



RIETI Discussion Paper Series 19-J-031

健康診断・レセプトデータを用いた血圧と医療費の関連に関する分析

縄田 和満

経済産業研究所

松本 章邦

東京大学

木村 もりよ

一般社団法人パブリックヘルス協議会



Research Institute of Economy, Trade & Industry, IAA

独立行政法人経済産業研究所

<https://www.rieti.go.jp/jp/>

健康診断・レセプトデータを用いた血圧と医療費の関連に関する分析

縄田 和満（経済産業研究所 / 東京大学大学院工学系研究科技術経営戦略学専攻）*

松本 章邦（東京大学大学院工学系研究科技術経営戦略学専攻）

木村 もりよ（一般社団法人パブリックヘルス協議会）

要 旨

高血圧症は、世界的に最も重要な健康要因と考えられており、多くの研究が行われている。2017 年 11 月に American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) および他の 9 機関が合同で、高血圧の新ガイドライン(2017ACC/AHA ガイドライン)を発表した。それによれば、高血圧症の基準はこれまでの 140/90mmHg から 130/80mmHg へと変更されている。本論文では、3 つの健康保険組合から提供されたデータを使い血圧と医療費の関係についての分析を行った。まず、88,211 人から得られた 175,123 件の健康診断の結果と 6,312,125 のレセプトを統合したデータ・ベースを作成した。データの期間は、2013 年度から 2016 年度である。データ・ベースを使って血圧の分布に影響する要因の分析を重回帰分析によって行った。血圧には、年齢・性別・身長・BMI (body mass index)・いくつかの生活習慣が影響していることを見出した。次に、べき乗変換トービット・モデル(power transformation tobit model)によって医療費と血圧の関係を解析した。医療費と収縮期血圧（最高血圧）との間には、単純な 2 変数の間では正の相関関係があるものの、べき乗変換トービット・モデルでは有意な負の関係があることが見出された。年齢、性別、BMI を説明変数に加えた場合、収縮期血圧の推定値が負となり、説明変数間の関係を考慮した分析の重要性が示唆された。また、これまでの研究の問題として、特に、標本選択による偏り (sample selection bias) および Cox の比例ハザード・モデルにおける時間依存変数の問題について論じた。結論として、本研究の結果は 2017 ACC/AHA ガイドラインは少なくとも収縮期血圧の影響に関しては、心臓血液等の循環器系疾患に留まらない、他の疾病を含む広範囲の疾病に関する研究のレビュー、費用対効果や新規研究の必要性を強く示唆している。

キーワード：血圧，高血圧症 (hypertension), 2017ACA/AHA ガイドライン，健康診断，レセプト
JEL classification: (1 個以上) I10,I11,C24

RIETI ディスカッション・ペーパーは、専門論文の形式でまとめられた研究成果を公開し、活発な議論を喚起することを目的としています。論文に述べられている見解は執筆者個人の責任で発表するものであり、所属する組織及び（独）経済産業研究所としての見解を示すものではありません。

* 本稿は、独立行政法人経済産業研究所（RIETI）におけるプロジェクト「エビデンスに基づく医療に立脚した医療費適正化策や健康経営のあり方の探求」の成果の一部である。関沢洋一上席研究員（RIETI）および経済産業研究所ディスカッション・ペーパー検討会の方々から多くの有益なコメントを頂いた。本論文で使用されたデータは 3 つの健康保険組合から提供されたものであり、データ提供をいただいた健康保険組合には、大変お世話になった。ここに記して感謝の意を表したい。個人情報保護のため、データの匿名化は、健康保険組合において行われた。データ・ベース作成に関しては、当時、東京大学大学院工学系研究科技術経営戦略学専攻の大学院生であった、梶原涼介、高橋侑平、森野雄貴が協力した。本研究は、東京大学大学院工学系研究科倫理審査委員会の承認（研究課題：健康データと医療費削減の余地に関する研究、承認番号：KE16-30）を受けて行われている。また、独立行政法人日本学術振興会、基盤研究(B)「健康データと医療費削減余地に関する研究」（課題番号：17H02509、研究代表者：縄田和満）からの研究補助を受けて行っている。本論文は、英文雑誌「Health」に掲載された一連の論文の内容を見直し、データの追加・モデルの改変、考察・結論等について新たに得られた知見を加え、全面的に改訂したものである。「Health」誌においては、“For this reason authors may also publish the final paper in any repository or on any website with a complete citation of the paper.”とされており、copy right 上の問題はなく、改訂・引用部分については本文中に明記した。また、本研究において利益相反関係等の問題はない。

1. はじめに

我が国においては医療費の高騰が続いており、2016 年度は 42 兆円を超えるまでになっている[1]。人口の高齢化や医療の高度化によってさらにこれらが急増することが予想されている。日本の保健医療制度は、長期的な視点に基づく変革が求められている[2]。このためには、患者ばかりでなく、健康な人間を含めた日本人全体の健康状態を長期的に観察する必要がある。しかしながら、健康な人間は、自主的には病院へ行かないため、通常その健康状況を調べるのは困難であり、諸外国の例をみても多額の費用をかけて調査を行っているのが実情である。また、これらの調査数も精々数万人程度、調査項目も限られたものとなっている。

我が国では労働安全衛生法に基づく定期健康診断の受診を義務付けられており[3]、患者のみならず健康者を含むデータがすでに存在する。健康保険組合連合会[4]によれば、連合会は全国の 1,389 (平成 30 年 4 月 1 日現在) の健康保険組合で構成され、被保険者とその家族 (以下、加入者等という) を合わせると、全国民のおよそ 4 分の 1 に当たる約 3,000 万人が加入している。また、全国健康保険協会 (協会けんぽ) の加入者等は約 3,800 万人[5]、共済組合の加入者等は約 900 万人[6]である。しかも、健康保険組合等には各医療機関からレセプトが毎月送られてきており、診療行為、診療費、薬剤費等の支払いに関するデータを保有している。すなわち、これまでの研究とは、桁違いの大きさの (健康者を含む) データがすでに存在することになる。現在の自由診療制度のもとでは、患者は自由に病院を選ぶことが出来るので、病院はその患者が他の病院で受けた治療内容を知ることは出来ない。「おくすり手帳」等の制度はあるものの、すべての医療情報をカバーしているわけではない。つまり、健康保険組合等はその構成員の健康状態と医療・診療行為の両者のデータを保有している唯一の機関であることになる。しかしながら、これまで健康データは有効利用されておらず、法定保存期間の 5 年を過ぎると多くが破棄されてきたのが実情である。

当研究グループでは、3 つの健康保険組合からデータの提供を受けることが出来、それを解析中である。今回、分析に使用されたデータの対象期間は、2013 年度から 2016 年度 (2016 年度は 2017 年 2 月まで) までであり、88,211 人から得られた延べ 17 万 5,123 件の健康診断 (特定健康診断、特定検診) と各年度における 6,312,125 件のレセプト情報を含んでいる。本論文はこのうち、高血圧の健康への影響を分析したものである。高血圧の危険性に関する問題に関しては、関沢[7]がすでに論じているが、十分な実証分析に裏付けられたものではない。本論文は、健康診断から得られる血圧等の健康情報とレセプトによる医療費 (医科・DPC・薬科の 3 つの合計) を各年度について集計して得られたデータ・ベースを用いて、筆者らが、これまで行ってきた一連の研究の見直し、再分析を行い、内容を全面改訂したものである。

2. 高血圧症の基準とその影響に関するこれまでの研究

高血圧症 (hypertension) は、最も重要な健康要因とされており、World Health Organization (WHO) [8] は “Worldwide, raised blood pressure is estimated to cause 7.5 million deaths, about 12.8% of the total of all deaths. This accounts for 57 million disability adjusted life years (DALYS) or 3.7% of total DALYS. Raised blood pressure is a major risk factor for coronary heart disease and ischemic as well as hemorrhagic stroke.” としている。本章では、高血圧症の基準について 2017 年の ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) の新ガイドライン (2017ACA/AHA ガイドライン) [9]–[11]以前のものと、2017ACA/AHA ガイドラインによるものに分けて説明する。次いで、先行研究について述べる。

2.1 2017ACC/AHA 以前の高血圧症の基準

血圧は連続的な分布で正規分布に近い[12]とされており、高血圧症に関してもいくつかの基準が提案されている。例えば、日本高血圧学会[13]の「高血圧治療ガイドライン 2014」や英国 Blood Pressure Association[14]では、収縮期血圧 (最高血圧, systolic blood pressure, SBP と記す) 140 mmHg 以上、または、拡張期血圧 (最低血圧, diastolic blood pressure, DBP と記す) が 90 mmHg 以上 (以下、140/90 と記す) である個人が高血圧症とされている。さらに米国 National Heart, Lung and Blood Institute [15]は、高血圧症を Stage 1 (SBP が 140 – 159 mmHg; DBP が 90 – 99 mmHg) および Stage 2 (SBP が 160 mmHg 以上; DBP が 100 mmHg 以上) としている。

WHO および International Society of Hypertension (ISH) [16] は高血圧症を次のように 3 つに分類

している。Grade 1 (mild) : SBP が 140 - 159 mmHg, DBP が 90-99 mmHg; Grade 2(moderate) : SBP が 160 - 179 mmHg, DBP が 100-109 mmHg; Grade 3 (severe) : SBP が 180 mmHg 以上, DBP が 110 mmHg 以上である。そして、血圧とその他のリスク要因に基づいて、今後 10 年間に起こる重大な心臓血液（循環器）関連の疾患(cardiovascular disease, 以下 CVD と記す)が起こる確率は high リスクグループで 20% - 30%、very-high リスクグループで 30% 以上としている。現在では、これらの値は、対象者の年齢、性別、（身長・体重・他の疾病の有無等の）特徴を考慮せずに一律に定められている。これらの基準値が正しいのか、または、対象者の特徴を考慮して基準値を設定すべきであるのかは非常に興味深い問題である。的確な答えを出すためには（対象者の特性を考慮した場合は多くのコーホートに分かれるため）、多数の（健康者を含む）対象者のデータの分析が必要となる。我が国の健康診断には多数の対象者がおり、その分析によってこれらの問題に対しても適切な指標の設定が可能となると考えられる。

