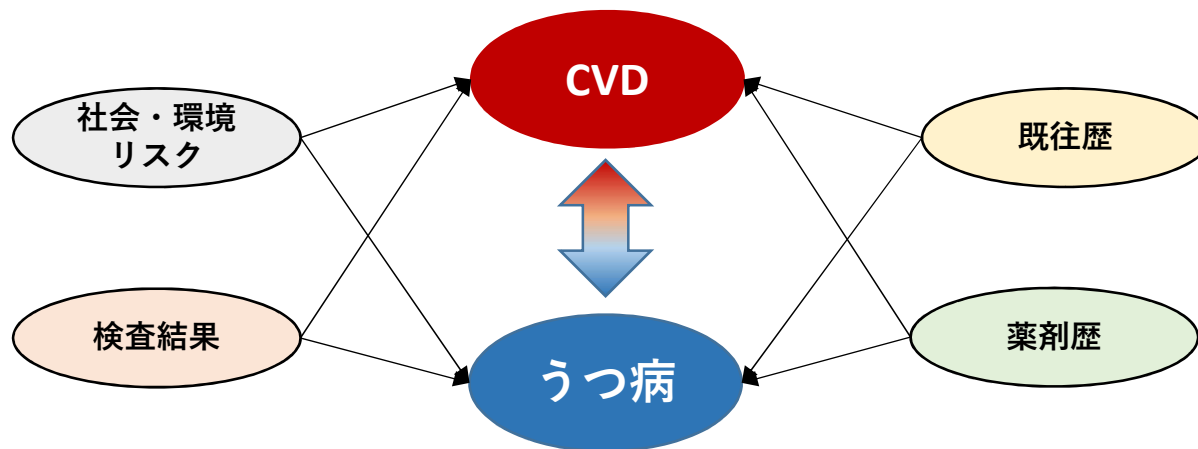
メンタル疾患・生活習慣病の発症リスク削減、 医療費適正化に向けた機械学習予測モデル の構築と因果推論

研究代表者：井上浩輔

京都大学 白眉センター・大学院医学研究科

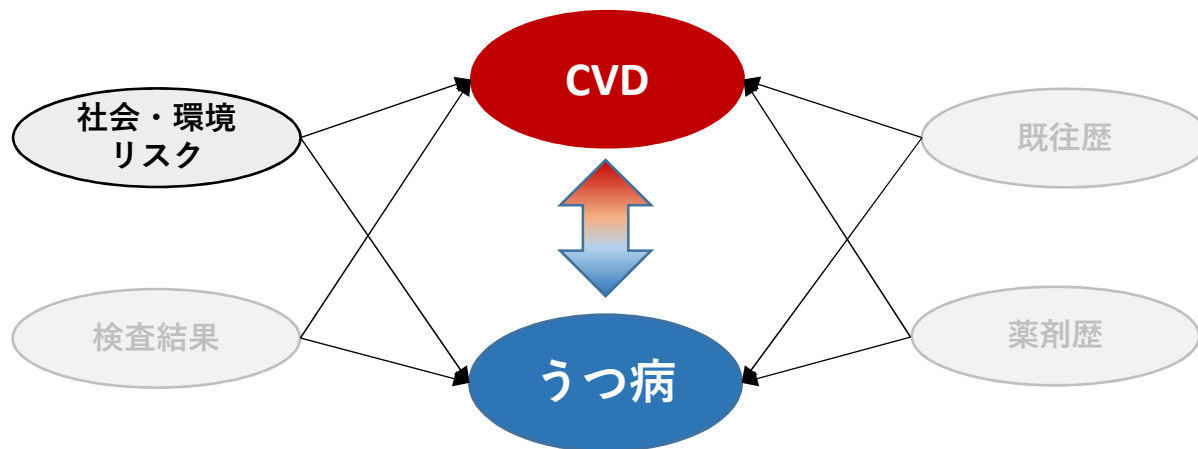
Overview

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 2025-①

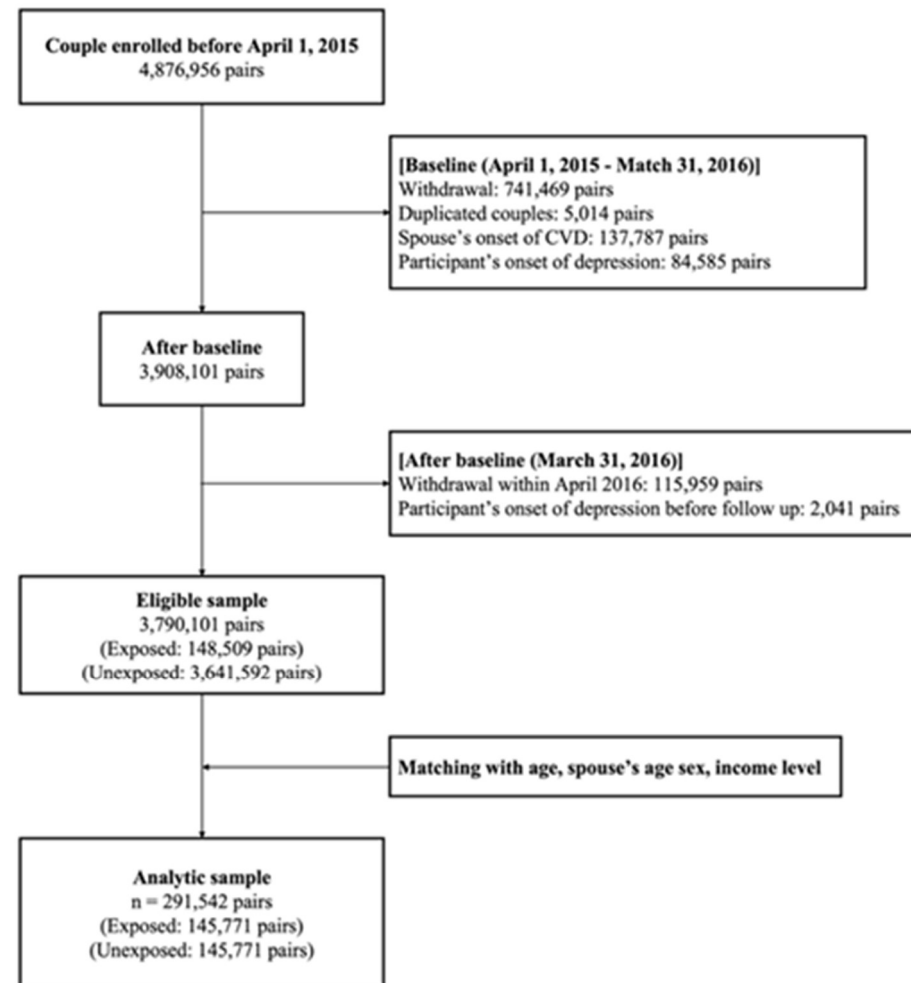
生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く



プロジェクト 2025-①-1

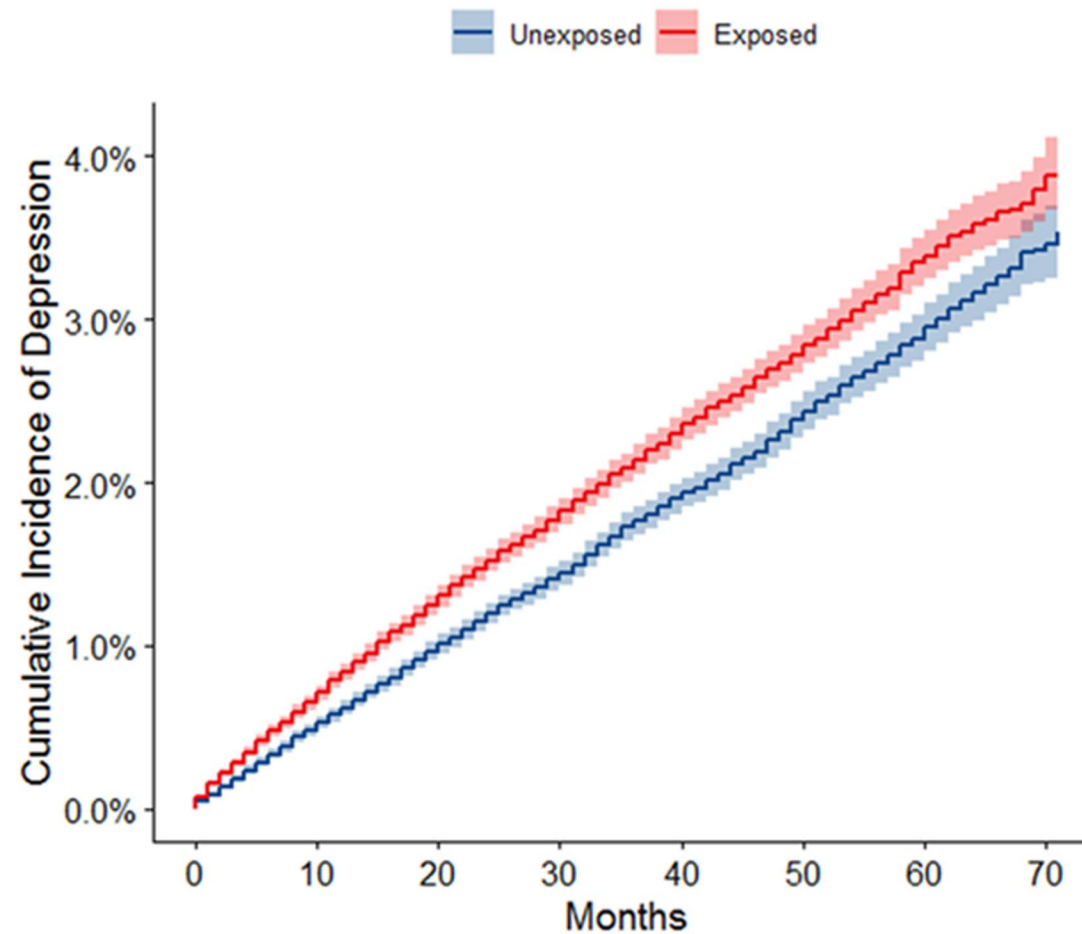
背景：日本におけるうつ病の発症者数は増加傾向にあり、健康および労働の生産性に大きな影響を与えているため、その危険因子を明らかにすることは喫緊の課題である。既存研究で心血管疾患（CVD）とうつ病に関連があることは多く報告されている一方で、配偶者のCVDがパートナーのメンタルヘルスへ与える影響に関するエビデンスは限られている。

