

2023年6月6日

第9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

A. 予測モデル構築

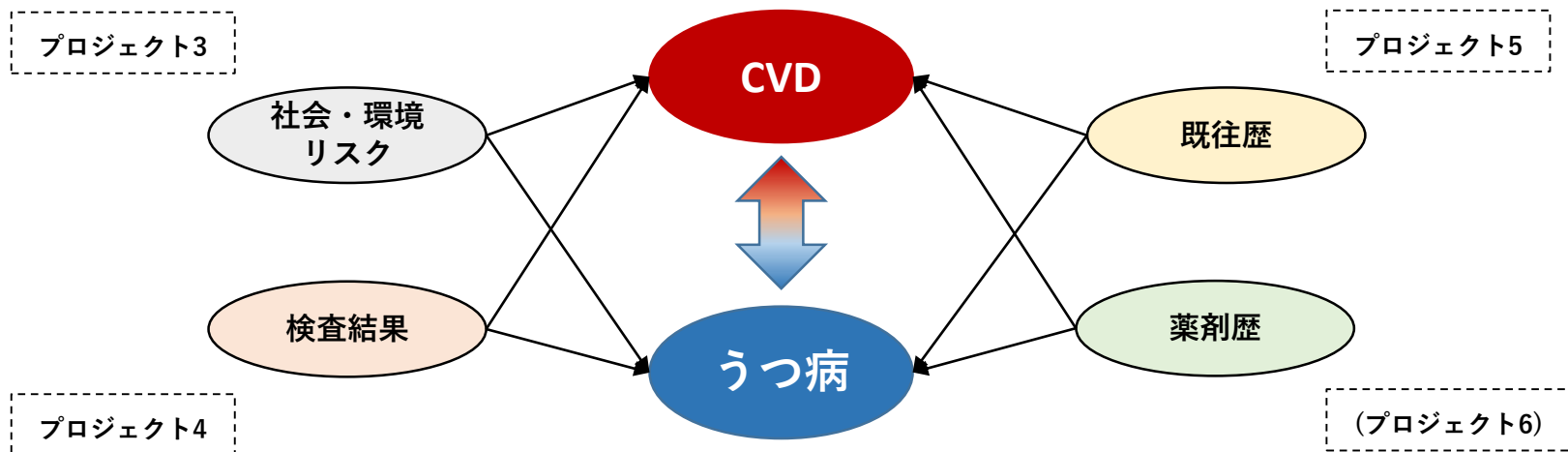
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

B. 因果関係の検討



A. 予測モデル構築

生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く

A. 予測モデル構築

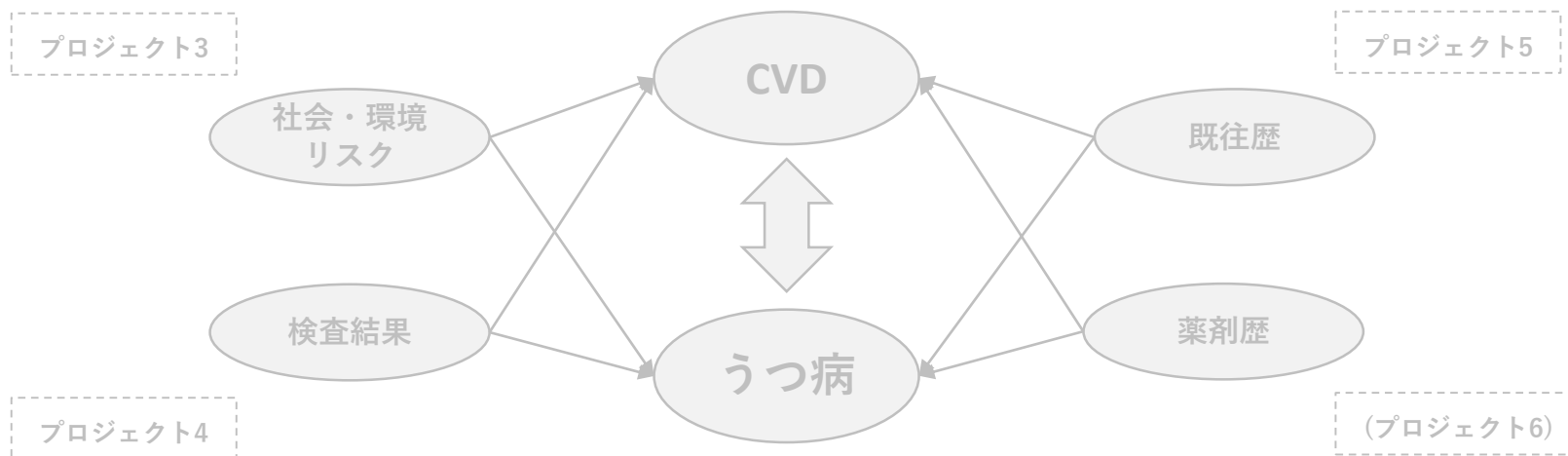
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

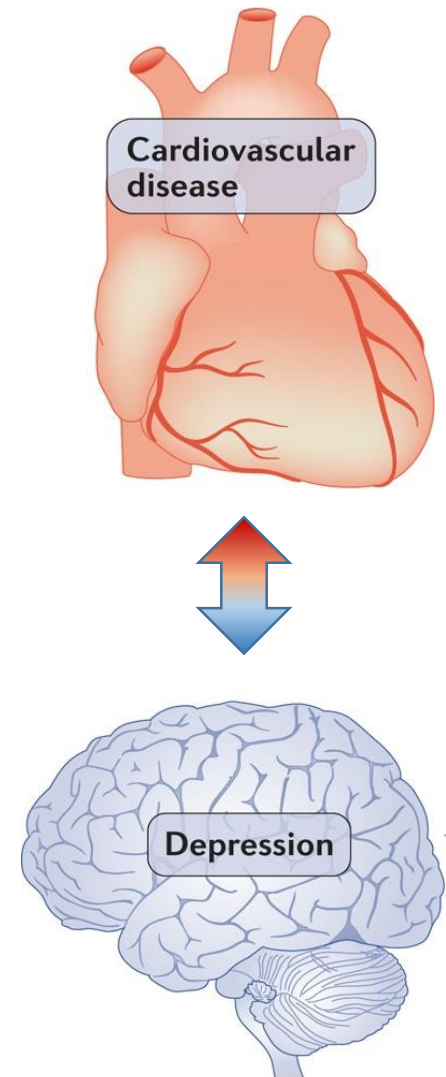
B. 因果関係の検討



プロジェクト 1 & 2

背景： 日本における生活習慣病・うつ病の発症率はいずれも上昇傾向にあり、健康診断など病院外で得られる一般情報から精度高く予測するアルゴリズムの開発が急務である。一方で、生活習慣病とうつ病はそれぞれ双方向的にかかわりあうため、時系列を明確にしたうえで各アウトカムに対するモデルを構築する必要がある。本研究では全国健康保険協会の保有する保険データベースを用いて、5年後の心血管イベント（CVD）発症・うつ病発症の予測モデルを構築した。