2.2 2017ACC/AHA 新ガイドラインについて

2017年11月に、American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA)および他の9機関が合同で“2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults” [9] (2017 ACC/AHAガイドライン)を発表した。新ガイドラインのもとでは、生活習慣や医療的な治療を必要とされる高血圧症の基準値はSBP/DBPが130/80 mmHgとされている。さらに2017 ACC/AHA ガイドラインでは、“prehypertension”を“elevated BP” (SBP 120 - 129 mmHg, DBP below 80mm Hg)、“Stage 1 hypertension”をSBP 130 - 139 mmHgまたはDBP 80 - 89mmHg、“Stage 2 hypertension”をSBP が140 mmHg 以上または DBPが90 mmHg 以上としこれまでの160/100 mmHg 基準を置き換えている。[9]-[11]。これは、高血圧症に関する診療ガイドラインの2003年の“Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7)” [11][17][18] 以来の改訂である。

しかしながら、American Academy of Family Physicians (AAFP)は、2017年12月に“AAFP Decides to Not Endorse AHA/ACC Hypertension Guideline, Academy Continues to Endorse JNC8 Guideline” [19] として、新ガイドラインには従わず、これまでのガイドラインによるとの発表を行っている。この理由として、AAFAは、新ガイドラインに対して体系的なレビューが行われていないこと、米国成人の高血圧症割合が32%から46%となってしまうことを挙げている。さらに、AAFPのCommission on Health of the Public and Science 委員長である Dr. O' Gurekは“although the guideline's recommendations were given an evidence quality grade, they weren't grounded in an assessment of the background resources. Finally, substantial weight was given to the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), but other trials were minimized” と述べている。実際、2017 ACC/AHAガイドラインには“SPRINT”という言葉が頻繁に表れ、ガイドラインがその研究の結果に大きく依存していることが確認出来る。（SPRINTの詳細については次節を参照せよ。）2017ACC/AHAガイドラインはACC/AHAの公式政策であり、米国での診療を対象にしているが世界的に大きな影響を与えることが自らも記述している通り予想される[9]。

2.3 高血圧と健康状態の関係に関するこれまでの研究

血圧と健康状態の関係に関しては、多くの研究が行われている。長期に渡って行われているものとして、Boston UniversityおよびNational Heart, Lung, & Blood Instituteによって1948年から継続的に行われているFramingham Heart Study (FHS) [20]がある。FHSは、マサチューセッツ州Framingham において、30-62歳の明確な心疾患関連の徴候のない男女5,209人を初期コーホートとして選び分析を続けて行っているものであり、例えば、30年間のCVDのリスクの予測要因として、男性、年齢、コレステロール、SBP、糖尿病などを挙げている。

2017ACC/AHA ガイドラインで最も重要視されている SPRINT[21]では(糖尿病患者を除く)SBP が 130mmHg 以上の CVD リスクの高い 9,361 人を対象者に臨床試験を行っている。SPRINT では、患者をランダムに2つのグループ、第一は目標とする SBP を 120mmHg 未満 (intensive treatment グループ、対象者 4,678 人)、第二は目標とする SBP を 140 mmHg 未満(standard treatment グループ、対象者 4,683 人)に分け、臨床試験を行っている。対象者の登録期間は 2010 年 11 月から 2013 年 3 月まであり、intensive treatment グループにおいて、有意に CVD の事例やすべての要因による死亡リスクが低いことが明らかになったとして予定の 5 年より早く試験を終了(2015 年 8 月での追跡期間の中央値は 3.26 年)している。試験では生活習慣の改善の他、intensive treatment グループにおいて平均 2.8、standard treatment グループにおいて平均 1.8 の降圧剤の投与を行っている。この

結果、平均の SBP は intensive treatment グループにおいて 121.5mmHg、standard treatment グループにおいて 134.6mmHg へと低下している。しかしながら、SPRINT は、盲検化 (blinded) されたランダム化比較試験 (randomized clinical trial, RCT) ではない。血圧の試験にあたって医師 (または研究者) および被験者はいずれのグループに属するかを容易に知ることが出来る。このため、偽薬効果 (placebo effect [22] [23]) に似た効果が試験結果に影響している可能性がある。また、分析にはすべての要因による死亡率は、最初の 2 年間は両グループで似たような値であり、3 年目以降は参加者が減少しているといった問題がある。薬剤によって血圧を下げることは副作用の問題を生じる。SPRINT 研究グループ自身 [21] “Rates of serious adverse events of hypertension, ... and acute kidney injury, ... were higher in the intensive-treatment group than in the standard-treatment group.” と腎臓に対する副作用の問題の可能性を認めている。SPRINT は Action to Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group [24] によって 4,733 人の 2 型糖尿病に対して行われた臨床試験と同様の方法を用いている。ACCORD では、SBP を 120mmHg 未満とすることが (140mmHg 未満とした場合と比較して) 主要な CVD や死亡の割合を下げなかったことが報告されている。

Prospective Studies Collaboration [25] は、61 の研究の分析結果を使って 100 万人に対してメタ・アナリシスを行っている。この研究では、1,270 万人・年のリスクを分析し、(12,000 の脳卒中等の発作 (stroke)、34,000 の虚血性心疾患 (ischaemic heart disease, IHD)、および 10,000 の他の血管の疾病を含む) 56,000 の血管関連の疾患による死亡を観測した。また、IHD の死亡が SBP、DBP が高くなるに従い、すべての年齢コホート (40 - 49 歳から 80 - 89 歳) において高くなることを示している。

Ettehad [26] et al. は、1966 年 1 月から 2015 年 7 月の間に行われた血圧低下に関する 11,428 の研究から選定した 123 の研究、計 613,815 人の対象者に関して、メタ・アナリシスを行った。この結果、血圧を下げる治療が有意に主要な CVD のリスクを下げ、10mmHg の SBP の低下は、(すべての要因による) 死亡率を 13% 減少させるとしている。

Joffres et al. [27] はカナダ (Canadian Heart Health Survey (CHHS)) と米国 (NHANESIII) のデータを使って血圧の分析を行った。得られた測定値は、カナダで 23,111、米国で 15,326 である。彼らは、両者が年齢に関して似た傾向を示し、18 - 74 歳における糖尿病の割合が NHANES で 20.1%、CHHS 21.1% であること、両国において糖尿病患者の約半数が高血圧であり、劣悪な管理しか受けていないことを報告している。

Rapsomaniki et al. [28] は、1977 年から 2010 年までの 125 万人の患者の電子健康記録をリンクした英国 CALIBAR (CArdiovascular research using Linked Bespoke studies and Electronic health Records) プログラムを使って分析を行った。CALIBAR プログラムでは、4 つの臨床データソースをリンクさせている。5.2 年間の追跡期間中、83,098 件の初めて CVD を発症した事例が報告されている。彼らは、30 歳の高血圧症者のすべての CVD における生涯リスクが、通常血圧の場合の 46.1% に比較して、63.3% であると結論づけており、5 年間早く CVD を発病するとしている。ただし、これは、病院・診療所等の患者データに基づいており、健常者を含んでおらず、標本選択による偏りの問題を含んでいる。

Muntner et al. [29] は、2011-2012 年および 2013-2014 年サイクルの米国 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) の 10,907 人の成人患者のデータを使って分析を行った。彼らは、2017 ACC/AHA ガイドラインの遂行が高血圧の薬の使用を増加させ、CVD イベントの発生を減少させるであろうと述べている。しかしながら、この分析ではいくつかの患者の特性・状況は考慮されているものの、Nawata and Kimura [30] で指摘された非常に重要な要因である肥満 (obesity) が含まれていない。

我が国においても、厚生労働省の補助金による「NIPPON DATA 2010」[31] などの調査が行われている。この調査では 2,891 人の参加者の血圧レベルが測定されており、SBP の平均は男性が 137.4、女性が 130.8 mmHg となっている。全国調査の比較からは、SBP は 50 年間の低下傾向がすべての年齢、性別で認められている。しかしながら、DBP については女性に関しては同様の傾向が認められるものの、男性に関しては、明確な傾向は認められていないことが、Miura, Nagai and Ohkubo [32] によって報告されている。Fujiyoshi et al. [33] は、CVD と血圧の関係を年齢と性別によってコホートに分けられた 68,309 人のデータを用いて分析した。彼らは、10.2 年間に於いて 1,944 件の CVD による死亡を観測したが、すべてのコホートにおいて、CVD と血圧に正の関係があるとしている。Asayama et al. [34] は、日本において行われた EPOCH-JAPAN に加わった 13 のコホートから、適切なデータが得られる 6 コホート 39,705 人について (中央値 10.0 年)、CVD による死亡のリスクに関する分析を行った。その結果、治療を受けていないグループにおいては、年齢、Body Mass Index (BMI)、CVD の既往歴、糖尿病、全コレステロール、喫煙、飲酒、所属コホートを考慮しても、高血圧のリスクステージが高いほど、CVD 死亡のリスクが高いことを Cox の比例ハザード・モデルを用いた分析結果として報告している。ただし、男性が高血圧の治療を受けている場合は、(高血圧のリスクステージが高いほど CVD 死亡

のリスクが高くなるといった) 明確な傾向は観測されていない。

また、九州大学大学院医学研究院[35]では、福岡県久山町(人口約8,400人)の地域住民を対象に、1961年より50年間以上にわたり生活習慣病の疫学調査(久山町研究)を行っている。Honda et al. [36]は、40-84歳までの計2,462人の地域住民の24年間の追跡調査をCoxの比例ハザードモデルによって分析した。その結果、CVDの予想因子として年齢・性別・SBP、ヘモグロビンA1c、低比重リポ蛋白コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、喫煙、日常的な運動を挙げている。

高血圧症のコストについても研究がなされており、現在の世界的な疾病負担の4.5% [37]、不適切な血圧管理による損失が2001年において世界で3,700(US \$)億ドル [38]、米国における高血圧症のコストが2012-2013年において512億ドル/年になるとされている[39] [40]。また、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [41]は、米国の高血圧のコストが米国において486億ドルになると推定している。また、我が国においても高血圧疾患の医療費は2016年度で1兆7,981億円であり[1]、医療費に与える影響が大きい重要な疾病とされている。さらに、高血圧症は生活の質(quality of life、QOL)を下げることで[42] [43]などが報告されており、間接費用を含む真のコストが、より高くなることが示唆されている。