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 2025-①-1

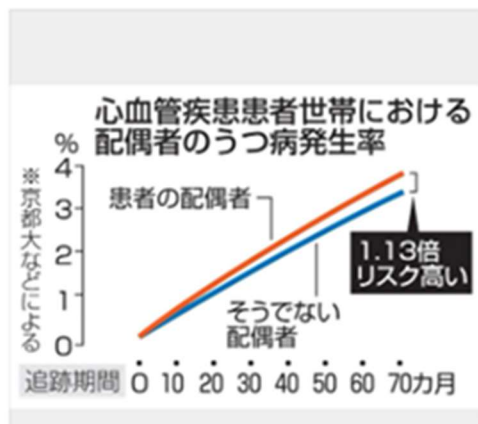
配偶者のCVD発症が本人のうつ病発症と関連していた
(調整ハザード比, 1.19 [95% CI, 1.12 to 1.25])



医療費（3年後）の明らかな増加は認められなかった：+5,971.3円 [-4,964.9 to 16,907.4]

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都大大学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



✉ f X B! ... list 0



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。

プロジェクト 2025-①-2

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：

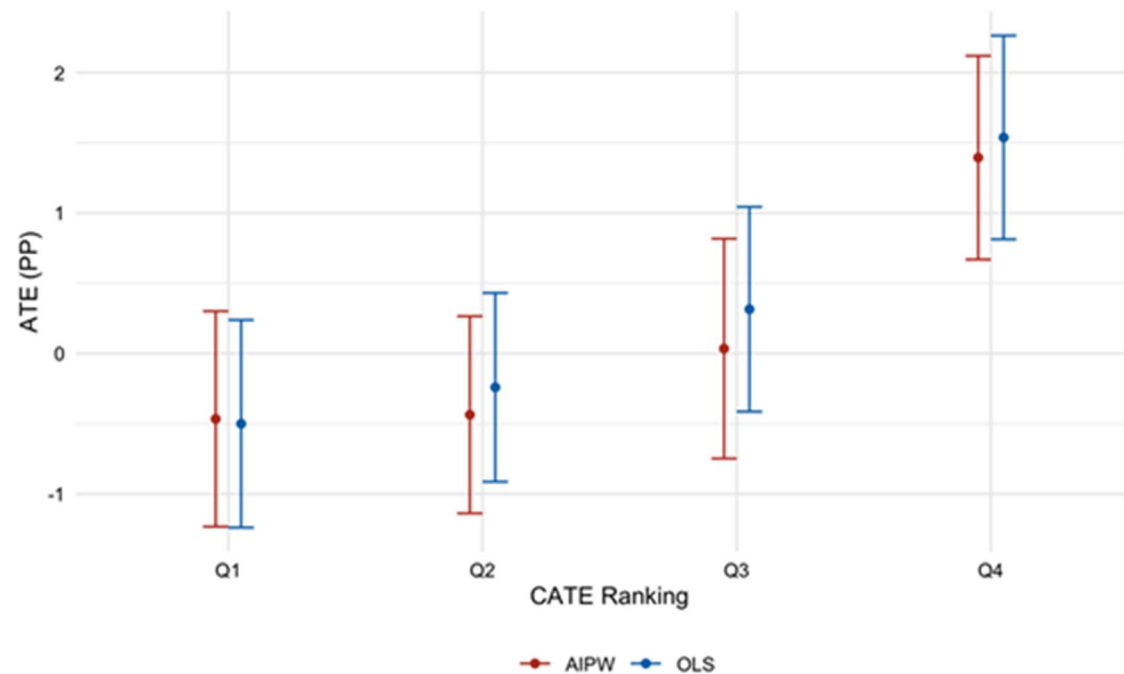
- 配偶者のCVD発症による本人のうつ病リスクは本人・配偶者の様々な属性によって変化するか？

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 2025-①-2

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



CATEが最も低いと推定された集団では3年後医療費の変化は見られなかった（-15,365.0円 [-53,244.3 to 22,514.3]）。一方で、CATEが高いと推定された集団では医療費の上昇が認められた（+52,327.7円 [-14,505.2 to 90,150.1]）。

プロジェクト 2025-①-3

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：

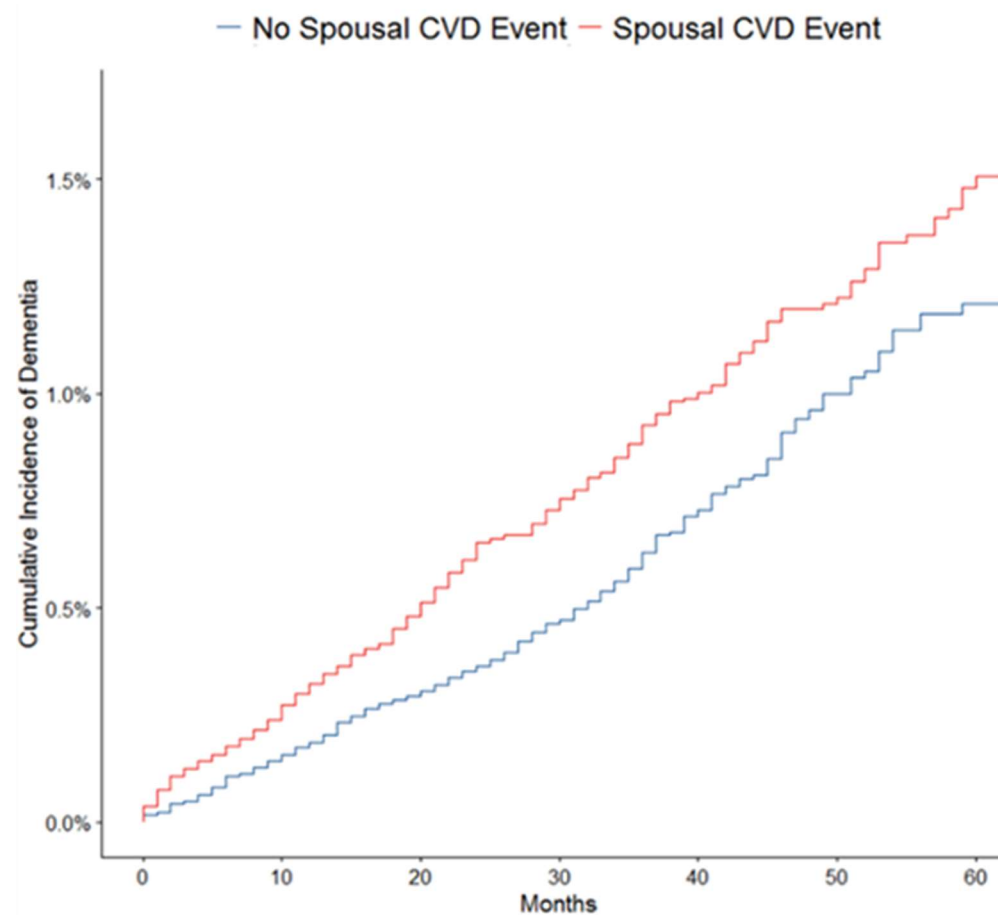
- 配偶者のCVD発症によって本人の認知症リスクは増加するか？

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 2025-①-5

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]**)