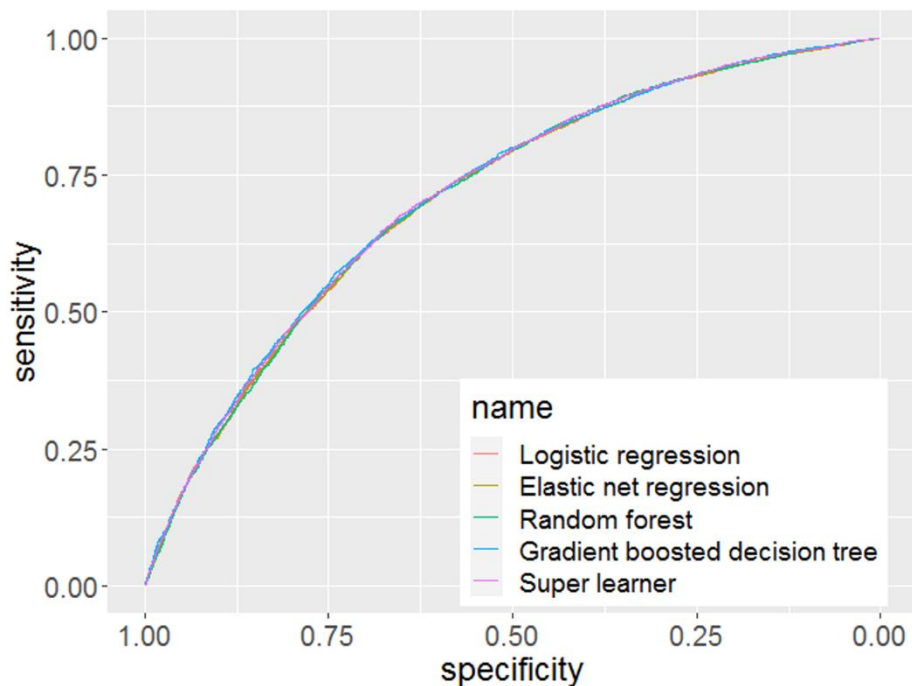
方法： 2016年に健康診断の結果を有し、2021年まで被保険者であった20歳以上の成人を対象にした。新規発症の予測モデルを構築するため、CVD発症モデルの構築には2016年時点でCVD発症既往のない被保険者4,414,478名（プロジェクト1）、うつ病発症モデルの構築には2016年時点でうつ病既往のない被保険者4,022,783名（プロジェクト2）を対象とした。



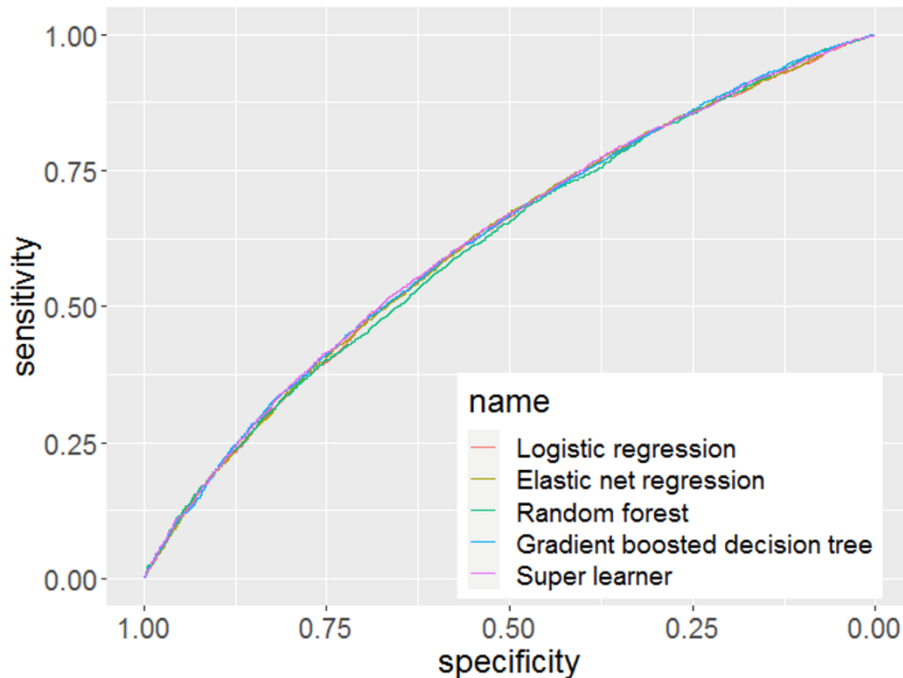
プロジェクト 1 & 2

- 新規CVD発症に対してAUC=0.71の予測モデルが複数構築され、高血圧や糖尿病の既往に加えうつ病の既往がアウトカム予測に強く寄与していた。
- 新規うつ病発症に対してAUC=0.62の予測モデルが構築され、過去の医療費に加えCVD・生活習慣病の既往がアウトカム予測に強く寄与していた。

5年後CVD発症 (211452/4414478=4.8%)



5年後うつ病発症 (125736/4022783=3.1%)



B. 因果関係の検討

生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く

A. 予測モデル構築

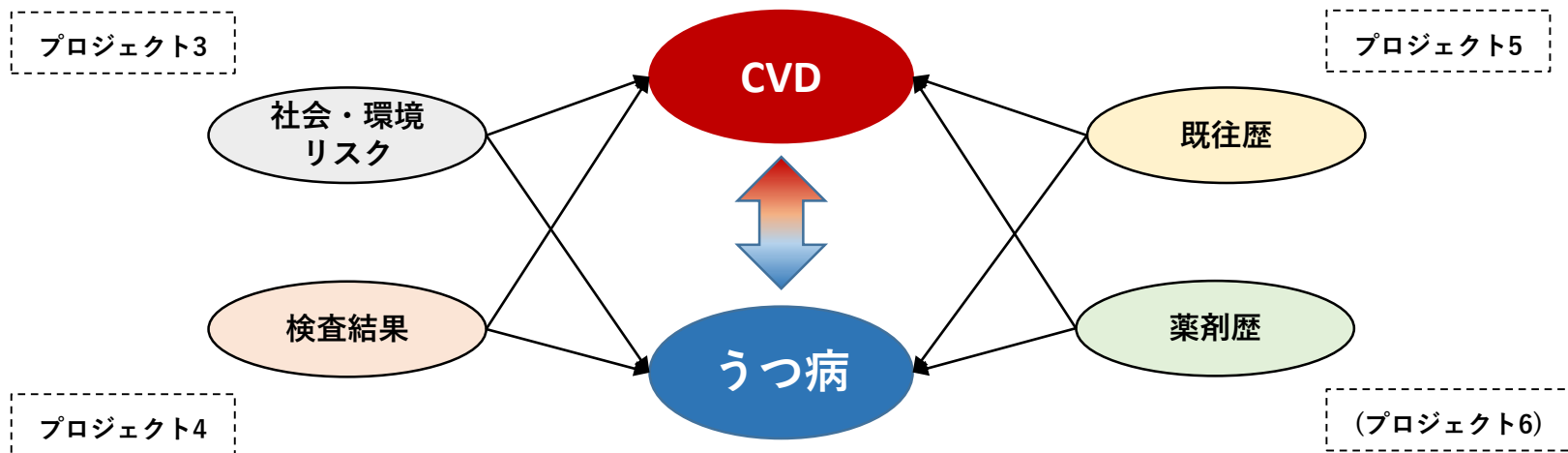
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