2.4 これまでの研究の問題点

高血圧症は、特に自覚症状もない場合が多く、その影響の評価に関しては、十分な注意が必要である。関沢[44]およびNawata, Sekizawa and Kimura[45]によって指摘されているように、これまでの研究にはいくつかの問題点があり、結果にバイアスを生じている可能性がある。第一は、公表バイアスである。これまでに行われてきた臨床研究の成果のすべてが公表されているわけではなく、医療行為に効果がないという結果は公表されにくい、特に古い研究においては公表バイアスが発生しやすいという傾向があることである。次に、意図的な取り組みによって、生じるバイアスについてである。例えば、「選択報告」として、有害事象などがある事象が十分に報告されていない場合や、企業がスポンサーになった研究について、そのスポンサーに有利になる結果が出やすいということが報告されている。すなわち、利益相反(conflict of interest)の問題が起こりえる。極端な例としては、我が国で起き、広く報道された「ディオバン事件」などがある。また、メタ・アナリシスやシステマティック・レビューにおいては、研究が行われる前に、解析を行うやり方(プロトコール)を決めておくべきであるが、すでに行われた研究に対してプロトコールを決めて行われているのが現実的である。すなわち、研究内容を見たうえで、プロトコールを調節することによって、望ましい結果を得るという可能性を生じる。さらに、研究成果として特定の診療・治療薬を必要以上に強調する傾向も認められる。実際、Muntner et al. [29]は“Implementation of the 2017 ACC/AHA hypertension guideline has the potential to increase the prevalence of hypertension and use of antihypertensive medication among U.S. adults. This should translate into a reduction in CVD events.”と述べている。

さらに、疾病の要因が適切に考慮され、血圧以外の影響が取り除かれているかといった問題がある。すなわち、回帰モデルタイプを使った分析では、説明変数が適切に選択されているかといった問題である。例えば、Muntner et al. [29]の分析ではいくつかの患者の特性・状況は考慮されているものの、Nawata and Kimura [30]で指摘された非常に重要である要因ある肥満(obesity)が含まれていない。また、各種研究において、年齢等の要因を取り除くのにコーホート分析が行われている。しかしながら、コーホートが適正に設定されているかどうかといった問題がある。コーホートで基準とした要因の範囲が大き過ぎれば、コーホートに分割後も年齢等の要因の影響が残ってしまう可能性がある。長期に渡る研究でいつ臨床研究を終わらせるかといった研究終了時期に関する(termination or endpoint)バイアスが存在する。また、SPRINT等いくつかの研究では、Coxの比例ハザード・モデルが使われているが、説明変数には、時間とともに変化する時間依存変数(time-dependent variable, time-varying covariate)が含まれており、その影響をどのように分析したかが明確ではない。

いくつかの研究では被験者に Heckman[46]等によって指摘された標本選択による偏り(sample selection bias)の問題を生じている可能性がある。例えば、Rapsomaniki et al. [28]では、臨床データソースのみが使われており、サンプル期間内に病院や診療所に行かなかった通常の健常者のデータが使用されておらず、健常者の通常の状況に関する情報を得ることが出来ない。Framingham Heart Study[20]のような地域を限定した研究では、地域特性の影響を排除することは出来ない。さらに、SPRINTのような血圧をコントロールする臨床試験(randomized clinical trial, RCT)では、検盲試験(blinded RCT)は、不

可能であり、医師（研究者）、参加者の両者ともに容易にどちらのグループに属しているかを容易に知ることが出来る。このため疑似薬効果（placebo effect）に似た影響、すなわち、一方のグループに属する被験者の方が生活習慣をより変更しやすい、といった効果を見逃すことが出来ない。“SPRINT”といった特定の研究に大きく依存している 2017ACC/AHA ガイドラインには、AAFP [19]によって示唆されているように見直しの余地が大きいといえる。

Rose [47]は、ケニアの遊牧民とロンドンの公務員間では、SBP の分布に大きな差があり、前者の値が後者に比較して大幅に低いことを指摘している。さらに、人種、遺伝・環境、健康当局の取り組みが血圧に影響する重要な要因であることが指摘されており[48] [49] [50]、国ごとの調査の必要が示唆されている。大規模な健康人を含む一般大衆に対する臨床試験には多額の費用がかかる上、以上のようなバイアスの問題が存在する。さらに、これらの研究では血圧の影響が CVD といった特定の項目に限られており、対象者の全体的な健康状況に関する分析が行われていない。Nawata, Sekizawa and Kimura [45]はこのようなバイアスに依存しない分析方法を提案している。ここでは、健康診断（特定検診）の結果と医療費の年度ごとの集計結果を用いて、血圧と健康状態の関連を分析する。

3. 血圧の分布とその分析

すでに述べたように血圧に関しては、各種の要因が影響しており、しかも国別の分析が必要である。本章では、まず、健康診断の結果を使い血圧の分布の分析を Nawata et al. [51]により使用されたデータ・ベースを拡張して分析する。次いで、健康診断とレセプトを個人・年度ごとに組み合わせたデータを用い血圧に影響する要因についての分析を行う。

3.1 血圧の分布

図 1-3 は、3 健康保険組合の 88,211 人から得られた 17 万 5,123 件の SBP、DBP 血圧の分布図である。SBP において、グラフに 2 つのモードを生じているのは、次節で述べるように性別が影響しているためと考えられる。また、表 1 は SBP が 300mmHg、DBP が 200mmHg を超える観測値および SBP、DBP が 30mmHg 未満を除く、17 万 5,083 件の概要を示したものである。

SBP は平均 125.7、中央値 125.9、標準偏差は 17.1 であり、DBP は平均 77.7、中央値 78.0、標準偏差 12.0 (単位は、mmHg) であり、いずれも連続的な分布となっている。高血圧症に関しては、140/90 基準では、SBP が 140mmHg 以上が 18.5%、DBP が 90mmHg 以上が 15.4%で、SBP,DBP とも基準値を超える割合が 11.1%で、全体の 22.8%が高血圧症となる。一方、2017ACC/AHA のガイドライン基準(130/80)では、SBP が 130mmHg 以上が 38.0%、DBP が 80mmHg 以上が 43.8%で、SBP,DBP とも基準値を超える割合が 30.6%で、全体の 51.2%が高血圧症となり、影響が非常に大きいことが分かる。