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：

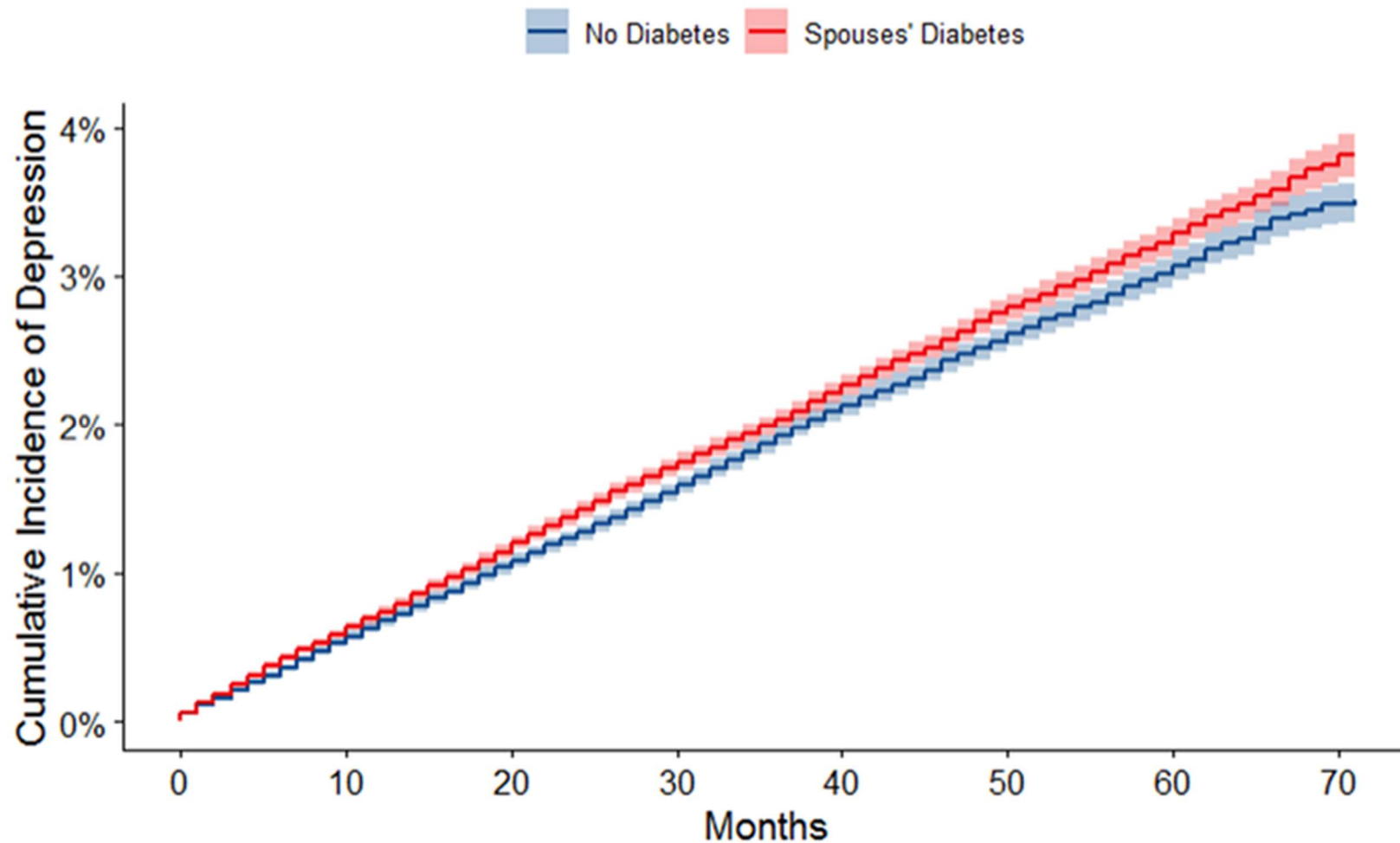
- 配偶者のその後のCVD発症が本人のうつ病リスクをどの程度媒介しているか？

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 2025-①-4

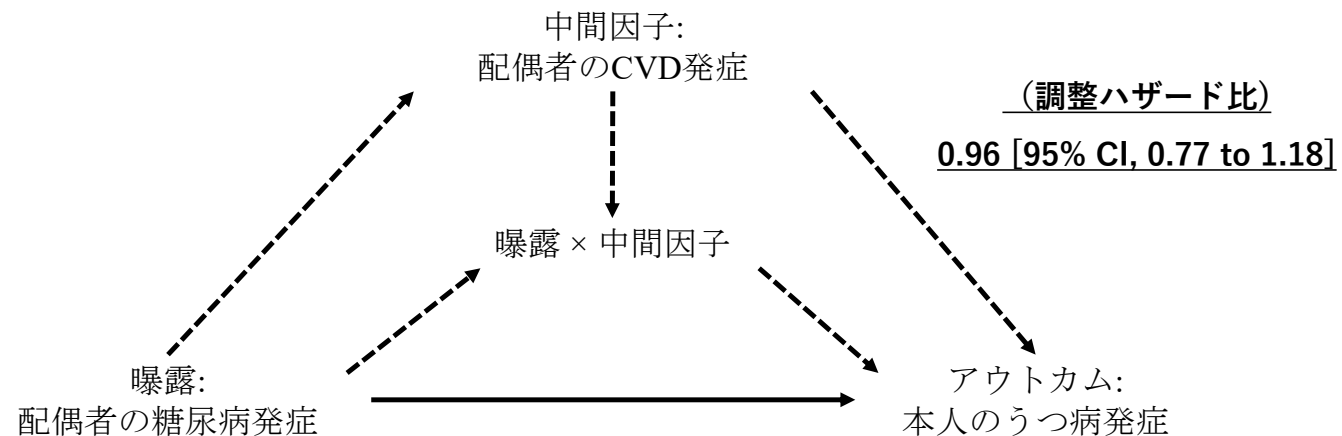
配偶者の糖尿病発症が本人のうつ病発症と関連していた
(調整ハザード比, 1.08 [95% CI, 1.04 to 1.12])



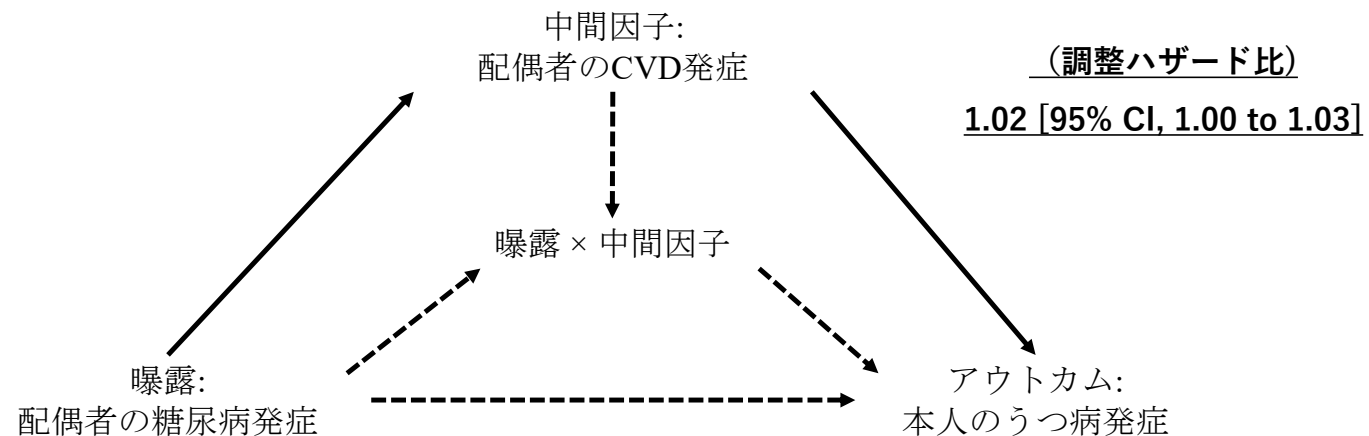
プロジェクト 2025-①-4

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22.4%を媒介していた**。

Controlled Direct Effect (CDE)



Pure Indirect Effect (PIE)



プロジェクト 2025-①-5

新生児のCHD発症は 本人のうつ病リスクへ影響するか？

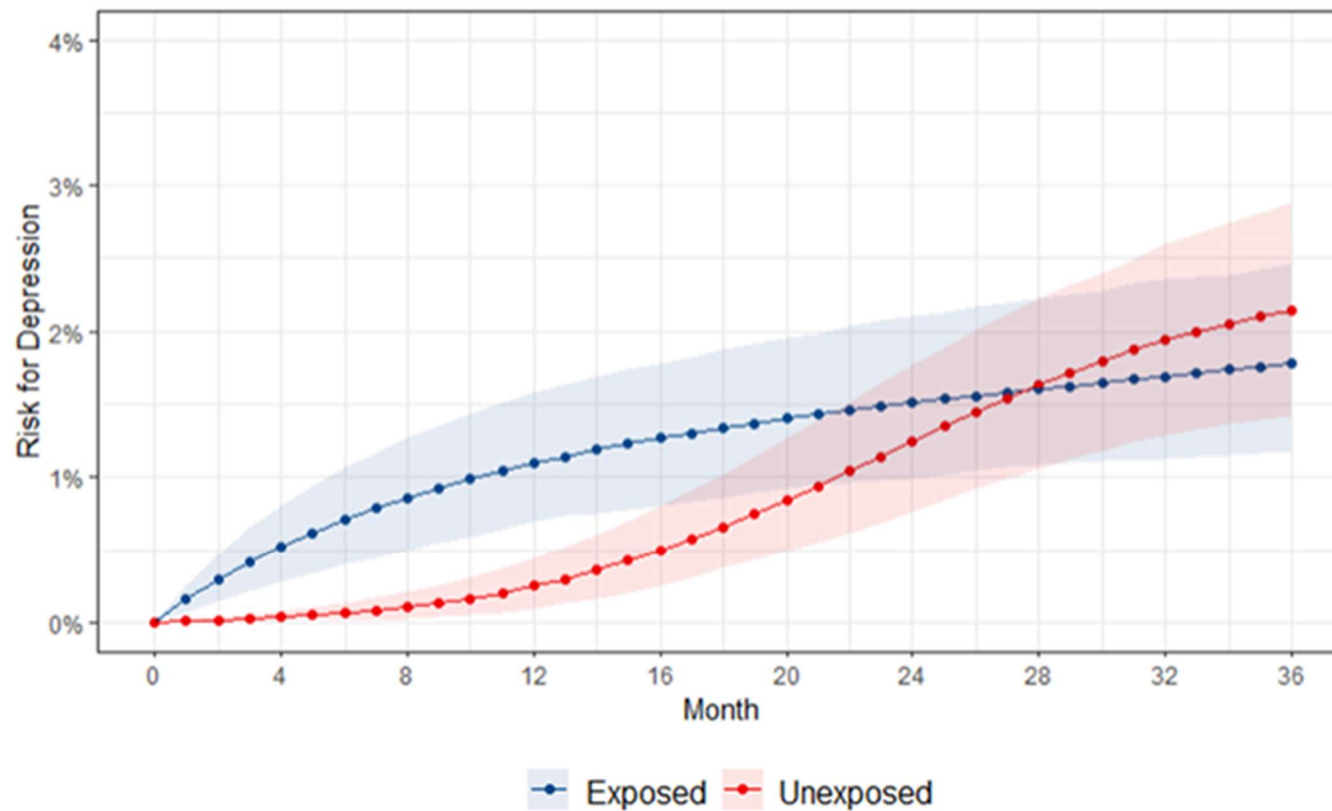
検証方法：

- 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 2025-①-5

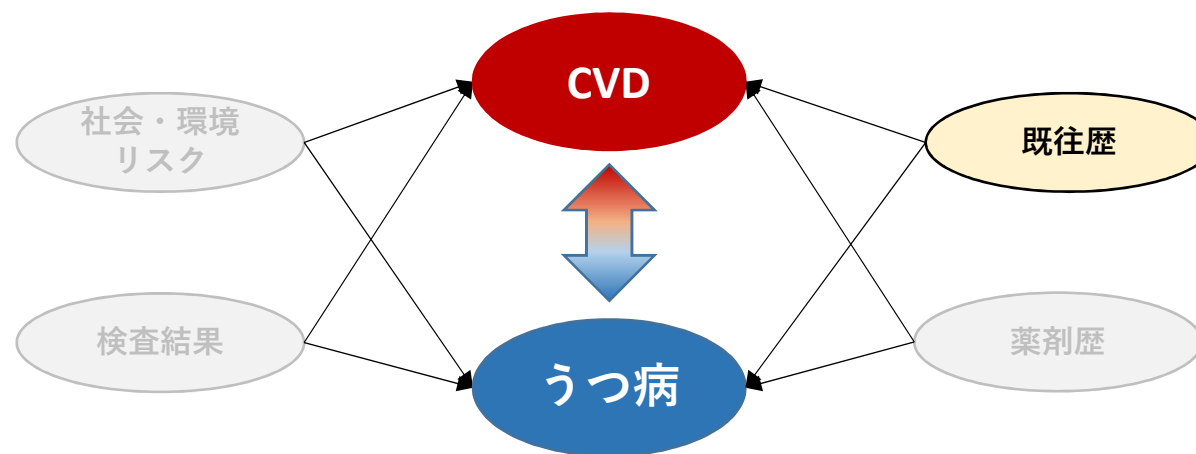
新生児のCHD発症が、特に生後1年までの間において、本人のうつ病発症と関連していた。