B. 因果関係の検討



プロジェクト 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

A. 予測モデル構築

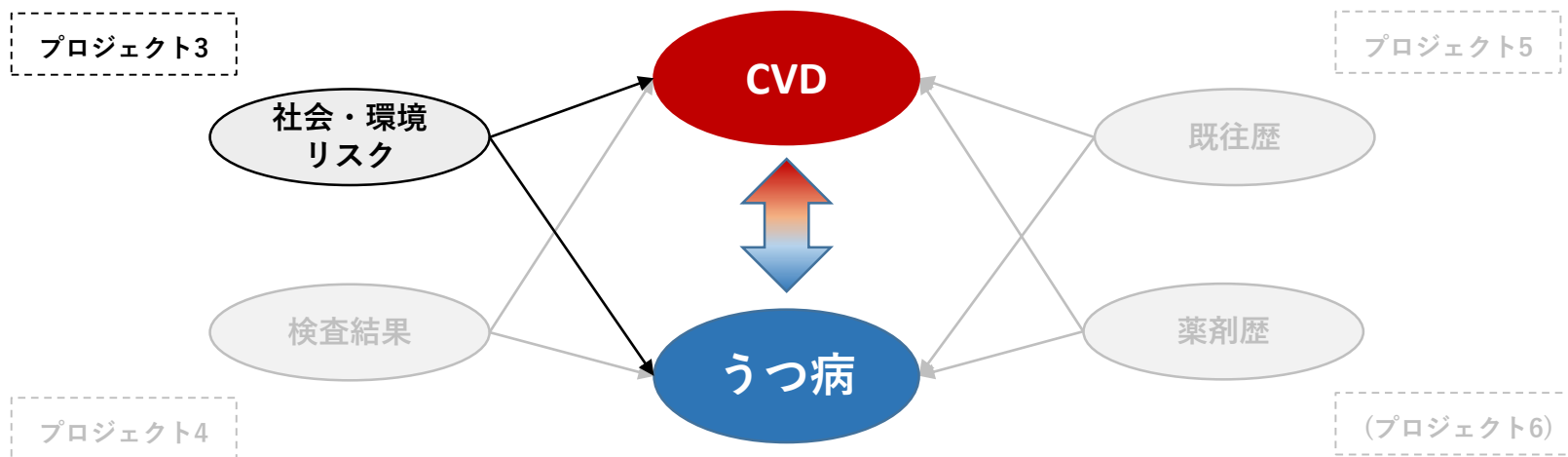
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