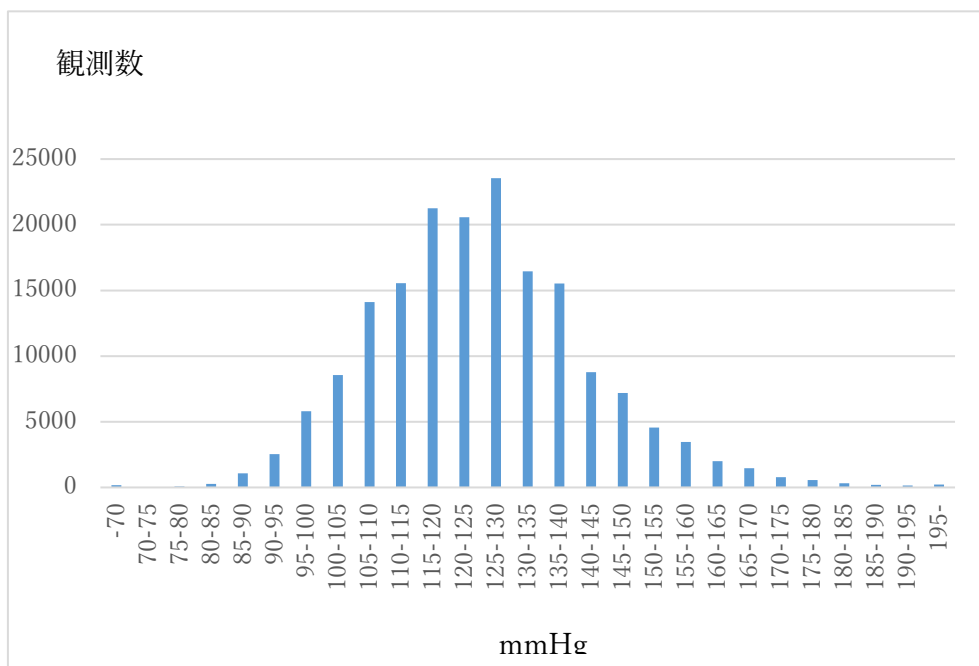


図 1. 収縮期血圧 (SBP) の分布

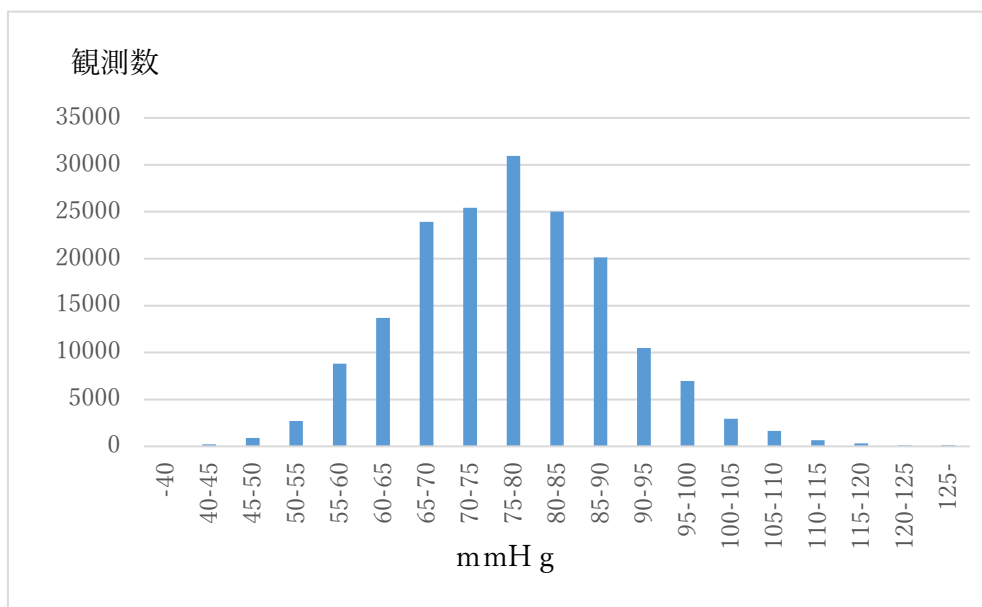


図 2. 拡張期血圧 (DBP) の分布

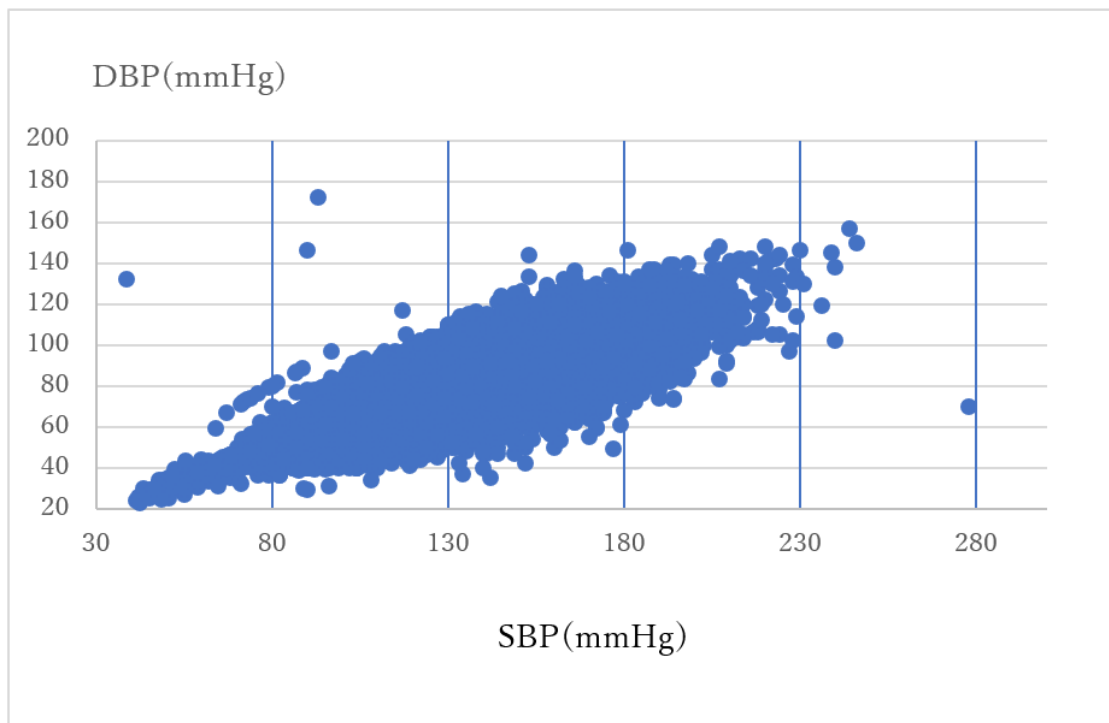


図 3. SBP と DBP の分布

表 1. 血圧分布の概要

	SBP	DBP
平均	125.7	77.7
中央値	125.0	78.0
標準偏差	17.1	12.0
歪度	0.521	0.282
尖度	4.128	3.454
観測数	175083	175083

3.2 血圧に影響を与える要因の分析

ここでは、Nawata et al. [51]に従い、血圧（SBP および DBP）に影響を与える生活習慣等の要因を重回帰分析によって分析する。1 健康保険組合では生活習慣に関する問診結果が得られないため、2 健康保険組合データを使い、説明変数に欠損値のない 12 万 1,467 件の観測値を用いる。BMI が大き過ぎる（100 以上）; SBP が高過ぎる（300 以上）または、低過ぎる（30 未満）; DBP が高過ぎる（200 以上）または低過ぎる（30 未満）観測値は分析から除いた。

分析に使われたモデルは、

モデル A（SBP に関するモデル）

$$\begin{aligned}
 \text{SBP} = & \beta_1 + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Female} + \beta_4 \text{Height} + \beta_5 \text{BMI} + \beta_6 \text{Anamnesis} + \beta_7 \text{No_Breakfast} \\
 & + \beta_8 \text{Eat_fast} + \beta_9 \text{After_Supper} + \beta_{10} \text{Late_Supper} + \beta_{11} \text{Exercise} \\
 & + \beta_{12} \text{Daily_activity} + \beta_{13} \text{Walk_fast} + \beta_{14} \text{Smoke} + \beta_{15} \text{Alcohol_Drink} \\
 & + \beta_{16} \text{Sleep} + \beta_{17} \text{F2013} + \beta_{18} \text{F2014} + \beta_{19} \text{F2015} + \beta_{20} \text{Society2} + u_i.
 \end{aligned} \tag{1}$$

モデル B（DBP に関するモデル）

$$\begin{aligned} \text{DBP} = & \beta_1 + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Female} + \beta_4 \text{Height} + \beta_5 \text{BMI} + \beta_6 \text{Anamnesis} + \beta_7 \text{No_Breakfast} \\ & + \beta_8 \text{Eat_fast} + \beta_9 \text{After_Supper} + \beta_{10} \text{Late_Supper} + \beta_{11} \text{Exercise} \\ & + \beta_{12} \text{Daily_activity} + \beta_{13} \text{Walk_fast} + \beta_{14} \text{Smoke} + \beta_{15} \text{Alcohol_Drink} \\ & + \beta_{16} \text{Sleep} + \beta_{17} \text{F2013} + \beta_{18} \text{F2014} + \beta_{19} \text{F2015} + \beta_{20} \text{Society2} + u_i. \end{aligned} \quad (2)$$

である。説明変数の定義およびその概要は以下の通りである。

Age 年齢（歳）、平均 49.7、標準偏差 7.5

Female 性別ダミー、1:女性（25.4%）0:男性(74.6%)

Height 身長(cm)、平均 166.2、標準偏差 8.2

BMI Body Mass Index = 体重(kg)/身長(m)²、平均 23.7、標準偏差 3.8

Anamnesis 既往歴ダミー、既往症 1:あり(46.2%)、0:なし(53.8%)

No_breakfast 食生活に関するダミー 1、週 3 回以上朝食をとらない、1:はい(25.2%)、0:いいえ(74.8%)

Eat_fast 食生活に関するダミー2、他人より食べるのが早い 1:はい(31.3%)、0:いいえ(68.7%)

After_supper 食生活に関するダミー3、週 3 以上夕食後間食をしいる 1:はい(13.4%) 0:いいえ(86.6%)

Late_Supper 食生活に関するダミー4、週 3 回以上就寝 2 時間以内に夕食を取る、1:はい(41.8%)、0:いいえ(58.2%)

Exercise 運動ダミー1 週 2 回以上 30 分以上の運動を 1 年以上行っている、1:はい(20.1%)、0:いいえ(79.9%)

Daily_activity 運動ダミー 2、日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施している 1:はい (30.6%)、0: いいえ(69.4%)

Walk_fast 運動ダミー 3、ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い、1:はい(40.8%)、0:いいえ(59.2%)

Smoke 喫煙ダミー、たばこを習慣的に吸っている 1:はい(39.0%)、0:いいえ(60.0%)

Alcohol 飲酒量の変数。飲酒の頻度に関しては、「飲まない」、「ときどき」、「毎日」を0,1,2、一日当たりの飲酒量に関しては、飲酒時の飲酒量を飲まないから、日本酒（または同等のアルコール量）で1合を単位に3合以上までを0,1,2,3,4とし、両者の合計で飲酒量を測定。平均2.2、標準偏差1.8

Sleep 睡眠ダミー、睡眠で休養が十分とれている、1:はい(61.8%)、0:いいえ(32.2%)

F2013 : 2013 年度ダミー、1: 2013 年度(25.5%) 0:その他(74.5%)

F2014 : 2014 年度ダミー、1:2014 年度 (26.2%)、0:その他 (73.8%)

F2015: 2015 年度ダミー、1:2015 年度(40.1%)、0:その他 (59.9%)

Society2 : 健康保険組合 2 ダミー、1 : 健康保険組合 2 (21.5%)、0 : 健康保険組合 1 (78.5%)

推定結果は、表 2 (SBP) および表 3 (DBP) の通りである。年齢および性別は、SBP, DBP の両者に影響する重要な変数であると考えられる。年齢に関しては、10 歳年齢が異なると、平均的な SBP は約 5mmHg、DBP は 2mmHg 変化することになる。血圧およびそのリスクについては多くの研究においてコーホート分析が用いられている。しかしながら、この本研究の結果は、例えば、10 歳を単位としたコーホートでは、年齢と血圧の影響を完全に分離出来ない可能性を示している。各種の疾病に関して年齢は非常に大きな影響を与える。血圧ではなく、コーホート内における年齢分布が分析結果に影響している可能性がある。すなわち、10 歳といったコーホートでは、その幅が大き過ぎコーホート内の年齢の分布が無視出来ない可能性があり、より正確な分析結果を得るためには、年齢コーホートは再検討される必要がある可能性がある。性別も大きな影響を与え、高血圧症に関して男女間で同一の基準を用いることの妥当性の検討が必要であろう。身長に関しては、身長が高い方が血圧が高くなる傾向を示している。

個人の基本的な変数以外は、これまでの研究と同様の傾向を示している。肥満は血圧を増加させる。肥満の代表的な指標である BMI では、BMI が 5 ポイント増加すると SBP が平均的に 6.5mmHg、DBP が 4.4mmHg 増加する。このことは、肥満と血圧に関して密接な影響があることを示している。既往歴の存在は血圧を増加させる。危険因子を有する個人は、WHO-ISH 基準での Grade 3 の高血圧の場合、非常に高いリスクグループに分類される。このため、これらの個人に関しては、既往症の治療が重要になると考えられる。食生活に関しては、朝食を適切にとること、食べる速度が早いこと（SBP のみ）、就寝前に夕食を取ることが有意に影響しており、その改善によって血圧を適正に保つ効果があることが示唆される。運動に関する項目においては、毎日 1 時間程度の軽い運動をすることが、血圧を下げる傾向があることが 5% の水準ではあるが認められた。喫煙が血圧を下げる効果が認められたが、本研究では喫煙の他の悪影響は評価されていない。飲酒は血圧を上げる重要な要因である。飲酒をしない個人に比べて、毎日 3 合以上飲酒する重度の飲酒者は、SBP で 5.9、DBP で 5.4mmHg 血圧が高くなっており、他の生活習慣に関する要因に比較しても非常に大きな影響を与えている。よく眠れることは、血圧を上げるという結果を得たが、理由は不明である。SBP に関してはすべての年度ダミーが正の値で有意であったが、DBP に関しては F2014 のみが正の値であった。また、健康組合ごとの有意な差は認められなかった。