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]



プロジェクト 2025-②

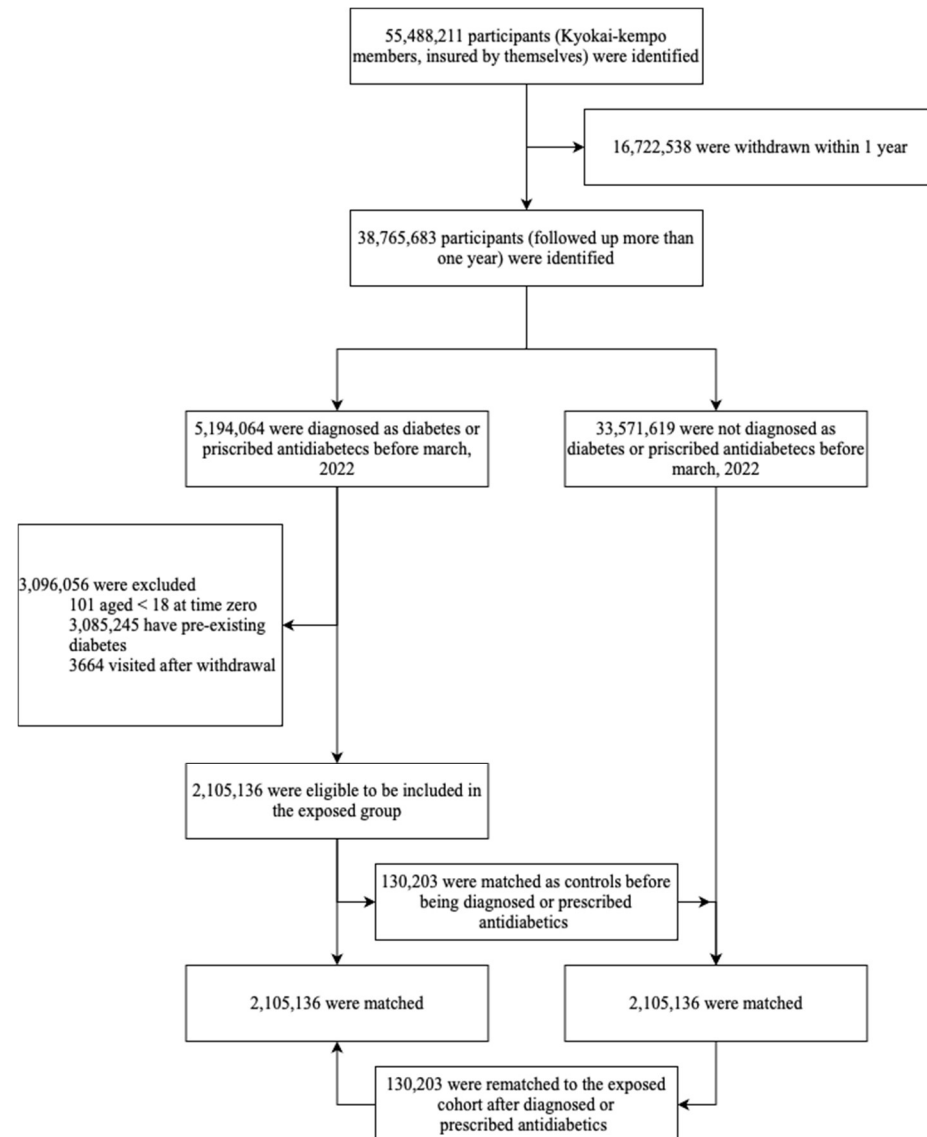
生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く



プロジェクト 2025-②-1

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。



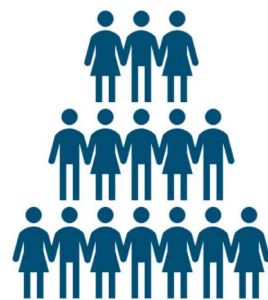
プロジェクト 2025-②-1

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



新規に糖尿病¹と
診断された方

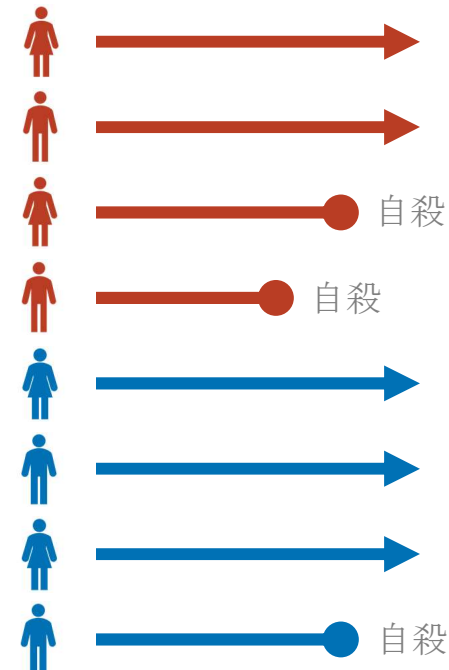


年齢と性別で
1:1 マッチング



糖尿病と診断され
ていない方

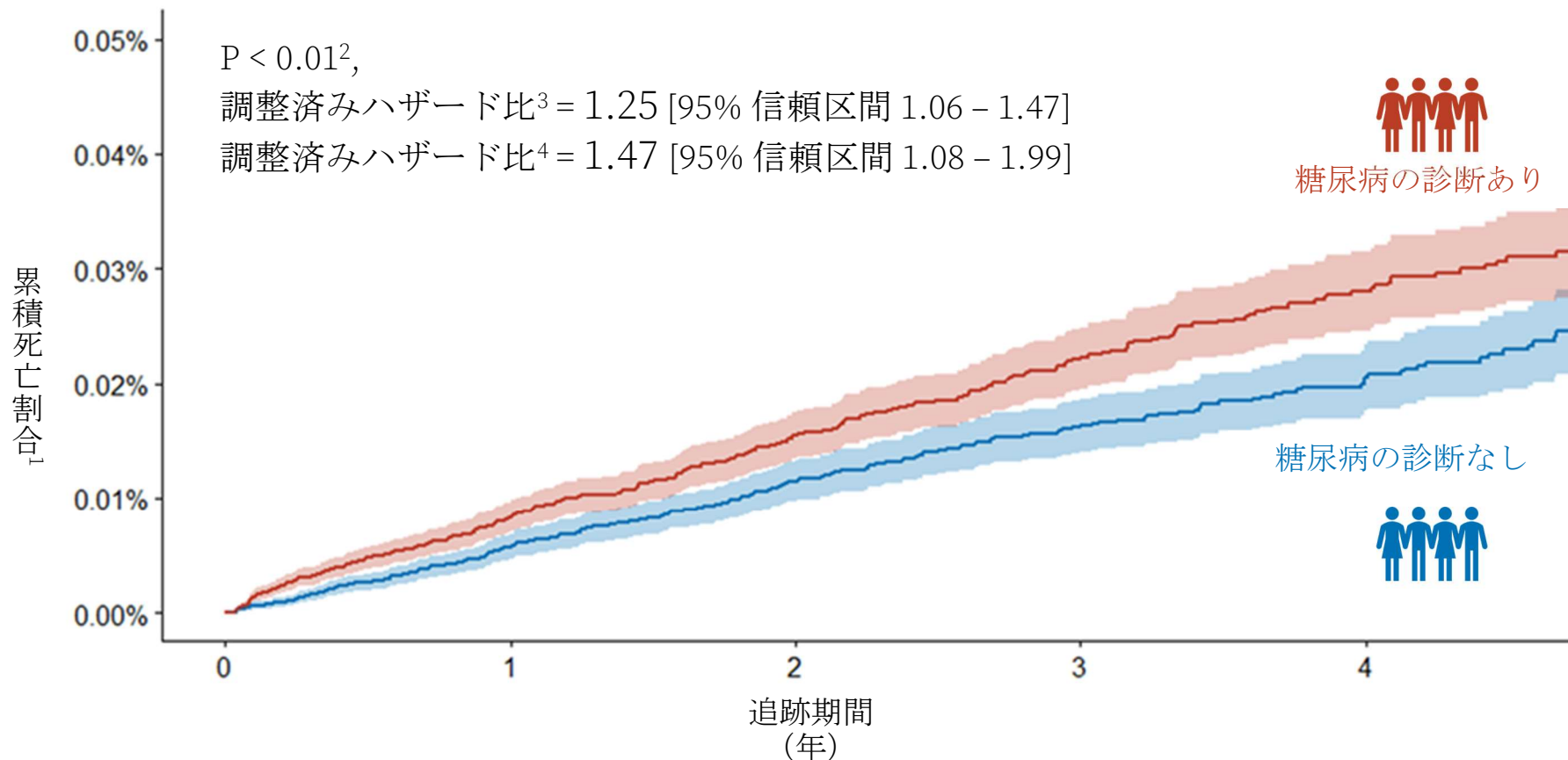
自殺による死亡数を比較²



¹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。²Kaplan-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 2025-②-1