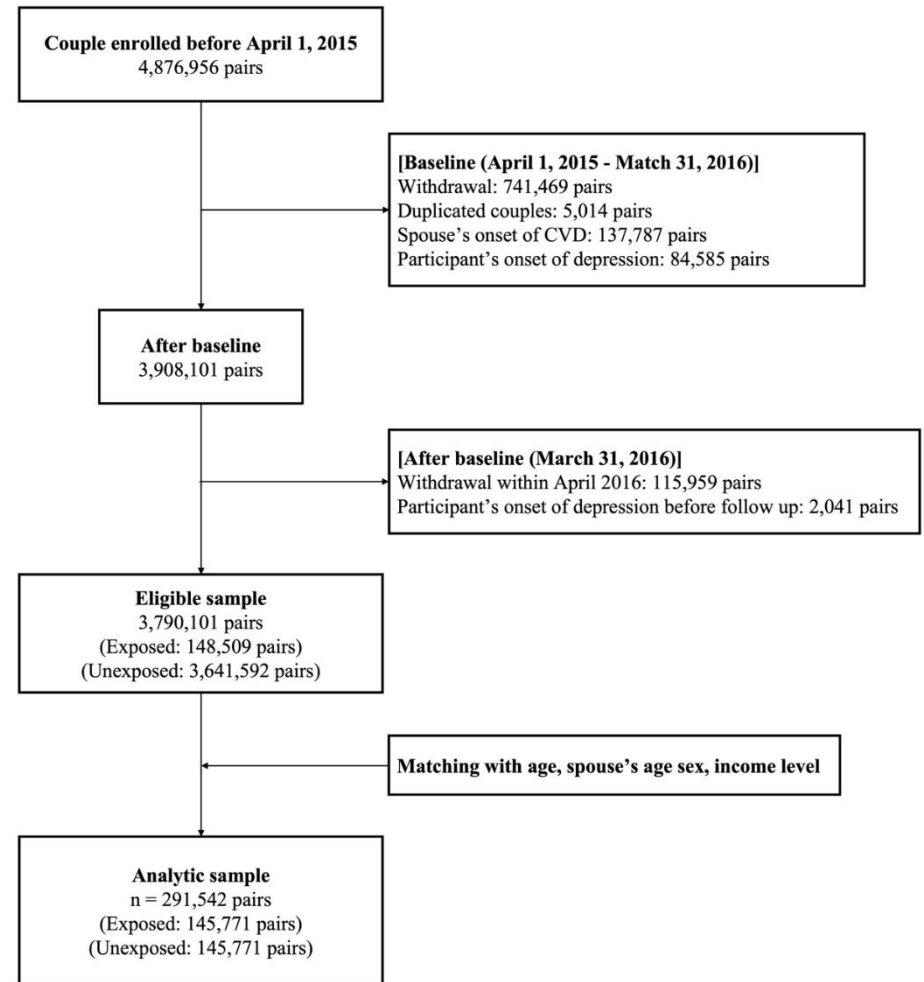
B. 因果関係の検討



プロジェクト 3

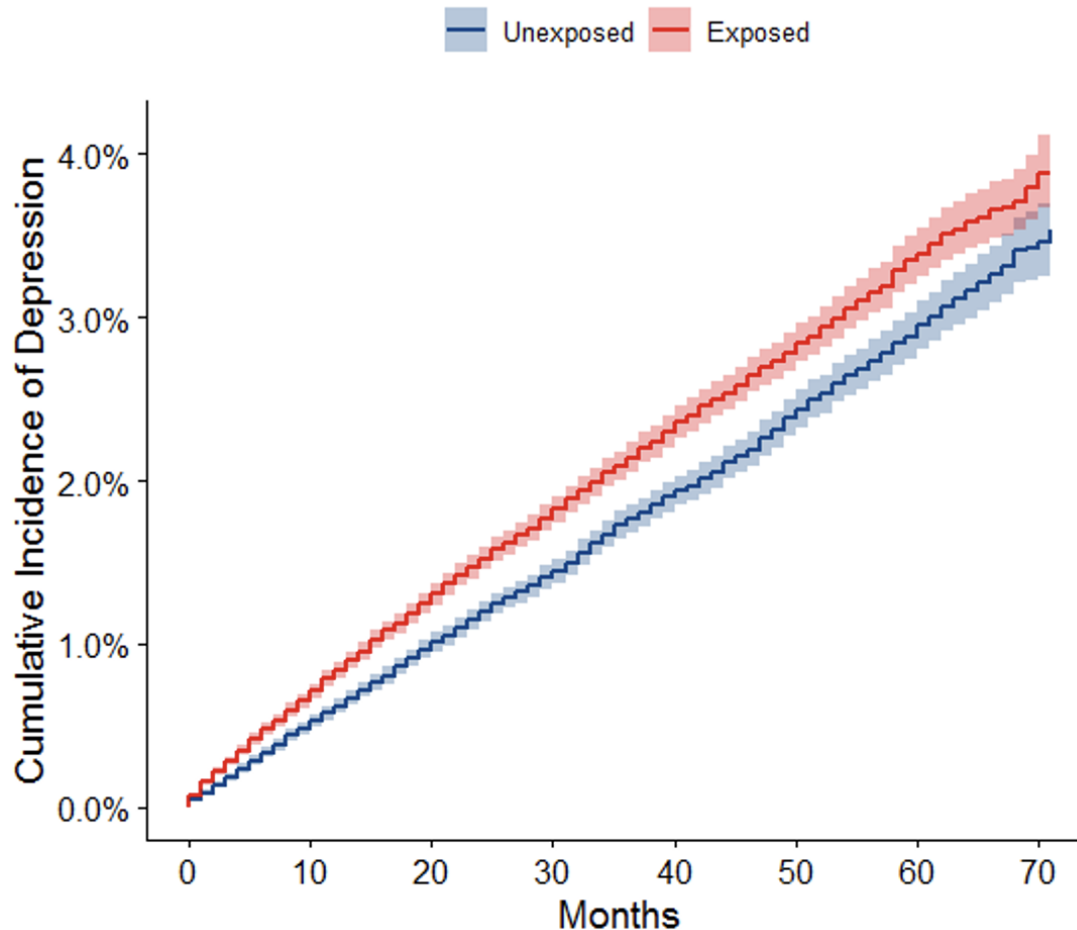
背景： 日本におけるうつ病の発症者数は増加傾向にあり、健康および労働の生産性に大きな影響を与えているため、その危険因子を明らかにすることは喫緊の課題である。既存研究で心血管疾患（CVD）とうつ病に関連があることは多く報告されている一方で、配偶者のCVDがパートナーのメンタルヘルスへ与える影響に関するエビデンスは限られている。

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 3

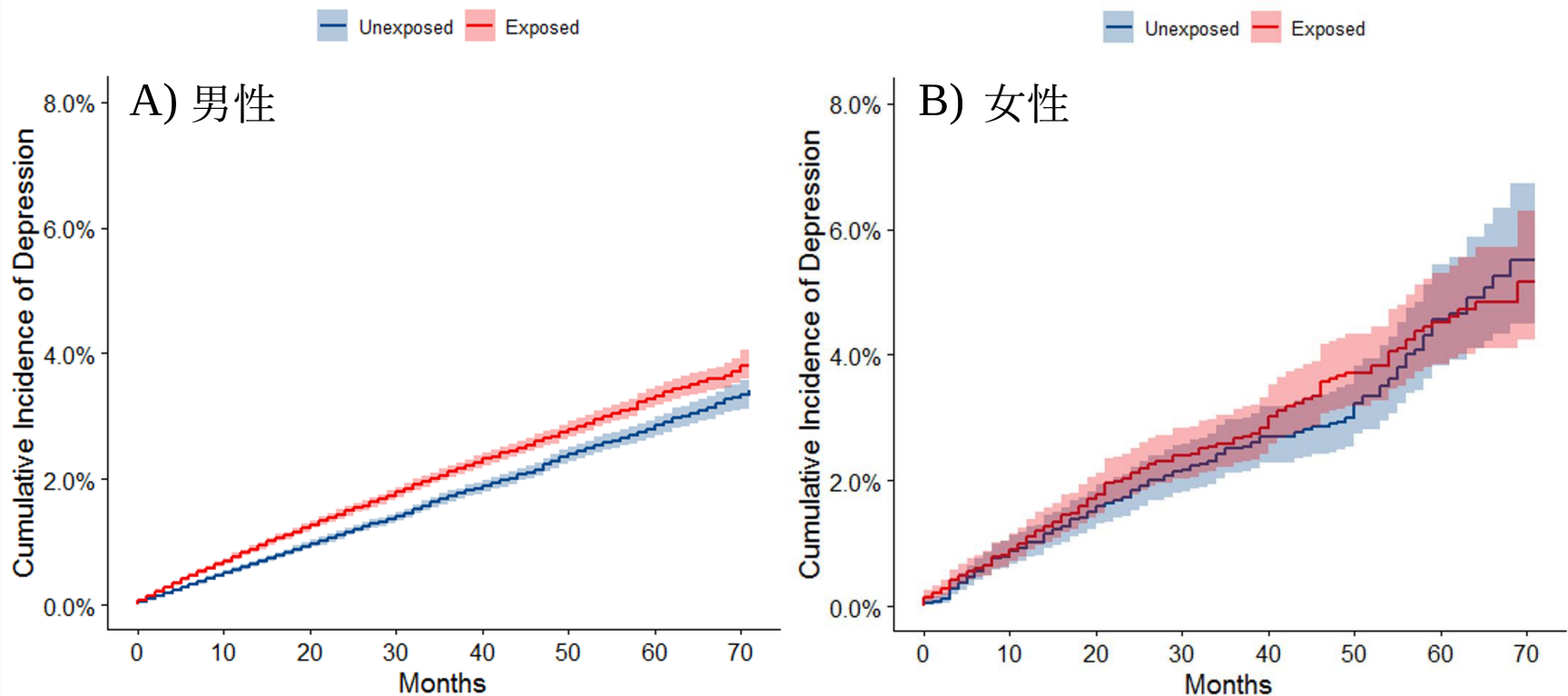
配偶者のCVD発症がパートナーのうつ病発症と関連していた
(調整ハザード比, 1.19 [95% CI, 1.12 to 1.25])



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 3

配偶者のCVD発症とパートナーのうつ病発症の関連は男性で顕著であった。
(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.

プロジェクト 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

A. 予測モデル構築

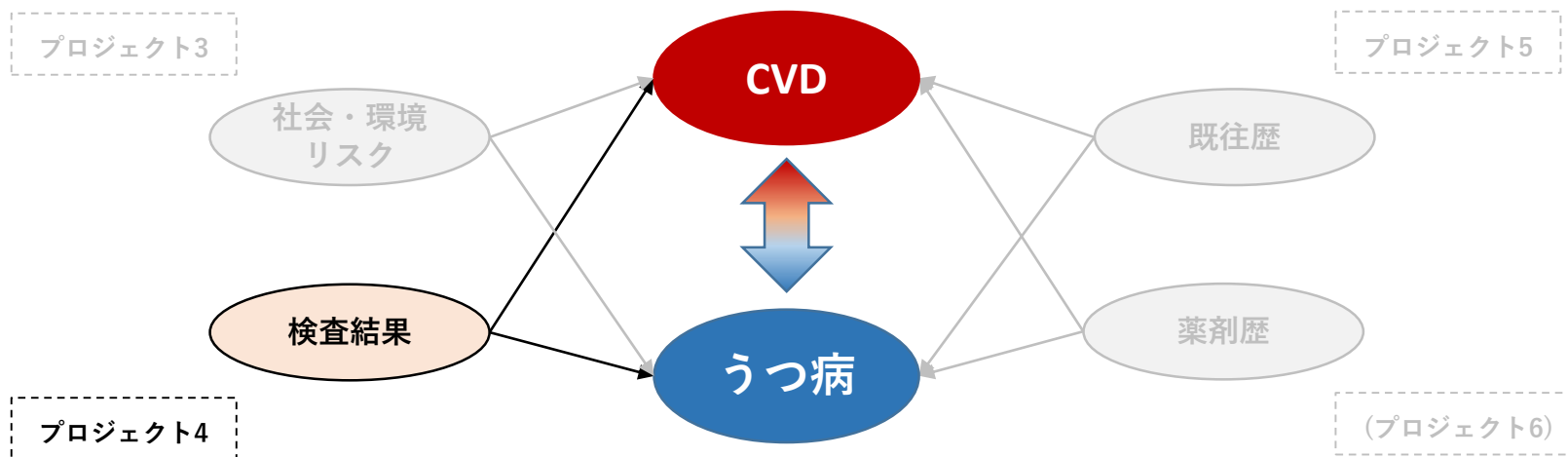
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