表 2. モデル A (SBP に関するモデル) の推定結果

変数	推定値	標準誤差	t-値
定数項	61.6237	1.4779	41.696
Age	0.4933	0.0062	79.572**
Female	-3.7324	0.1520	-24.548**
Height	0.0295	0.0077	3.817**
BMI	1.2925	0.0122	106.263**
Anamnesis	1.0121	0.0890	11.373**
No_Breakfast	0.9818	0.1051	9.339**
Eat_fast	-0.3150	0.0970	-3.247**
After_Supper	-0.9429	0.1295	-7.283**
Late_Supper	0.0342	0.0945	0.362
Exercise	0.1238	0.1163	1.064
Daily_activity	-0.2199	0.1015	-2.166*
Walk_fast	0.0309	0.0917	0.337
Smoke	-0.5305	0.0956	-5.550**
Alcohol	0.9800	0.0251	38.975**
Sleep	0.7747	0.0908	8.531**
F2013	1.0060	0.2249	4.474**
F2014	1.3001	0.2241	5.801**
F2015	0.9807	0.1903	5.154**
Society2	0.1519	0.1480	1.026
R2		0.1826	

** : 1%で有意、* : 5%で有意。

表3. モデルB (DBPに関する式) の推定結果

変数	推定値	標準誤差	t-値
定数項	33.9684	1.0598	32.053
Age	0.2063	0.0044	46.395**
Female	-2.8939	0.1090	-26.544**
Height	0.0621	0.0055	11.217**
BMI	0.8721	0.0087	99.988**
Anamnesis	0.4269	0.0638	6.689**
No_Breakfast	0.7451	0.0754	9.884**
Eat_fast	0.0967	0.0696	1.390**
After_Supper	-0.8206	0.0928	-8.839**
Late_Supper	0.0974	0.0677	1.438
Exercise	-0.1806	0.0834	-2.165*
Daily_activity	-0.2607	0.0728	-3.581**
Walk_fast	0.0796	0.0657	1.212
Smoke	-0.9394	0.0685	-13.706**
Alcohol	0.9058	0.0180	50.241**
Sleep	0.5887	0.0651	9.041**
F2013	0.2932	0.1612	1.818
F2014	0.4005	0.1607	2.492*
F2015	0.2064	0.1364	1.513
Society2	0.1754	0.1061	1.653
R2		0.1638	

** : 1%で有意、* : 5%で有意。

4. 血圧と医療費のデータの関連分析

本章では、健康診断の結果とその年度における医療費の合計から血圧がどの程度、医療費に影響するかの分析をNawata and Kimura[30]の改良モデルを用いて行う。我が国の医療保険制度のもとでは、医療費は、ほぼ投入された医療資源に比例するため、年度当りの医療費は、個人の健康状況を表す重要な指標であり、「健康状態が悪いほど医療機関の利用が増えその結果医療費が増加する」という仮説を考えることが出来る。医療費には血圧以外にも各個人の年齢、性別等の属性や健康状態が影響するため、回帰分析タイプのモデル(Gregori et al. [52])を使った分析を用いる。(コーホート分析にはすでに述べたように他の要素の影響を除ききれない可能性がある。)しかしながら、医療費には、多くの0 (約20%) を取ることやその分布が対象でなく右に裾が非常に厚い分布となっているといった問題がある。従って、通常の最小二乗法を使うことは適当でない。ここでは、そのため、ベキ乗変換トービット・モデルを使って分析を行う。

4.1 医療費の分布

データは、2013年度から2016年度(2013年4月から2017年2月まで)3健康保険組合から得られたものであり、88,211人から得られた175,123件の健康診断の結果と、対象に關してのその期間のレセプトデータを統合したものである。レセプトは医科(外来)、DPC(入院)・薬科の3種、総計6,312,125 件の金額を個人・年度別に集計したものを医療費として分析に用いている。図4は医療費(点数)の分布である。右側の裾が非常に厚い分布である

ことが分かる。基本統計量は、平均13,356, 中央値 4,061, 標準偏差: 39,241, 歪度: 11.0, 尖度: 174.0, 最大: 1,212,291である。全体の20.2% の観測値が医療費を使っておらず0である。一方、1.9, 0.4, および0.16%が100,000, 300,000および 500,000点以上の医療費を使っており、これらの医療費は全体の 30.3, 14.3, 7.8%となっている。

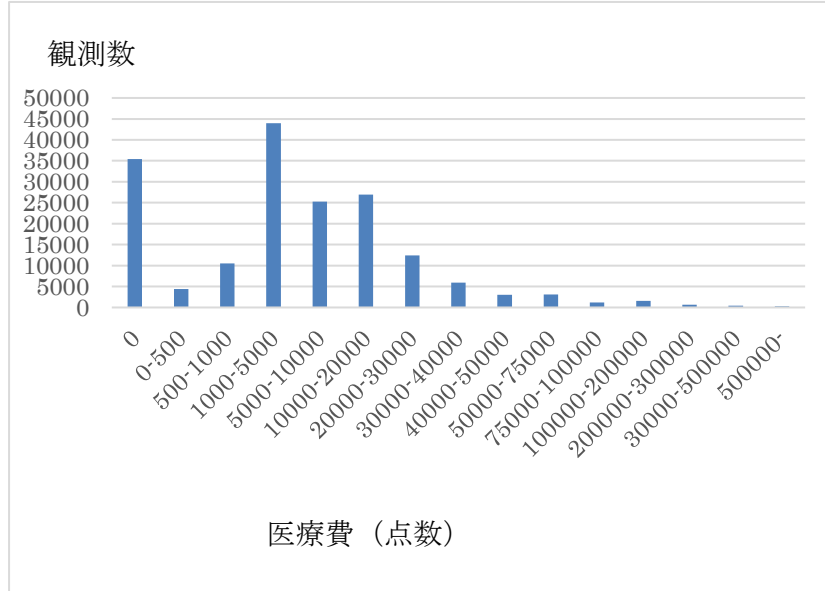


図 4. 医療費の分布

4.2 べき乗変換トービット・モデル

数多くの医療費の分析研究には、各種のタイプの回帰分析が使用されている[52]。医療費は、負の値を取らない左打ち切り (left censored) [53]になっており、多数の 0 値が存在する。さらに分布は、対象ではなく、右側に裾の厚い分布となっている。このため、通常の最小二乗法を分析に用いることは出来ない。ここでは、べき乗変換トービット・モデル (power transformation tobit model) を使って分析を行うが、それについて簡単に説明を加える。

1) トービット・モデル

標準的なトービット・モデル (tobit model または、途中打ち切り回帰モデル censored regression model) は

$$y_i^* = x_i' \beta + u_i, u_i \sim N(0, \sigma^2), i = 1, \dots, n \quad (3)$$

$$y_i = \begin{cases} y_i^* & \text{if } y_i^* > 0 \\ 0 & \text{if } y_i^* \leq 0. \end{cases}$$

で与えられる。 y_i^* は仮想的な潜在変数であり、その値は負の場合観測されない。 x_i は説明変数のベクトル、 β はその係数のベクトル、 u_i は、平均 0 分散 σ^2 の正規分布に従う誤差項である。詳細は、縄田[54]を参照せよ。

2) べき乗変換モデル

トービット・モデルにおいては、誤差項が正規分布に従うことが仮定されている。しかしながら、すでに述べたように、医療費は右に裾の厚い分布であり、正規分布に従っているとは言えない。また、多くの値が 0 をとるため、対数変換を行うことは出来ない。ここでは、べき乗変換を使って誤差項の分布を正規分布に近づける。Gregori et al. [52]は、対数変換とべき乗変換の両者を含む Box-Cox 変換 [54]を考えたが、0 値の存在のため、この分析では、対数変換を考慮出来ず、べき乗変換を行う。べき乗変換モデルは、

$$y = M^\alpha, 0 < \alpha \leq 1, \quad (4)$$

で与えられる。ここで、 M は医療費、 α は変換パラメータである。

3) ベキ乗変換トービット・モデル

本研究では、トービット・モデルとベキ乗変換モデルを組み合わせたベキ乗変換トービット・モデルを用いる。ここで、

$$\frac{dy}{dM} = \alpha M^{\alpha-1} . \quad (5)$$

であるから、尤度関数は、

$$\begin{aligned} \log L(\theta) = \sum_{M>0} \{ & -\frac{1}{2} \log(2\pi) - \log(\sigma) - \frac{(y-x'\beta)^2}{2\sigma^2} + \log(\alpha) + (\alpha-1) \log(M) \} \\ & + \sum_{M=0} \log\{1 - \Phi(\frac{x'\beta}{\sigma})\} , \end{aligned} \quad (6)$$

で与えられる。ここで、 Φ は標準正規分布の分布関数である。ところで、 α が与えられた場合、 β と σ^2 は単なるトービット・モデルによって推定可能である。したがって、最尤推定量は、次のような 逐次推定によって簡単に求めることが出来る。

- i) $\alpha_1 < \alpha_2 < \dots < \alpha_m$ を 0.01–1.0 の間で 0.01 間隔で定める。
- ii) $\hat{\beta}$ および $\hat{\sigma}^2$ を各 α の値に対して、トービット最尤法によって求め、その対数尤度を計算する。
- iii) 対数尤度を最大にする値から $\hat{\alpha}$ を求める。
- iv) α_i を $\hat{\alpha}$ の近傍で 0.0001 間隔で定め、(ii) および (iii) を繰り返す。
- v) 最終的な推定量を求める。

図 5 は、SBP は 5mmHg ごとの SBP (すなわち、130mmHg は 127.5–132.5mmHg) と平均医療費の関係を示したものである。図は上昇傾向を示しており、SBP が 80–180 mmHg の区間における相関係数は 0.843 である。この結果は、血圧の上昇が医療費の上昇をもたらすことを示し、2017ACC/AHA ガイドラインを支持しているように見える。しかしながら、問題は、この関係が真のものであるか、他の変数の影響を無視した、見かけ上のものに過ぎないかである。