結果 | 糖尿病の診断は自殺リスクの増加と関連していた



¹Kaplan-Meier 推定量を用いて算出した。 ²log-rank testを用いて算出した。 ³Cox 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。 ⁴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 2025-②-2

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

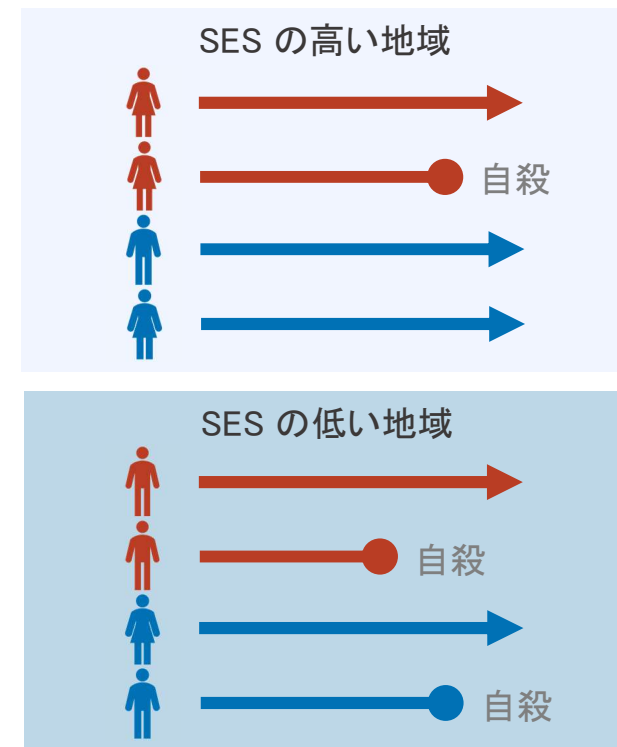
Eur J Public Health. 2014 Feb;24(1):45-9.

- 市区町村レベルで算出

- 四分位に分割



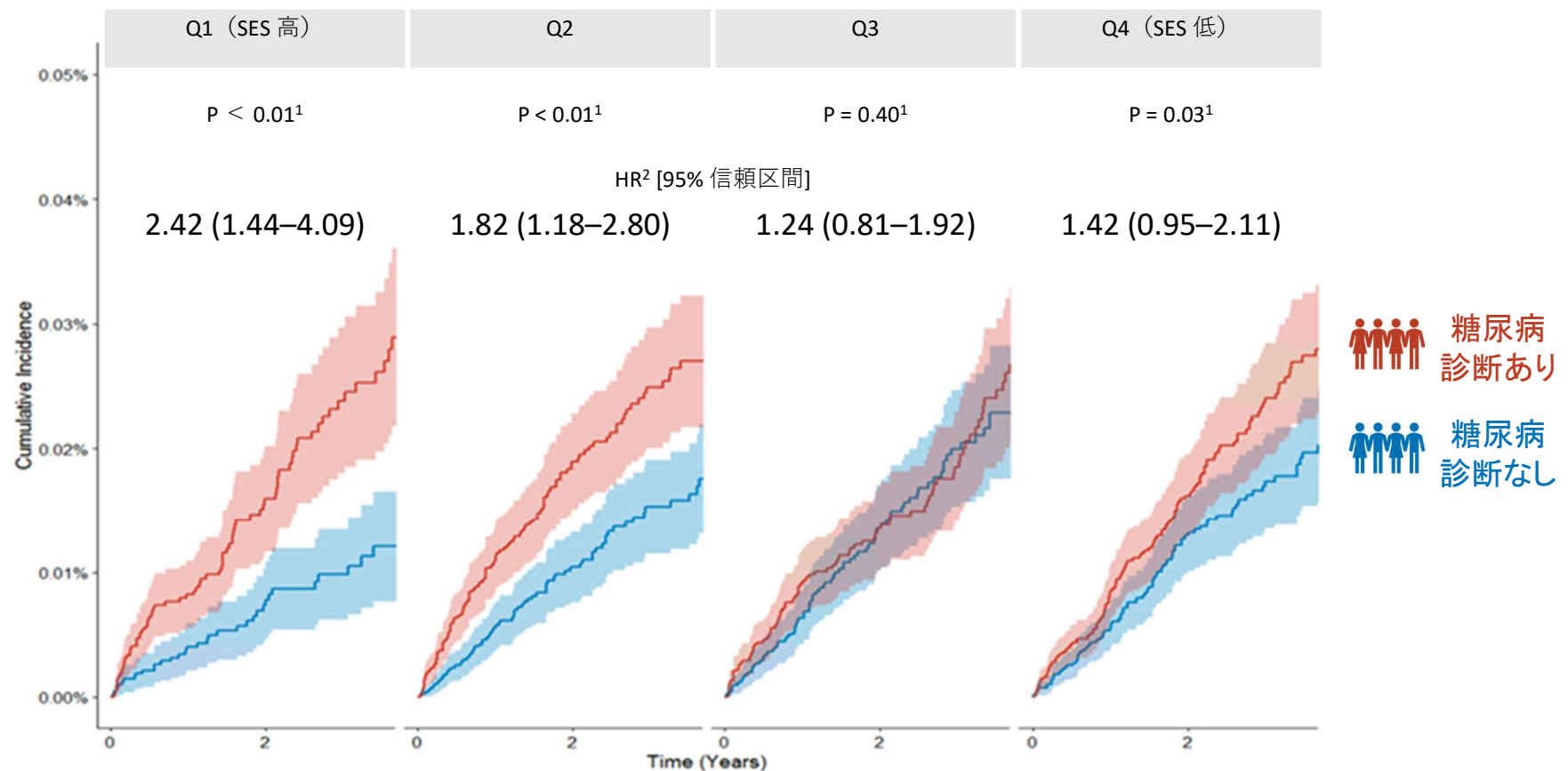
地域の SES 水準ごとに検討¹



¹Kaplan-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 2025-②-2

結果 | SES が高い地域で、糖尿病と自殺との関連が強かった



¹Log-rank test。 ²Cox 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 2025-②-2

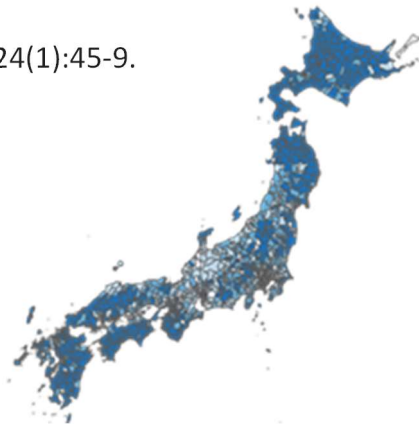
研究目的 | 地域のSESと糖尿病・自殺の関連が個人のSESによって異なるか検討すること。

地域・個人の SES の推定

地域のSES

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

- 地理的剥奪指標を使用
- 中央値で2群に分割

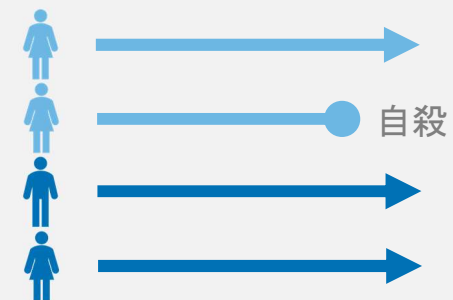


個人のSES

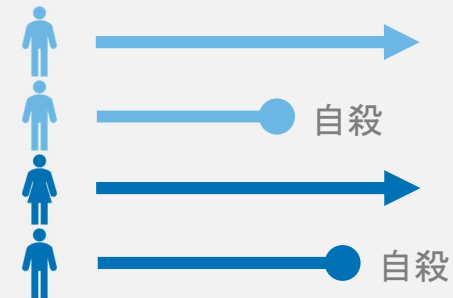
- 被扶養者数で調整した、等価所得で測定
- 中央値で2群に分割

個人の SES 水準ごとに検討¹

個人のSES の高い群



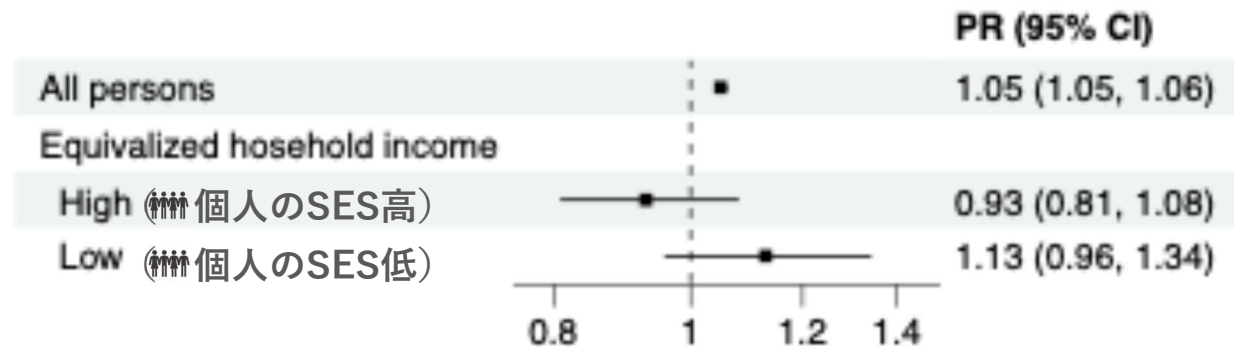
個人のSES の低い群



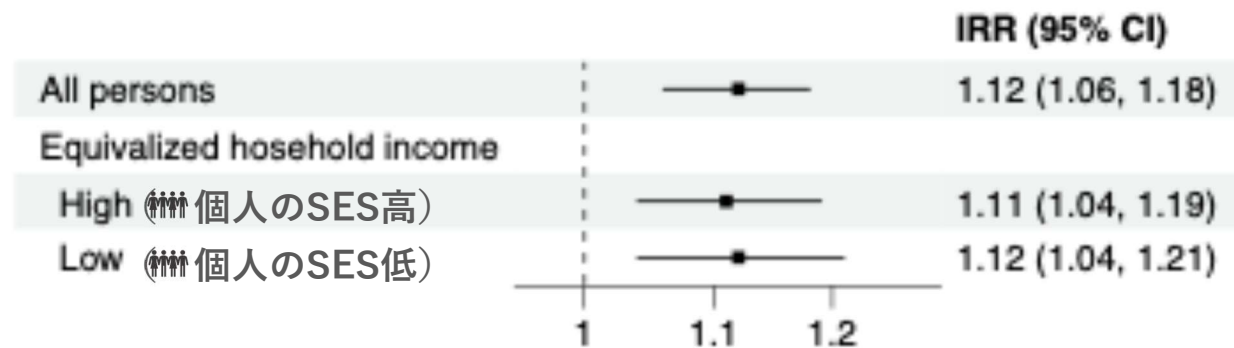
¹主要な交絡を調整したうえで地域の社会経済状況による糖尿病の有病率比（prevalence ratio, PR）、および、地域の社会経済状況による自殺率比（incidence rate ratio, IRR）を推定した。