B. 因果関係の検討

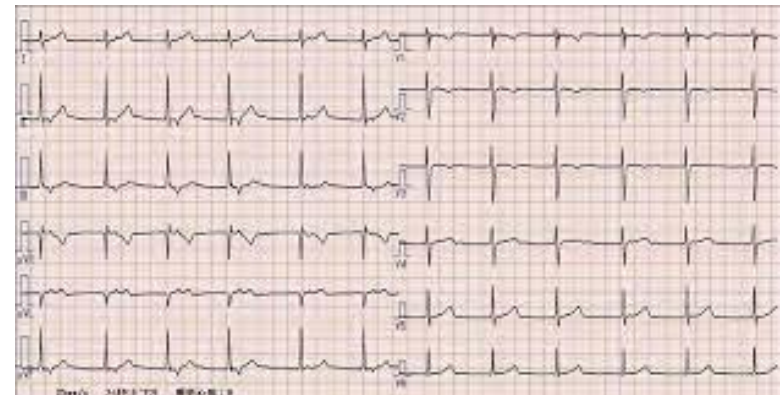


プロジェクト 4

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。

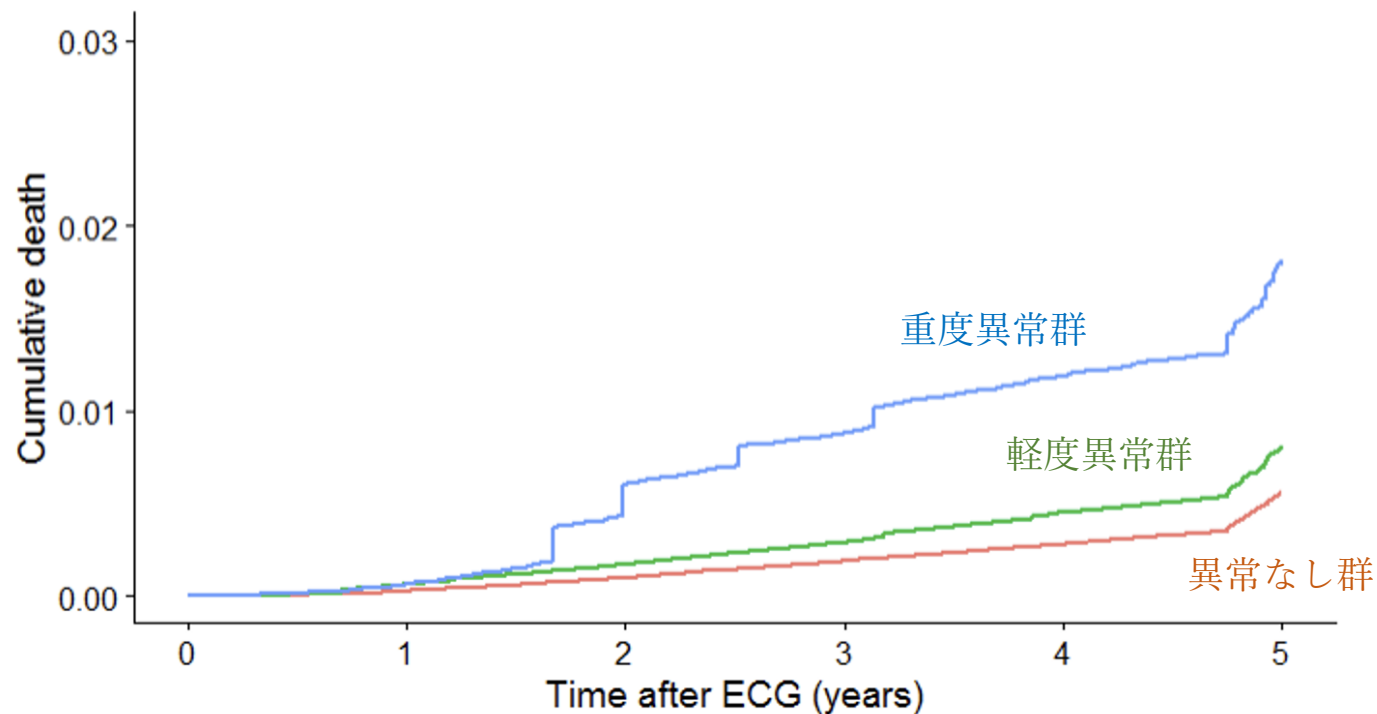
⇒心電図検査が新たな心疾患の診断や将来の死亡・心疾患リスク層別化・うつ病発症に寄与するかを検討した。

方法: 過去に既往のない5,672,494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 4

心電図検査で異常の指摘がなかった群は4,385,581人（77.3%）、軽度異常群が1,181,903人(20.8%)、重度異常群は105,010人(1.9%)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, 2.82 [95%CI, 2.66 to 3.00]; 軽度異常群：調整ハザード比1.29 [95%CI, 1.24 to 1.33）。