すでに述べたように、各種の要因が医療費および血圧に影響する。図 6 は、男女別の医療費と 5 歳ごとの年齢の関係である。2 章で示したように血圧は年齢と性別の影響を大きく受ける。10 歳年齢が上がると SBP は 5mmHg 上昇し、男女間では 4mmHg の差を生じる。また、肥満の指標である BMI も大きく影響する。すなわち、老齢の男性が肥満である場合、SBP は上昇する。次節では、ベキ乗変換トービット・モデルによって、各種要因を考慮した場合の血圧の影響を分析する。

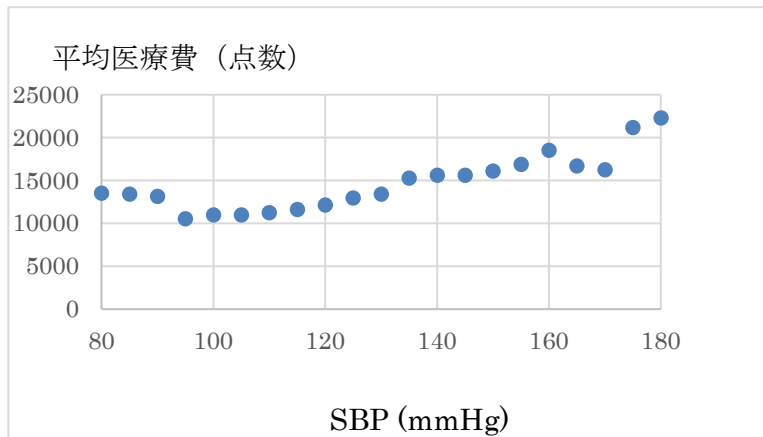


図 5. SBP と平均医療費の関係

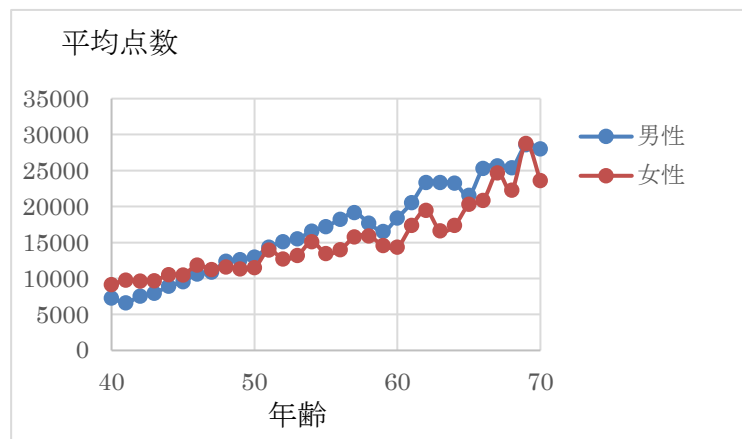


図 6. 年齢性別ごとの医療費

4.3 ベキ乗変換モデルによる推定結果

回帰モデルは、被説明変数に影響する各種要因の影響を取り除くのに使われる。ここでは、まず、次のベキ乗変換モデルを分析に用いた。また、一部の対象者は血圧を下げる降圧剤を使用している。当然のことながら、降圧剤の使用は、血圧を下げる効果[45]と共に医療費の増加をもたらす。Nawata and Kimura [30] では、その効果を考慮していない。また、Nawata and Kimura[56]では、降圧剤の使用の有無別にグループ分けを行い、分析を行っている。その分析では降圧剤の使用の有無に関わらず、高い SBP が医療費を減らす傾向があることを報告している。しかしながら、そのモデルでは、降圧剤を使うことによる医療費への定量的な影響への評価を行うことが出来ない。ここでは、その影響を定量的に評価するため降圧剤の使用を表すダミー変数を用いて分析を行う。まず、以下の医療費に関する SBP の連続性を仮定したモデル（連続型影響モデル）を行う。

Model C (連続型影響モデル)

$$y_i^* = \beta_1 + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Female} + \beta_4 \text{Height} + \beta_5 \text{BMI} + \beta_6 \text{SBP} + \beta_7 \text{DBP} + \beta_8 \text{HDL} \quad (7) \\ + \beta_9 \text{LDL} + \beta_{10} \text{Triglyceride} + \beta_{11} \text{GGP} + \beta_{12} \text{AST} + \beta_{13} \text{ALT} + \beta_{14} \text{Boold_sugar} + \beta_{15} \text{Urine_sugar} + \beta_{16} \text{Urin_protein} + \beta_{17} \text{F2013} + \beta_{18} \text{F2014} + \beta_{19} \text{F2015} + \beta_{20} \text{Society2} \\ + \beta_{21} \text{Socitey3} + \beta_{22} \text{Med_BP} + u_i.$$

SBP と DBP (mmHg)以外に次の説明変数を使用した。Age, Female, Height, BMI (=height (m)/weight (kg)²), F2013, F2014, F2015, Society2 はすでに述べた通りであり、HDL (高比重リポ蛋白コレステロール、high density lipoprotein cholesterol, mg/dL), LDL (低比重リポ蛋白コレステロール、low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL), Triglyceride (中性脂肪、mg/dL), GGP (γ グルタミン酸転移酵素 γ-glutamyl transferase, U/L), AST (アスパラギン酸アミノ基転移酵素、aspartate aminotransferase, U/L), ALT (アラニンアミノ基転移酵素、alanine aminotransferase, U/L), Blood_sugar (血糖、mg/dL), Urine_sugar (尿糖、-から 3+までの 5 段階を 1-5 の整数値で表わしたもの), Urine_protein (尿蛋白、Urine_sugar と同様), Society3 (1: 健康保険組合 3, 0: otherwise), Med_BP は血圧を下げる降圧剤の使用 (1:有,0:無) であり、U/L はリットル当たりの単位を示す。

これらの変数は客観的に測定される指標であり、モデルは、既往症、現在治療中の疾病、生活習慣に関するものを含んでいない。例えば、高血圧症が糖尿病のリスク・ファクターだとし、その関係が高血圧症 => 糖尿病 => 医療費だとしよう。この場合、糖尿病を説明変数に加えると高血圧 => 医療費といった関係が観測されなくなる。計量経済学的には、中間的な変数の存在により血圧の影響を見過ごさないようにする誘導形(reduced form)を用いているといえる。

HDL, LDL コレステロールおよび Triglyceride は血液中の脂質濃度を表している。もし、脂質の量が異常 (高過ぎまたは低過ぎ)の場合、脂質異常症と診断される。リポ蛋白質 (Lipoprotein) はコレステロールを血液を通して運ぶたんぱく質である。LDL は、体内にコレステロールを運ぶ。一方、HDL は余分なコレステロールを肝臓に戻す働きをする[57]。Triglyceride は、最も一般的なタイプの脂肪であり余分なエネルギーを蓄える[58]。当然、我々は、脂質を必要とするが、多過ぎる場合は問題となる [59]。

現在、主に脂質濃度が高過ぎる高脂血症 (hyperlipidemia) が問題となっている。WHO [60] は、“Raised cholesterol increases the risks of heart disease and stroke. Globally, a third of ischemic heart disease is

attributable to high cholesterol. Overall, raised cholesterol is estimated to cause 2.6 million deaths (4.5% of total) and 29.7 million disability adjusted life years (DALYS), or 2.0% of total DALYS.”と高脂血症に対する警告を行っている。LDL、HDL コレステロールは、「悪玉」と「善玉」にされる。LDL (悪玉) コレステロールは、動脈への脂肪の蓄積を起こし、慢性的な冠動脈性心臓病(coronary heart disease)、心臓発作、脳卒中などのリスク・ファクターであるとされている。一方、HDL(善玉)コレステロールは、動脈から LDL コレステロールを取り除く[56] [57]。GGP, AST および ALT は主に肝臓の働きに関係する。Blood_sugar および Urine_sugar は、糖尿病の重要な指標であり、Urine_protein は腎臓の状況を表す[61]。Med_BP は、降圧剤の使用の有無に関するダミー変数であり、降圧剤使用のコストを分析するための変数である。

まず、変数に欠損値のあるデータを取り除き、さらに、今回の分析の目的上、BMI が大き過ぎる (100 以上); SBP が高過ぎる (300 以上) または、低過ぎる (30 未満); DBP が高過ぎる (200 以上) または低過ぎる (30 未満); SBP と DBP の差が負となるもの; HDL が高過ぎる (500 以上); LDL が高過ぎる (500 以上); Triglyceride が高過ぎる (1,000 以上); および Blood_sugar が高過ぎる (500 以上) を分析対象から除いた。他の変数については、制限を加えていない。その結果、分析には 173,758 (M>0: 138,614 および M=0: 35,144) の観測値を用いた。これらのうち、20.2% の医療費が 0 であり、79.8% が正值であった。

モデル A は血圧の影響が連続であると仮定している。しかしながら、ある閾値があり血圧がその閾値を超えた場合のみ健康に影響することもあると考えられる。以下、これを「閾値仮説」と呼ぶ。140/90 や 130/80 といった基準は、明らかにこの仮説に基づいている。そこで、SBP に関するダミー変数を用いた次のモデル D (閾値モデル) を考えた。なお、ここでは、SPRINT に従い SBP のみを分析対象とした。

Model D (閾値モデル)

$$y_i^* = \beta_1 + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Female} + \beta_4 \text{Height} + \beta_5 \text{BMI} + \beta_6 \text{SBP130} + \beta_7 \text{SBP140} + \beta_8 \text{SBP160} + \beta_9 \text{SBP180} + \beta_{10} \text{DBP} + \beta_{11} \text{HDL} + \beta_{12} \text{LDL} + \beta_{13} \text{Triglyceride} + \beta_{14} \text{GGP} + \beta_{15} \text{AST} + \beta_{16} \text{ALT} + \beta_{17} \text{Blood_sugar} + \beta_{18} \text{Urine_sugar} + \beta_{19} \text{Urine_protein} + \beta_{20} \text{F2013} + \beta_{21} \text{F2014} + \beta_{22} \text{F2015} + \beta_{23} \text{Society2} + \beta_{24} \text{Society3} + \beta_{25} \text{Med_BP} + u_i \quad (8)$$