プロジェクト 2025-②-3

地域のSESによる**糖尿病有病率比（PR）**と個人のSESによる異質性 |
個人のSESの低い集団において、地域のSESの低さが糖尿病の有病率と関連



地域のSESによる**自殺率比（IRR）**と個人のSESによる異質性 |
個人のSESによらず、地域のSESの低さが自殺リスクの上昇と関連

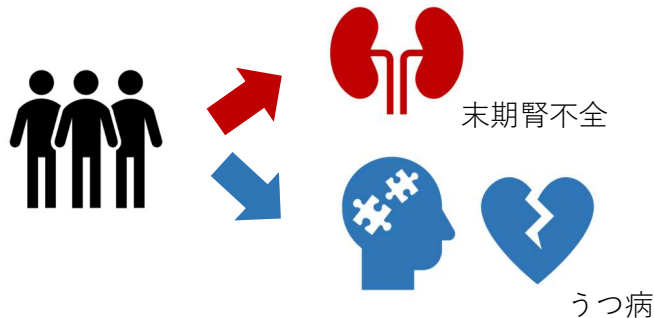


プロジェクト 2025-②-4

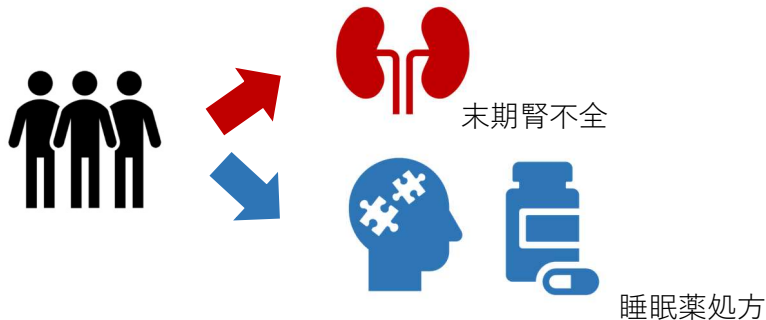
研究目的 | 透析導入とうつ病・睡眠障害の関連を検討すること

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

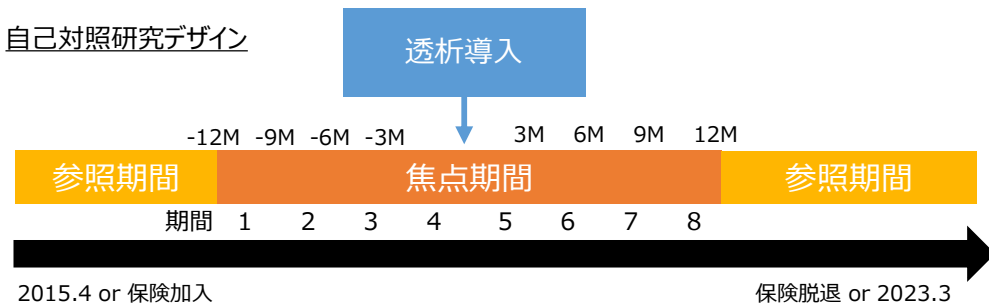


日本疫学会学術総会 2025 最優秀演題賞

解析方法

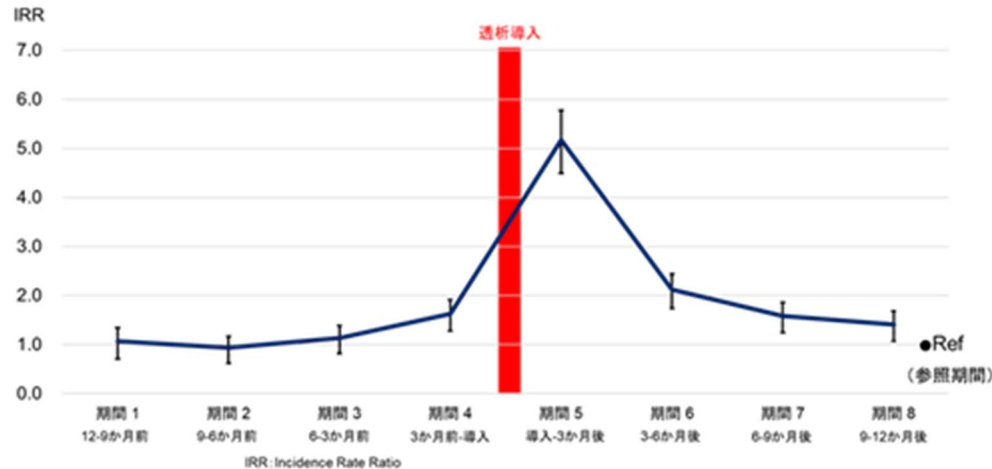
自己対照研究デザインを用いて
透析導入前後の期間とそれ以外に分け、
うつ病発症・睡眠薬処方リスクを比較する
性別、年齢、所得による異質性を検討する