今後同データベースよりCVD入院やうつ病発症との関連を評価する予定である。

プロジェクト 5

生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く

A. 予測モデル構築

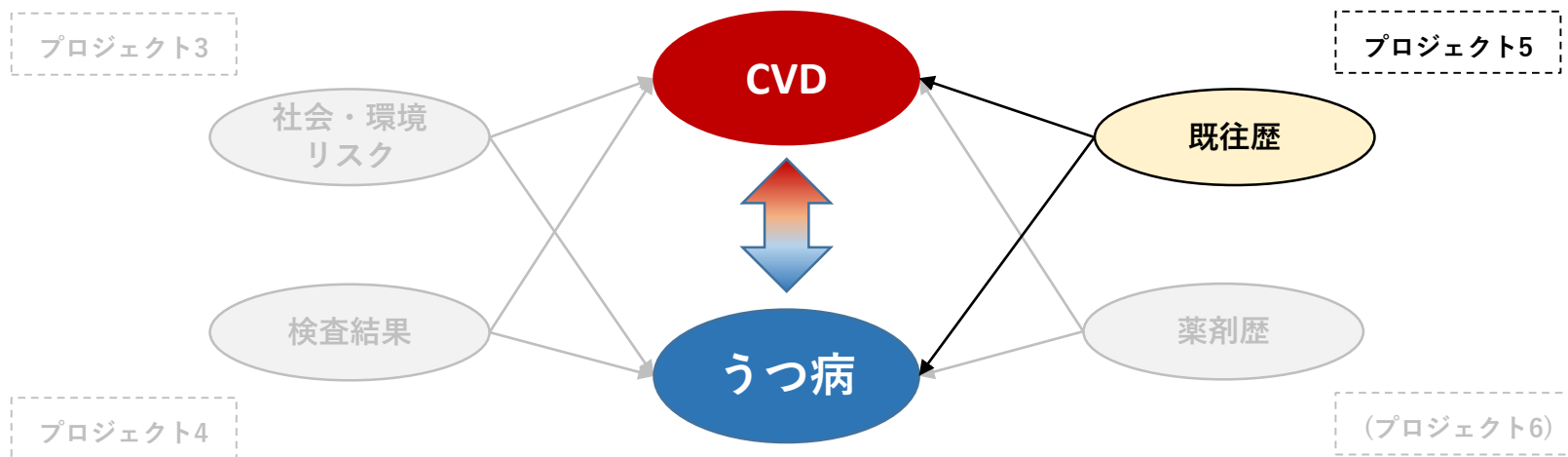
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

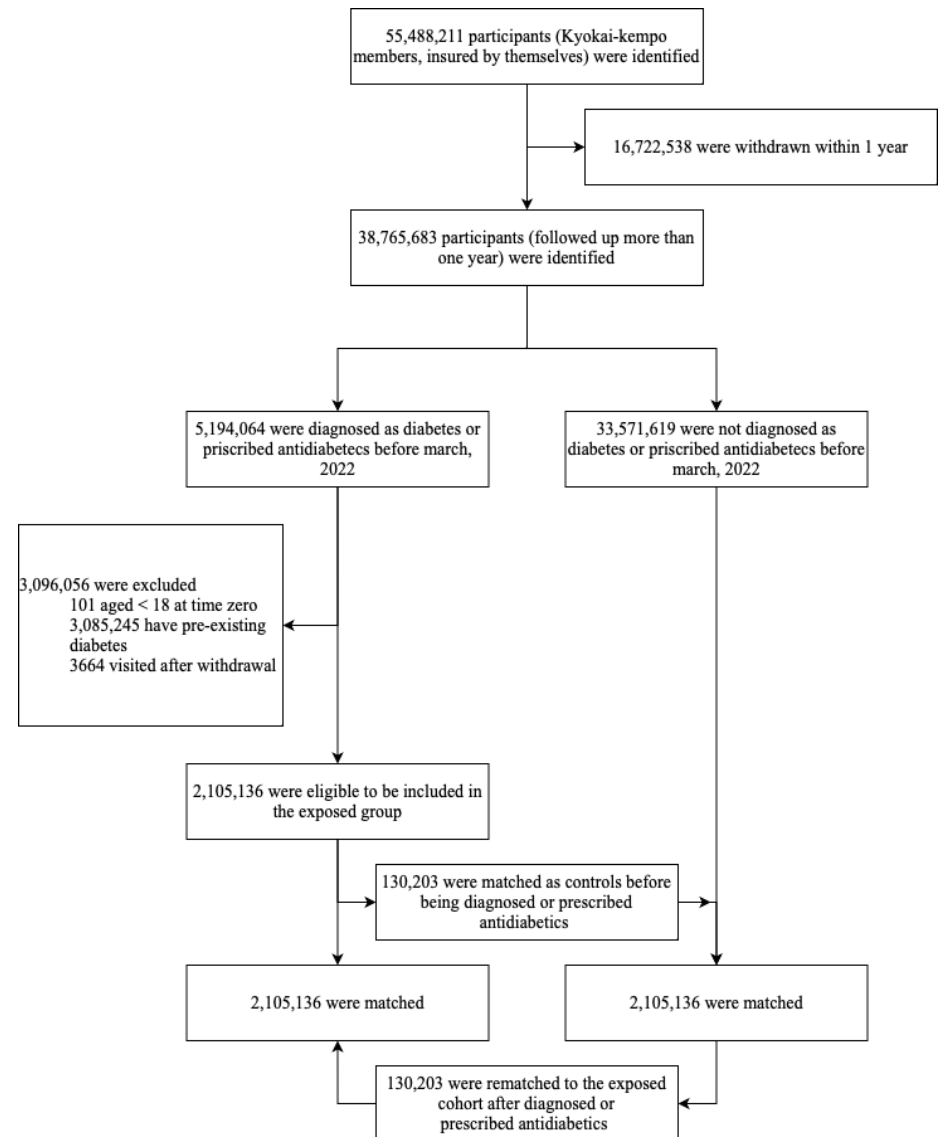
B. 因果関係の検討



プロジェクト 5

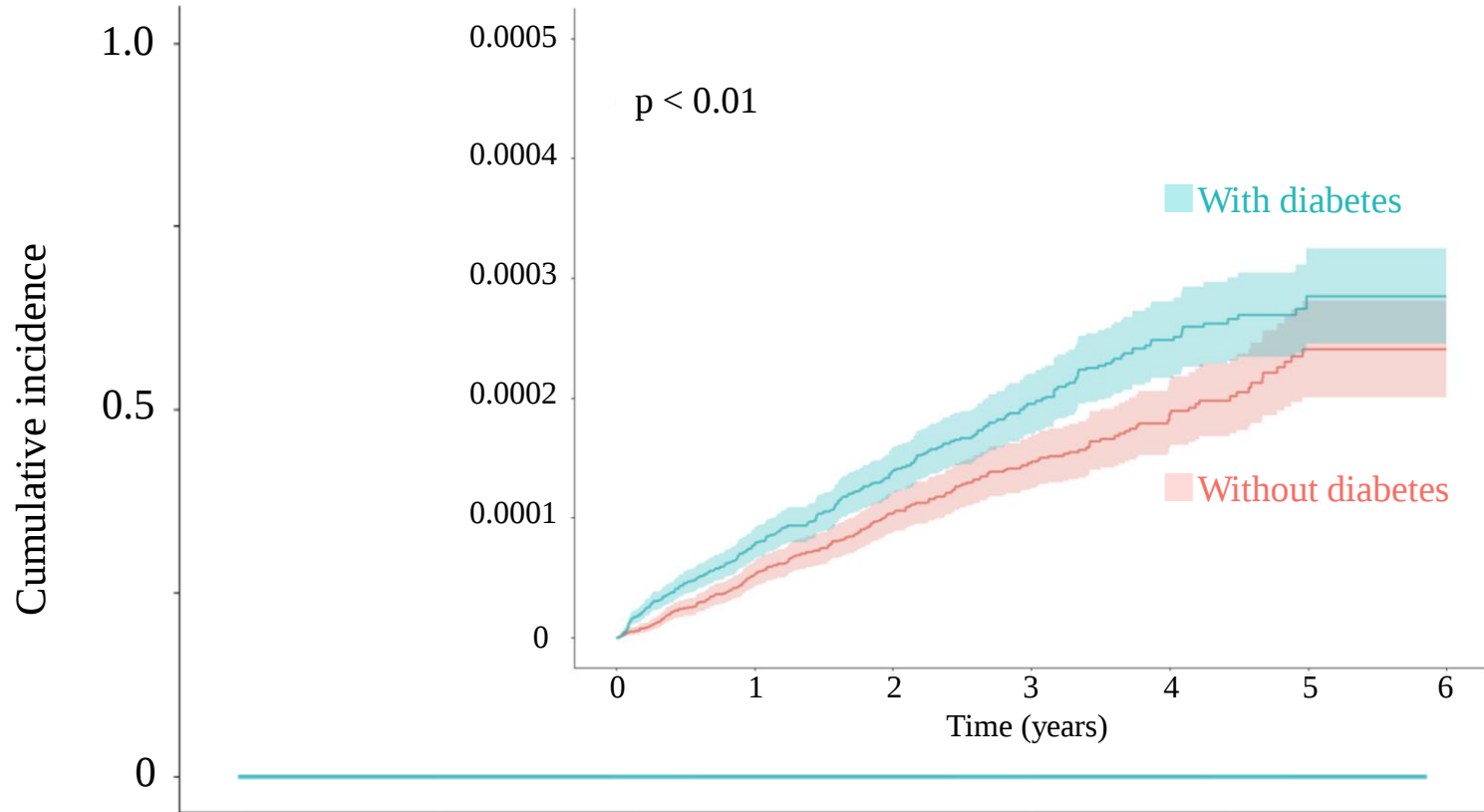
背景：先行研究において糖尿病の罹患は自殺リスクの上昇と関連することが示唆されているが、イベント数の限界から十分に交絡の対処などを行い因果に迫った研究はいまだ存在しない。