ここで、SBP130 (1: if SPB ≥ 130, 0: それ以外), SBP140 (1: if SPB ≥ 140, 0: それ以外), SBP160 (1: if SPB ≥ 160, 0: それ以外) and SBP180 (1: if SPB ≥ 180, 0: それ以外) は、閾値を表すダミー変数である。表 4 は説明変数の概要をまとめたものである。

表 5 はモデル C (連続型影響モデル) の推定結果である。使用されたデータ数が非常に多いため、DBP および F2015 以外の推定値はすべて 1% の水準で有意となっている。DBP も 5% の水準では有意となった。Age, Female, Height, BMI, Triglyceride, GGT, AST, ALT, Blood_sugar, Urine_sugar, Urine_protein およびの推定値は正であり、これらの変数は医療費を高くすることが認められた。これらのほとんどの変数の影響は、予想通りであった。

一方、LDL, HDL, F2013, F2014, Society 2 および Society 3 の推定値は負であった。LDL コレステロールは「悪玉」、HDL コレステロールは「善玉」 [57][58]とされているが、本研究では、LDL, HDL コレステロールの両者が医療費を減らしており、コレステロールの役割に関してはさらなる研究が必要であろう。2016 年度のデータは 1 組合のみのデータしか得られず、また、対象者数も少なくなっているため、年度の影響の評価には十分な注意が必要であろう。Societies 2 および 3 の医療費は Society 1 より少なかった。Society 1 は、1 つの大企業から作られているが、Societies 2 および 3 は、規模の小さな企業のグループから作られている。理由は不明であるが、さらなる分析が必要であろう。

血圧に関しては、DBP の推定値は正で 5% の水準では有意であったが、SBP の推定値は、負であり、その t 値は -20.9 で、どのような合理的水準においても有意であった。これは、高い SBP が医療費を減らすということであり、予想とまったく異なる結果となった。Med_BP の推定値は、27.1 と他の変数と比較しても大きく、降圧剤の使用が医療費を大きく押し上げていることが示唆された。

表 4. 医療費の説明モデル（モデル C, D）の説明変数

変数	平均	標準偏差	変数	平均	標準偏差
Age	50.3	7.8			
Female	1:25.0%, 0:75.0%		Triglyceride	126.8	94.4
Height	166.9	8.2	GGP	44.8	53.6
BMI	23.7	3.8	AST	23.6	17.6
SBP	125.7	17.1	ALT	24.8	19.1
SBP130	1:38.0%, 0:62.0%		Blood_sugar	63.5	48.8
SBP140	1: 18.4%, 0:81.6%		Urine_sugar	1:96.5%, 2:0.7%, 3:0.9%, 4:0.7%, 5: 1.1%	
SBP160	1:3.6%, 0:96.4%		Urin_protein	1:91.6%, 2: 4.8%, 3:2.6%, 4:0.8%, 5: 0.2%	
SBP180	1:0.6%, 0:99.4%		Fiscal year	2013:21.0%, 2014:31.2%, 2015: 41.2%, 2016:6.4%	
DBP	77.7	12.0	Society	Society1: 16.1%, Socciety2:18.5%, Society3: 65.4%	
HDL	61.3	16.6	Med_BP	1:16.0%, 0:84.6%	
LDL	124.6	31.7			

表 5. モデル C（連続型影響モデル）の推定結果

変数	推定値	標準誤差	t 値	変数	推定値	標準誤差	t 値
α	0.4052	0.0006	658.467	ALT	0.0871	0.0035	25.135**
Constant	-28.4767	1.8315	-15.549**	Boold_sugar	0.0195	0.0011	17.910**
Age	0.5729	0.0083	69.083**	Urine_sugar	4.3728	0.0953	45.862**
Female	11.2270	0.1926	58.291**	Urin_protein	2.6565	0.0902	29.452**
Height	0.1077	0.0092	11.735**	F2013	-1.3725	0.3102	-4.424*
BMI	0.7223	0.0169	42.636**	F2014	-1.0742	0.3002	-3.579**
SBP	-0.1053	0.0050	-20.926**	F2015	-0.1128	0.2689	-0.420
DBP	0.0154	0.0073	2.124*	Society2	-5.1187	0.2011	-25.456**
HDL	-0.0339	0.0038	-8.841**	Socitey3	-4.6791	0.1490	-31.399**
LDL	-0.0653	0.0017	-37.684**	Med_BP	27.0726	0.2564	105.567**
Triglyceride	-0.0022	0.0007	-3.267**	σ	24.7465	0.1979	125.076**
GGP	0.0093	0.0010	9.210**	観測値数	M=0: 31144	M>0: 138614	計: 173758
AST	-0.0191	0.0021	-8.947**				

** : 1%で有意、* : 5%で有意。

表 6 は、モデル D（閾値モデル）の推定結果である。このモデルは、SBP に関して閾値の閾値ダミーを用いたものである。血圧に関する変数以外の推定値はモデル C の結果と非常によく似たものとなっている。SBP ダミーに関しては、SBP130, SBP140 および SBP160 ダミーは 1%の水準において有意であったが推定値の値は負であった。SBP180 の推定値のみが正の値であったがデータ数が非常に多いにも関わ

らず 5%の水準においても有意でなかった。このモデルでは DBP の推定値も負となり、1%の水準で有意となった。これらの結果は、少なくとも SBP に関しては、180mmHg 以上といった血圧が非常に高い場合以外は、「閾値仮説」のもとでも医療費が SBP の増加に伴い減少するという、連続型影響モデルとほぼ同様の結果が得られることを意味していると考えられる。

表 6. モデル D (閾値モデル) の推定結果

変数	推定値	標準誤差	t 値	変数	推定値	標準誤差	t 値
α	0.4088	0.0006	664.122	GGP	0.0097	0.0011	9.229**
Constant	-37.0553	1.9380	-19.120**	AST	-0.0206	0.0023	-9.157**
Age	0.5839	0.0086	68.028**	ALT	0.0920	0.0036	25.381**
Female	11.8088	0.2010	58.763**	Boold_sugar	0.0208	0.0011	18.346**
Height	0.1131	0.0096	11.822**	Urine_sugar	4.5251	0.0992	45.597**
BMI	0.7298	0.0176	41.438**	Urin_protein	2.7761	0.0939	29.562**
SBP130	-1.4190	0.1584	-8.960**	F2013	-1.4293	0.3235	-4.418**
SBP140	-1.0377	0.1912	-5.428**	F2014	-1.1255	0.3130	-3.596**
SBP160	-0.8757	0.3400	-2.576**	F2015	-0.1200	0.2804	-0.428**
SBP180	0.9071	0.6753	1.343	Society2	-5.3089	0.2097	-25.317**
DBP	-0.0454	0.0065	-6.955**	Socitey3	-4.8818	0.1555	-31.396**
HDL	-0.0367	0.0040	-9.182**	Med_BP	28.1384	0.2666	105.555**
LDL	-0.0681	0.0018	-37.681**	σ	25.7997	0.2065	124.924**
Triglyceride	-0.0025	0.0007	-3.588**	観測値数	M=0: 31144	M>0: 138614	計: 173758

** : 1%で有意、* : 5%で有意。

5. 考察

ここでは、SPRINT に従って、SBP を中心にその医療費への影響を評価する。「閾値仮説」に基づくモデル D と連続型のモデル C では、ほぼ同様の結果が得られたので、以下、モデル C を用いて考察を行う。血圧の医療費に関する影響は、DBP, SBP で異なるものとなっている。DBP は、(降圧剤の使用は大きなコストを生じるがそれを除いた場合)、医療費を(5%の水準ながら)高める傾向が認められた。しかし、高い SBP は降圧剤のコストを除いた場合においても医療費を低くする傾向が認められた。しかも、その t 値は、-20.9 であり、絶対値も非常に大きくなっている。Nawata, Sekizawa and Kimura [45]によって示されたように降圧剤の使用の方が SBP の値は高い傾向がある。また、Nawata and Kimura[56]は、ダミー変数を使わずに、降圧剤の使用別に 2 グループに分け分析を行ったが、同様の結果を得ている。これらの結果からは、先行研究とは大きく異なり、高い SBP はむしろ医療費を下げる傾向がある、医療費が健康状態を表すとすると、高い SBP は健康状況が良いということになる。すなわち、「健康状態が悪いほど医療機関の利用が増えその結果医療費が増加する。高血圧は健康状態を悪化させる。」という仮説の検証可能なインプリケーションは「高血圧は医療費を高くする」であるが、これは棄却されることになる。このことは、高血圧の閾値を 130/80 mmHg に下げる 2017ACC/AHA の新ガイドラインを本研究の結果は支持せず、心臓血液関連の循環器の疾病のみならず、他の疾病の影響を含むさらなる分析の必要性を示唆していると考えられる。先行研究と異なる結果が得られた理由として、まず、考えられるのは本研究が健康状態全体を示すと考えられる医療費を対象としているのに対し、先行研究では CVD 等の特定の疾病の発病確率を対象としている点である。しかしながら、Nawata and Kimura[56]は 心疾患等を既往症として有するかどうかに関してプロビット分析を行ったが、SBP に関してはその推定値が有意でないという結果を得ており、さらなる分析が必要であろう。出版バイアス等についてはすでに論じた通りであるので、ここでは、その他の要因についての考察を行う。ここでは、その理由について、説明変数の選択、コーホートの設定、標本選択による偏り、Cox の比例

ハザード・モデルにおける時間依存性変数の問題について考察する。

5.1 説明変数の選択

これまでの研究では、回帰分析タイプのモデルが本研究も含め数多く用いられている。このモデルで問題となるのは、適切な説明変数が使用されているか、すなわち、血圧以外の他の要素の影響が適正に取り除かれているかどうかである。これを Nawata and Kimura[30]に基づき述べる。図 5 に示すように、両者には正の相関関係が認められるので、SBP のみを説明変数とした次式で与えられるモデル E を考える。

$$\text{モデル E: } y_i^* = \beta_1 + \beta_2 \text{SBP} + u_i.$$

によると、このモデルの推定結果は以下の通りである。(カッコ内は、推定値の標準誤差)

$$y_i^* = 13.264 + 0.1308 \text{SBP}, \quad \hat{\alpha} = 0.4094 (0.0007). \quad (9)$$

(0.466) (0.00367)