自己対照研究デザイン

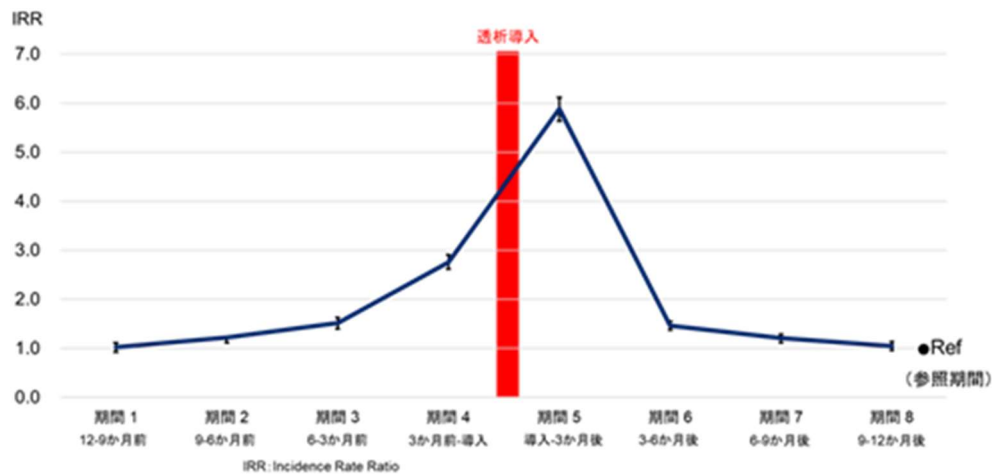


プロジェクト 2025-②-4

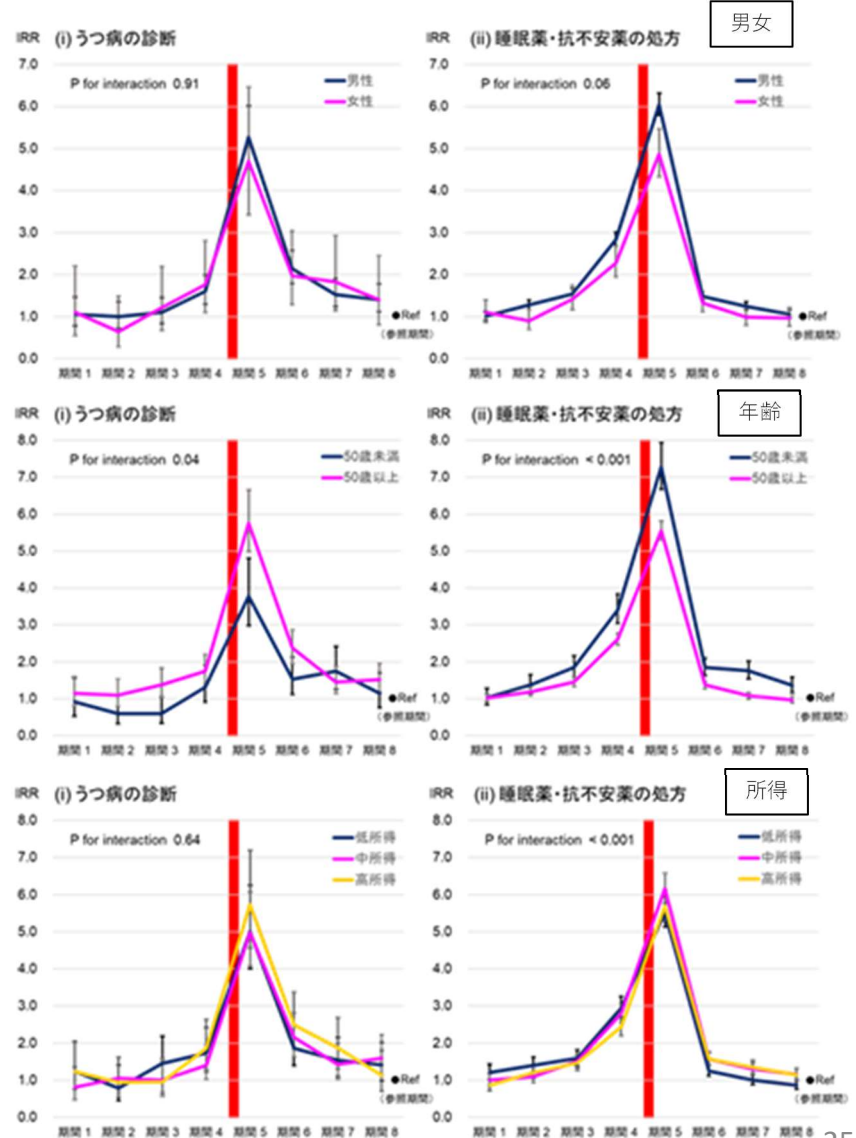
うつ病の診断は透析導入直後が最も多い



睡眠・抗不安薬処方も同様だが、導入前よりリスク上昇

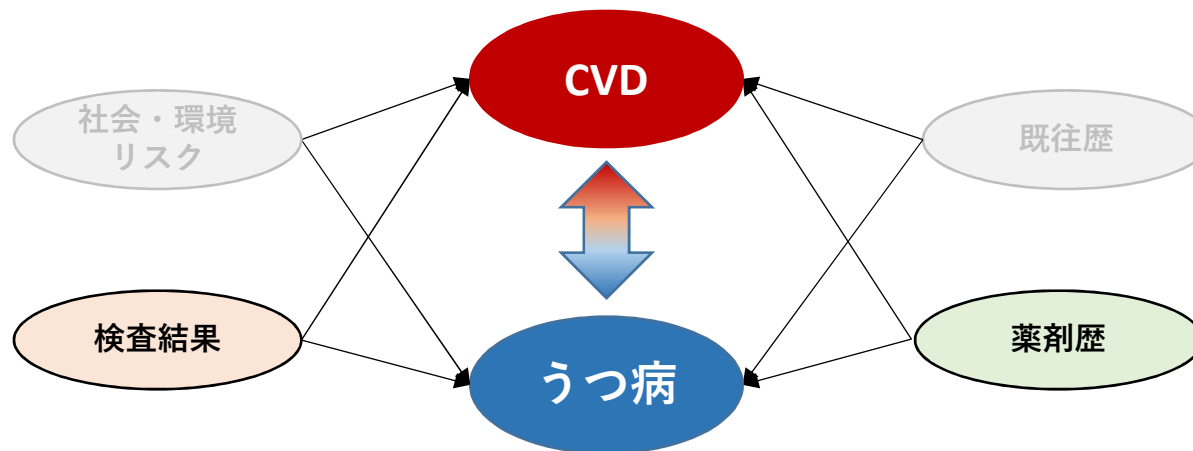


性別、年齢、所得によらず透析導入直後がピーク



プロジェクト 2025-③

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 2025-③-1

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。

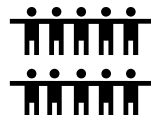
方法：2015年4月1日から2022年3月31日までの協会けんぽのレセプトデータ・健康診断データを用いて既存臨床試験を模倣したプロトコルに基づいて、マッチドペアコホート研究を作成した。このコホートにおいて、新たにSGLT2阻害薬を処方された群と新たに旧来の糖尿病治療薬（DPP4阻害薬）を処方された群のアウトカム（死亡、心筋梗塞、脳梗塞、心不全入院）発生率を比較した。マッチングやモデルでは、年齢、性別、BMI、喫煙歴、心不全入院歴、他の糖尿病治療薬処方歴を調整した。

プロジェクト 2025-③-1

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

方法

対象：



n=279,566

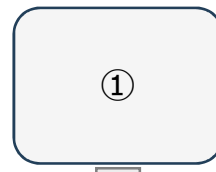
SGLT2阻害薬（介入群）新規
開始者またはDPP4阻害薬
（対照群）の使用者

アウトカム：全死亡、心筋梗塞、脳梗塞、心不全

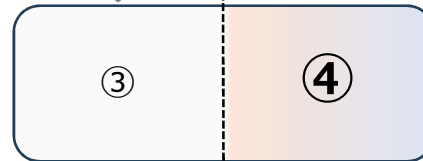
解析：

- ① 仮想のRCTを立案
- ② 幅広い患者層でRCTを模倣
- ③ 高BMI集団で既存エビデンスに沿う結果を確認
- ④ 低BMI集団で効果検証

仮
想
試
験



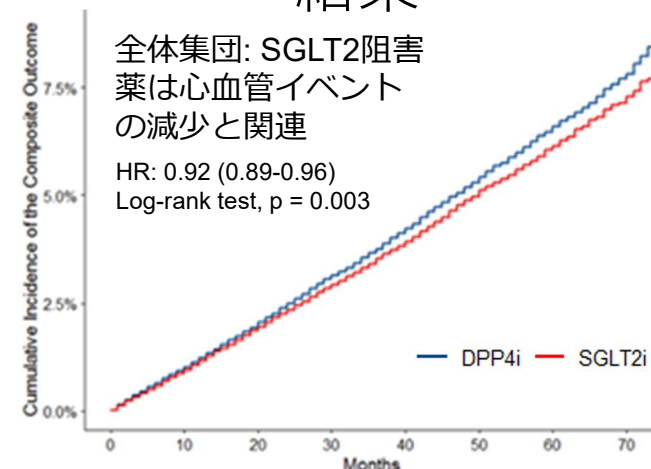
模
倣
試
験



高BMI

低BMI

結果



BMI	N	Hazard ratio (95% CI)
< 20.0	5,350	1.08 (0.80 to 1.46)
20.0-22.4	23,818	1.04 (0.90 to 1.20)
22.5-24.9	57,388	0.92 (0.84 to 1.01)
25.0-29.9	129,588	0.93 (0.88 to 0.99)
30.0-34.9	49,486	0.87 (0.80 to 0.95)
35.0 =	13,956	0.84 (0.72 to 0.99)
Overall	279,566	0.92 (0.89 to 0.96)

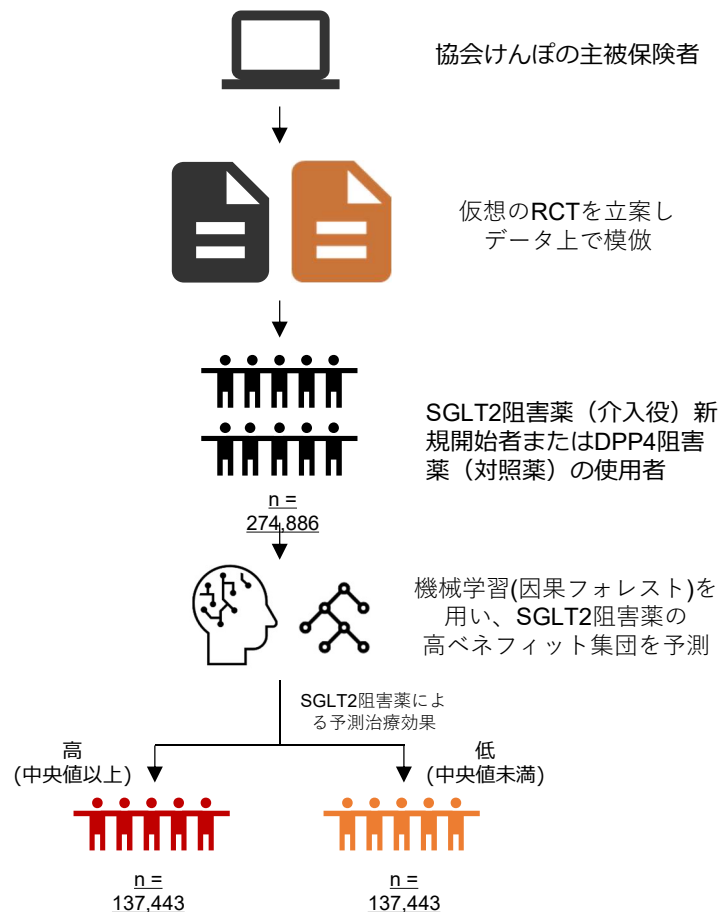
0.5 1 1.5
← SGLT2i better DPP4i better

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/m²)の群では明らかではなかった。

プロジェクト 2025-③-2

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

方法



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)

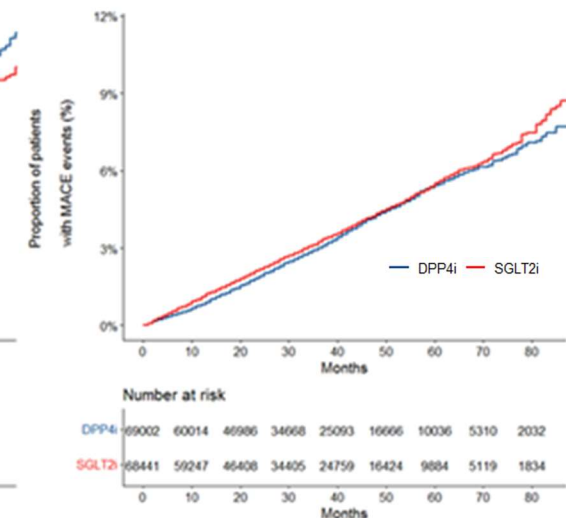
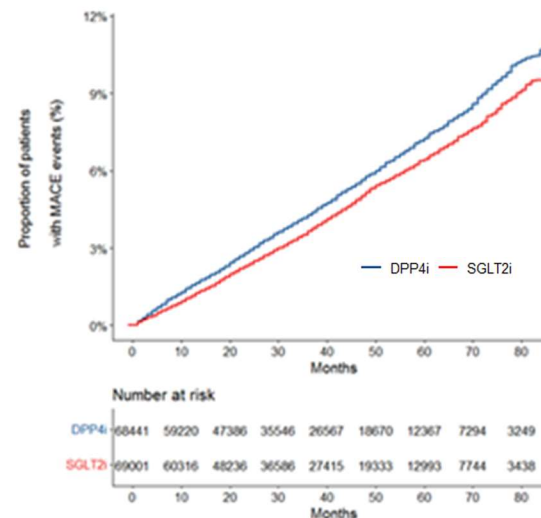
SGLT2阻害薬による治療効果が低いと予測された患者



↑ 年齢、腎不全進行度

HR: 1.05 (1.00–1.11)