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 5

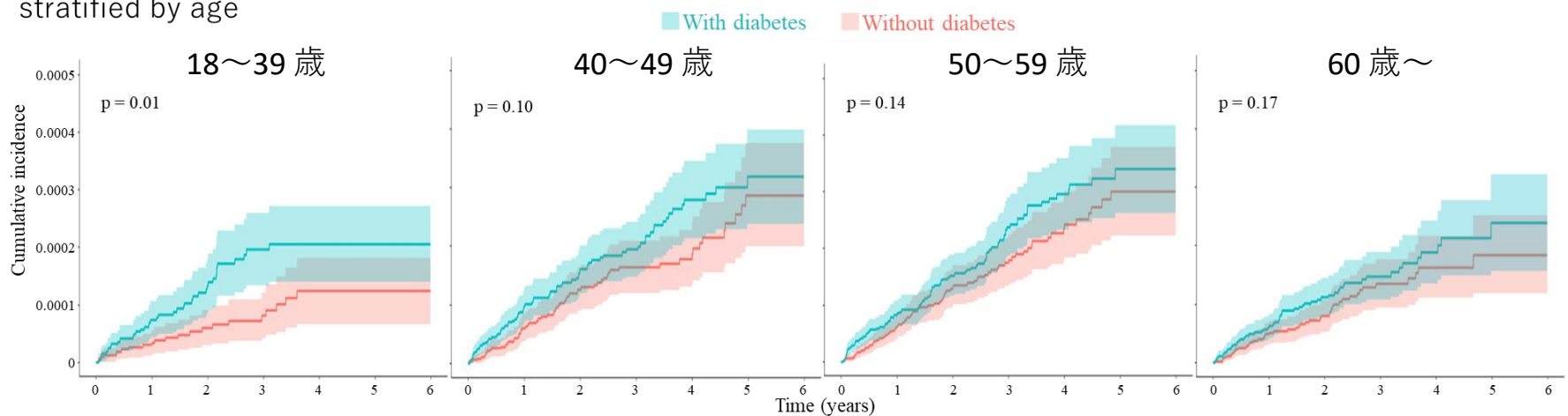
マッチドペアコホートにおいて、糖尿病のある被保険者2,105,136 人のうち 301人、糖尿病のない被保険者2,105,136 人のうち 277 人が自殺によって死亡していた。多変量解析において糖尿病のある被保険者は、糖尿病のない被保険者に比べて自殺による死亡のリスク上昇が認められた（調整ハザード比, 1.22 [95%CI, 1.03 to 1.45]）。



プロジェクト 5

特に、40歳未満の人々の中で、糖尿病は自殺による死亡と強く関連していた（調整ハザード比, 1.72 [95%CI, 1.06 to 2.79]）。

stratified by age



Age	Diagnosis		HR (95% CI) conditioning on strata of age
	Without diabetes	With diabetes	
18～39 歳	reference	1.72 (1.03, 2.89)	1.72 (1.06, 2.79)
40～49 歳	1.72 (1.06, 2.79)	2.01 (1.26, 3.22)	1.17 (0.85, 1.61)
50～59 歳	1.99 (1.24, 3.18)	2.27 (1.43, 3.60)	1.14 (0.86, 1.52)
60 歳～	1.24 (0.75, 2.05)	1.53 (0.94, 2.47)	1.23 (0.85, 1.77)

プロジェクト 6

生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く

A. 予測モデル構築

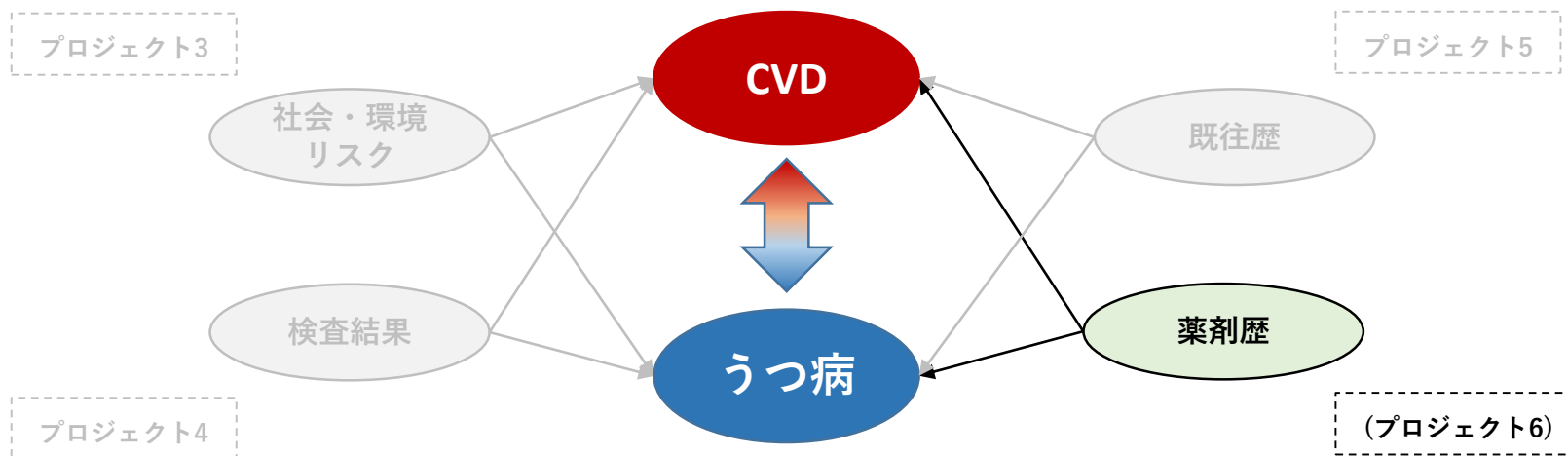
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