$p\text{-for-interaction} < 0.001$



プロジェクト 2025-③-3

背景：2024年に従来の心血管リスク評価を発展させたPREVENTリスクモデルが米国から発表され、その国際的な有用性について議論・検証されている。しかし、本モデルがどの程度日本人に当てはまるか、モデルから予測されたリスクが長期的な医療費とどのように関連しているか、エビデンスがない。そのため、本研究では、全国健康保険協会のデータを用いて、PREVENTリスクスコアの妥当性及び医療費との関連を検討した。

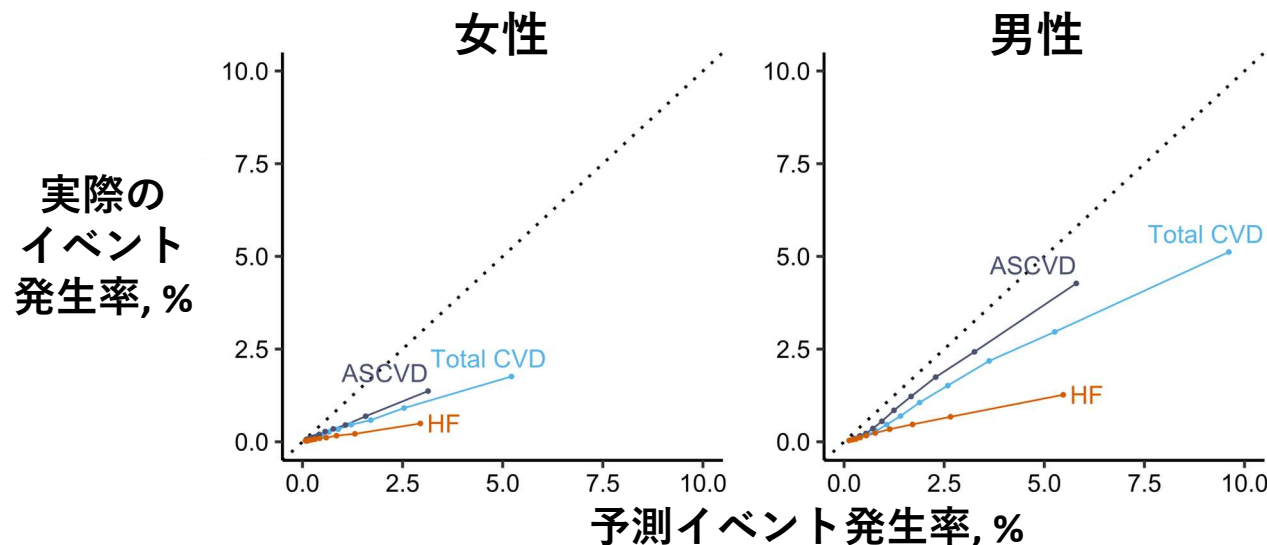
方法：

- 対象：2016, 2017年度 of 特定健診を受診した者
- PREVENTリスクスコアを各個人に計算した。
- 健診受診時点で加入期間1年未満の者、心血管病既往者は除外した。
- 処方薬情報は健診から過去1年分の保険請求情報を用いた。
- 判別能はHarrell's C統計量で、較正能は予測リスクの10分位における予測リスクと実際に観察されたイベント発生率の比較により評価した。
- 予測リスクと翌年度・3年後の年間医療費との関連を線形回帰モデルを用いて検討した。

プロジェクト 2025-③-3

PREVENTリスクモデルは日本人では心血管病リスクを過大評価する傾向が示唆された。ただし予測リスクと観察イベント数は比例し、かつ将来の医療費とも強い相関が示された。

- C統計量 PREVENT, 0.790 (95%CI, 0.788–0.791)
※参考：AHA-ACC ASCVDリスクモデル, 0.759 (95%CI, 0.757–0.760)
- 5年フォローでのcalibration slope = 0.58 (95%CI: 0.56–0.60) (下図)
- 予測5年心血管病リスクが1%上昇するごとの年間医療費増加額：
 - 翌年度：平均41,715円(95%信頼区間: 41,529円-41,901円; P値<0.001)
 - 3年後：平均50,903円(95%信頼区間: 50,647円-51,158円; P値<0.001)

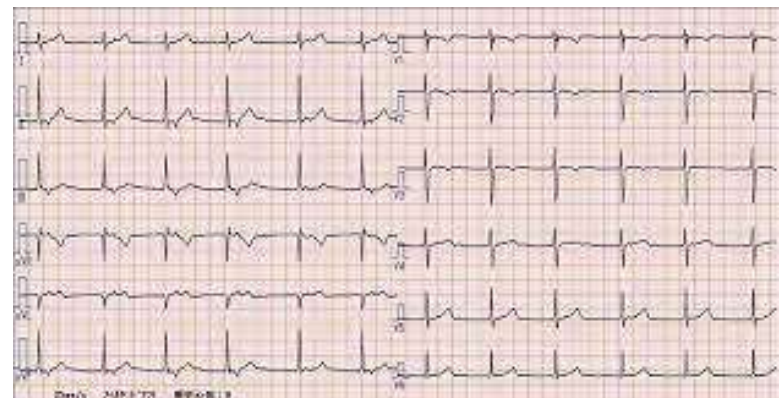


プロジェクト 2025-③-4

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。

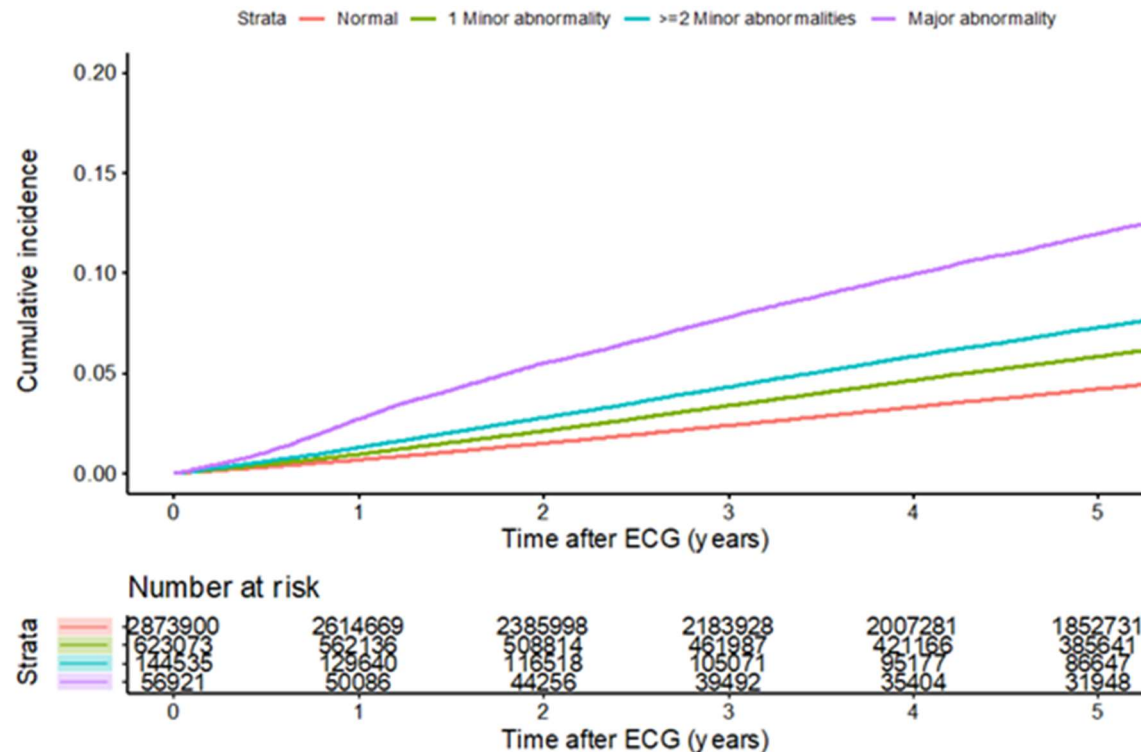
⇒心電図検査が新たな心疾患の診断や将来の死亡・心疾患リスク層別化・うつ病発症に寄与するかを検討した。

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 2025-③-4

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（二つ以上）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]）。



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。また脆弱な集団は3年後の医療費が増大する傾向を認めた。(プロジェクト 2024-①)
- 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 2025-②)
- 透析導入後にうつ病の発症頻度が増加することが明らかになった。(プロジェクト 2025-②)
- 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 2025-③)
- 国際的な心血管リスクモデル (PREVENT) が、心血管病の発症リスク削減・医療費適正化に有用である可能性が示された。(プロジェクト 2025-③)
- 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 2025-③)

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発信した。

業績のまとめ

論文実績 (7本)

1. Yagi R, et al. Association between results of routine ECG screening and CVD events among working-age population. *JAMA Internal Medicine*
2. Komura T, et al. Association of Cardiovascular Events with Spouse's Subsequent Dementia: A Nationwide Study in Japan . *JAMA Neurology*
3. Komura T, et al. Depression Onset After a Spouse's Cardiovascular Event: A Nationwide Analysis in Japan. *JAMA Network Open*
4. Komura T, et al. Depression Risk Associated with Spouses' Diabetes Mediated through Subsequent Cardiovascular Disease. *American Journal of Epidemiology*
5. Komura T, et al. Congenital heart defects in the newborn infant and subsequent depression in parents: A nationwide cohort study. *Annals of Epidemiology*
6. Mori Y, et al. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Events Among Patients with Type 2 Diabetes and Low-to-Normal BMI. *Cardiovascular Diabetology*
7. Komura Y, et al. Diabetes and Suicide: A Nationwide Cohort Study among the Japanese Working-age Population. *JECH*

投稿中または投稿準備中 (6本)

1. Estimating Heterogeneous Effects of Spousal Cardiovascular Event on Depression: An Application of Bayesian Causal Forest to Target Trial Emulation.
2. Heterogeneous association between diabetes and death by suicide according to neighborhood deprivation: A nationwide cohort study in Japan
3. 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
4. Death by suicide according to neighborhood deprivation
5. Mental health outcomes following the initiation of dialysis
6. Validation of PREVENT risk score in East Asia

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 基盤B
- 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



T. Komura



Y. Komura



N. Ishimura



Y. Mori



R. Yagi