B. 因果関係の検討



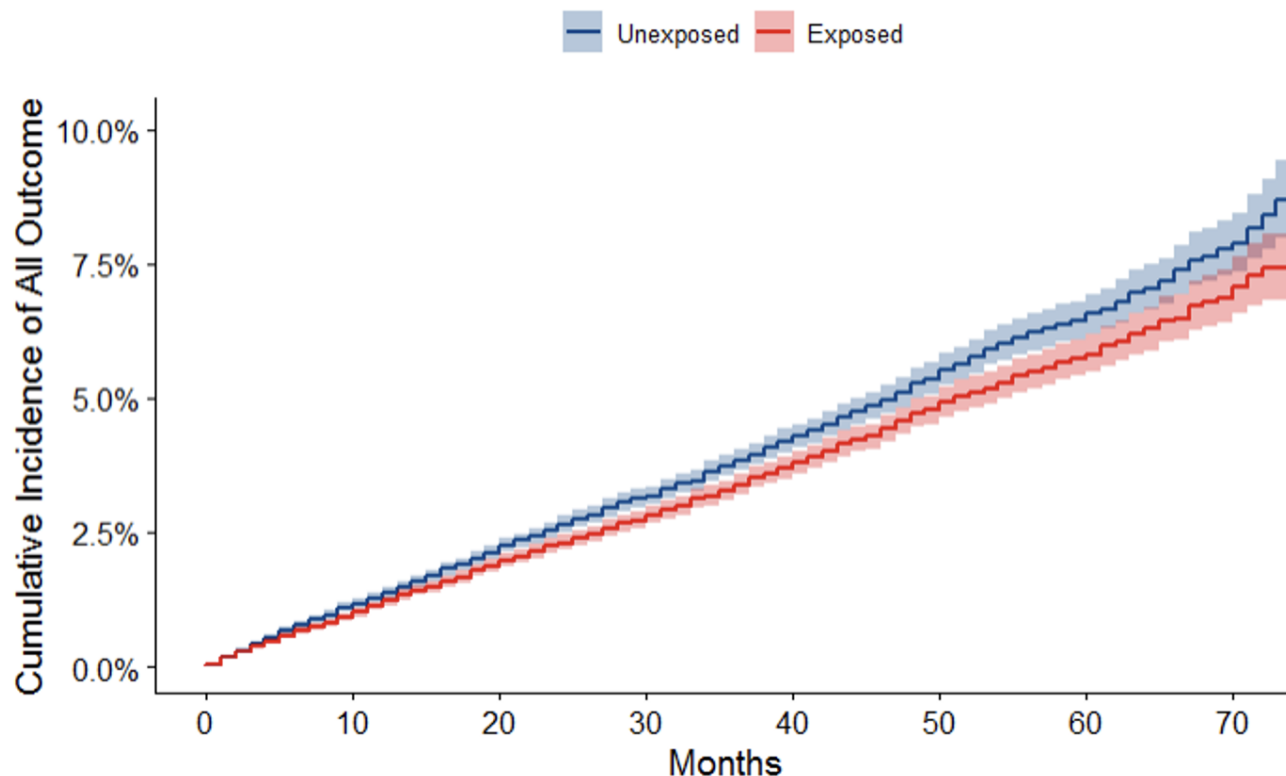
プロジェクト 6

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 6

SGLT2阻害薬開始群66,827人に対し、DPP4阻害薬開始群66,827人がマッチした。平均年齢は53歳、女性は約20%であった。SGLT2阻害薬開始群では、DPP4阻害薬開始群と比較して、心血管アウトカム（死亡、心筋梗塞、脳梗塞、心不全入院）の発生率が有意に低値であった（調整ハザード比, 0.90 [95%CI, 0.84 to 0.96]）



心血管イベントに関して既存の臨床試験と一貫した結果を確認した。
今後、うつ病新規発症をアウトカムとした追加検討も行う予定である。

結果のまとめ

- 生活習慣病の重篤な合併症であるCVDとうつ病が互いの発症に強く寄与していることが明らかとなった。(プロジェクト1&2)
- 配偶者のCVD発症がパートナーのうつ病発症と関連していた。(プロジェクト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4)
- 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た。(プロジェクト5)
- 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解析環境を整えた。(プロジェクト6)

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。

今後の展開

生活習慣病とメンタル疾患の双方向的な関連を紐解く

A. 予測モデル構築

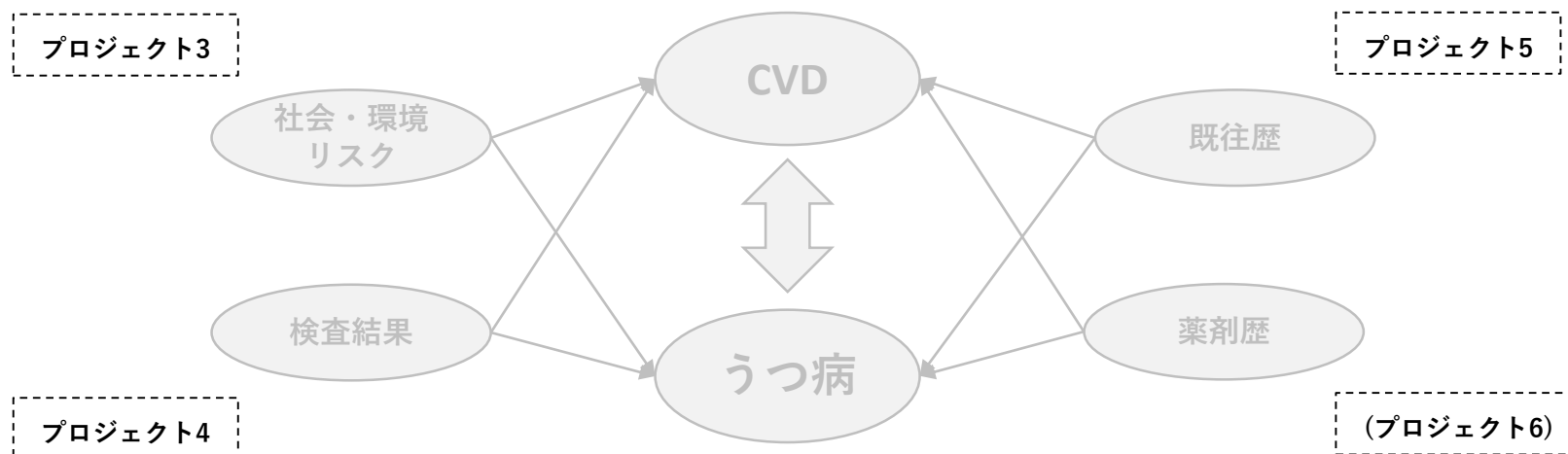
A-1. 5年後の心血管疾患（CVD）発症の機械学習予測モデル

プロジェクト1

A-2. 5年後のうつ病発症の機械学習予測モデル

プロジェクト2

B. 因果関係の検討



⇒2024年度の方針：医療費（及び傷病手当金）への影響、
各プロジェクトの異質性を考慮した真の効果量の推定