SBP の推定値は、正であり、その t 値は 35.70 でどのような合理的な有意水準においても正で有意である。一方、説明変数に、Age、Female、BMI を加えたモデル

$$\text{モデル F: } y_i^* = \beta_1 + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Female} + \beta_4 \text{SBP} + \beta_5 \text{BMI} + u_i.$$

の推定の結果は

$$y_i^* = -58.963 + 1.0416 \text{Age} + 9.0088 \text{Female} - 0.0250 \text{SBP} + 1.7028 \text{BMI}, \quad \hat{\alpha} = 0.4085 (0.0007). \quad (10)$$

(0.6973) (0.0101) (0.1554) (0.0035) (0.0186)

となる。モデル F では、SBP の推定値は負の値で 1% の水準で有意となる。Model A の推定結果で示したように、SBP と性別・年齢・BMI の間には強い関係がある。個人がコントロール可能である BMI について見ると、SBP と BMI の相関係数は 0.307 である。肥満と血圧の関係は、半世紀以上に渡り知られており [62]、数多くの研究 (Kotchen [63], Jiang et al. [64] and Leggio et al. [65]) が行われており、本論文でもすでに示したように各種の要素の影響を考慮しても強い関係が認められる。本研究は、高血圧リスクが見かけ上のものであり、肥満のような他の要素の影響を間接的に示しているに過ぎない可能性を示唆している。さらに、降圧剤の使用は腎臓等の他の健康状況にも影響を与える副作用が示唆されており [21] [68]、その点からも検討が必要であろう。

5.2 コーホートの設定

次いで考えられるのは、コーホート研究でコーホートが適切に設定されていなかった可能性がある。モデル A で推定結果は、各種の要素の影響を強く受ける。例えば、年齢が 10 歳異なると SBP は、平均約 5mmHg 異なる。年齢のコーホートの幅を 10 歳などすると、幅が広過ぎコーホート内で年齢分布が血圧の分布で代替されてしまい、血圧が結果に影響しているように評価してしまう可能性がある。

5.3 標本選択による偏り

さらに、これまで、明示的に示されてこなかった問題として、Heckman [46] 等で指摘された分析対象の標本選択に関する偏り (sample selection bias) の問題がある。これを Nawata and Kimura[56]に基づいて説明する。ここで、ある個人が病院に行くなど、また、調査に協力するなどして、調査対象となるのは、

$$\varsigma_1^* = \xi_1' \theta + \omega_1 > 0, \quad (11)$$

を満足する場合であるとする。ここで、 ς_1^* は調査へ参加することに対する個人の意向を表す潜在変数であり、 ξ_1 と θ は、血圧を含む個人の特性を示す変数およびそのパラメータからなる変数である。ここで、 $1(A)$ を A が真の場合 1、偽の場合 0 となるインディケータ関数とし、 $\varsigma_1 = 1(\varsigma_1^* > 0)$ とする。個人は、

$$\varsigma_2^* = \xi_2' \theta + \omega_2 > 0, \quad (12)$$

の場合ある疾病 (例えば CVD など) になるとする。 ς_2^* は他の健康状態を表す潜在変数であり、 ξ_2 および θ は健康状態に影響する変数およびパラメータのベクトルとする。 $\varsigma_2 = 1(\varsigma_2^* > 0)$ とし、

(ω_1, ω_2) はそれぞれ平均 0、分散 1 の 2 変量正規分布に従う確率変数とする。一般の大衆において、その疾病になる確率は、

$$P(\varsigma_2 = 1) = P(-\omega_2 < \xi_2' \theta) = \Phi(\xi_2' \theta). \quad (13)$$

で与えられる。ここで、 Φ は、標準正規分布の分布関数である。

多変量正規分布の性質から、一般性を失うことなく、

$$\omega_2 = b\omega_1 + \epsilon \quad (14)$$

と表すことが出来る。 ω_1 と ϵ は独立な標準正規分布に従う確率変数である。調査の参加者がその疾病を発病する確率は、

$$P(\zeta_2 = 1 | \zeta_1 = 1) = E_{\omega_1} E_{\epsilon}(\zeta_2 = 1 | \zeta_1 = 1) \quad (15)$$

$$= E_{\omega_1} \{ \Phi(\xi'_2 \vartheta + b\omega_1) | -\omega_1 < \xi'_1 \theta \}$$

$$= \frac{1}{\Phi(\xi'_1 \theta)} \int_{-\infty}^{\xi'_1 \theta} \Phi(\xi'_2 \vartheta + b\varphi) \phi(\varphi) d\varphi,$$

で与えられる。ここで、 E_{ω_1} は ω_1 に関する期待値であり、 ϕ は標準正規分布の確率密度関数である。部分積分によって、

$$\int \Phi(a + b\varphi) \phi(\varphi) d\varphi = \Phi(a + b\varphi) \Phi(\varphi) - \int b\phi(a + b\varphi) \phi(\varphi) d\varphi \quad (16)$$

を得る。ここで、

$$\phi(a + b\varphi) \phi(\varphi) = \frac{1}{2\pi} \exp\left[-\frac{1}{2}\{(a + b\varphi)^2 + \varphi^2\}\right] \quad (17)$$

$$= \frac{1}{2\pi} \exp\left[-\frac{1}{2}\{(b^2 + 1)\varphi^2 + 2ab\varphi + a^2\}\right]$$

$$= \frac{1}{2\pi} \exp\left[-\frac{1}{2}\left\{(b^2 + 1)\left\{\varphi^2 + 2\frac{ab}{b^2 + 1}\varphi + \left(\frac{ab}{b^2 + 1}\right)^2\right\} + a^2 - \frac{(ab)^2}{b^2 + 1}\right\}\right]$$

$$= \frac{1}{2\pi} \exp\left[-\frac{1}{2}\left\{(b^2 + 1)\left(\varphi + \frac{ab}{b^2 + 1}\right)^2 + a^2 - \frac{(ab)^2}{b^2 + 1}\right\}\right]$$

$$= d\phi\left\{-\frac{1}{2c^2}(\varphi + e)^2\right\},$$

$$c = \frac{1}{\sqrt{b^2 + 1}}, \quad d = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left\{a^2 - \frac{(ab)^2}{b^2 + 1}\right\}, \quad e = \frac{(ab)}{b^2 + 1}.$$

である。したがって、

$$\int_{-\infty}^{\delta} \phi(a + b\varphi) \phi(z) dz = d \int_{-\infty}^{\delta} \phi\left\{-\frac{1}{2c^2}(\varphi + e)^2\right\} dz \quad (18)$$

$$= d \int_{-\infty}^{\delta+e} \phi\left(-\frac{v}{2c^2}\right) dv = d \int_{-\infty}^{c(\delta+e)} \phi(w) \frac{dv}{dw} dw = cd\Phi\{c(\delta + e)\}$$

であり、

$$\int_{-\infty}^{\delta} \Phi(a + b\varphi) \phi(\varphi) d\varphi = \Phi(a + b\delta) \Phi(\delta) - bcd\Phi\{c(\delta + e)\} \quad (19)$$

$$P(\zeta_2 = 1 | \zeta_1 = 1) = \Phi(\xi'_2 \vartheta + b\xi'_1 \theta) - bcd\Phi\{c(\xi'_1 \theta + e)\} / \Phi(\xi'_1 \theta)$$

$$\neq P(\zeta_2 = 1).$$

となり、 $b=0$ (ω_1 と ω_2 が独立) の場合以外は標本選択による偏りを生じる。これまでの研究、特に病院に来る患者を対象としたものでは、健康状態は一般人より悪く、より疾病を発病しやすい傾向があるとの仮定は妥当なものであろう。また、RCT においても健康状況により関心のある個人が長期間の調査に参加しやすい傾向がある可能性も否定出来ない。

一方、本研究で対象としたデータは、労働安全衛生法によって、健康診断の受診が義務付けられており、(どのような健康保険組合に所属しているかの問題はあるが) 健康状態と調査対象の選択には、本質的に関係がなく、より、 $b=0$ に近くなっており、健康人を含む一般大衆の健康状態を知るのにより適したデータであると考えられる。

5.4 Cox の比例ハザード・モデルにおける時間依存変数

SPRINT 等の研究では、Cox の比例ハザード・モデルが使われているが、説明変数には、時間とともに変化する時間依存変数(time-dependent variable, time-varying covariate)が含まれており、その影響を考える必要がある。いま、 n 人の対象があり、対象とする疾病を発病するまでの時間は連続時間であるとする。

同時に 2 人以上が発病することはなく $t_i \neq t_j, i \neq j$ で、死亡時間順に $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ であるとする。Cox

の比例ハザード・モデルは、ハザード関数 $h_i(t)$ が時間に依存する部分と x_i 時間に依存しない説明変数のベクトル x_i の関数の積として

$$h_i(t) = \lambda(t) \exp(x_i' \beta), \quad (20)$$

で与えられるモデルである。モデルの推定には、コックス回帰法とも呼ばれる部分最尤法(partial likelihood method)が使われる。これは、時刻 t_i に発病していない対象者の集合を A_i とする。(i は t_i の微小時間後に死亡し、 A_i に含まれるとする。) t から微小時間後 $t + \Delta t$ までにこのうち、1 名が発病する確率は

は近似的に $\sum_{j \in A_i} h_j(t) \Delta t$ で与えられる。このうち、 i が発病する条件付確率は、

$$L_i = h_i(t_i) \Delta t / \sum_{j \in A_i} h_j(t) \Delta t = \exp(x_i' \beta) / \sum_{j \in A_i} \exp(x_j' \beta), \quad (21)$$

となる。これをすべての対象について掛け合わせると、ロジット法に似た、部分尤度

$$L = L_1 \cdot L_2 \cdots L_n, \quad (22)$$

が得られ、これを最大化することによって、推定量を求めることが出来る。この推定法では、 t_i の順位のみを使っており、 t_i の値自体は用いていない。しかしながら、ハザード関数は、 t に依存している部分とそれ以外の変数に分けることが出来ると仮定しているが、説明変数が時間依存変数を含む場合は、問題を生じる。疾病の発病はモデルの説明変数である対象者の特性・健康状況に大きく依存する。Cox の比例ハザード・モデルは一部の時間依存型の変数を含む分析に拡張されているが、Stata などの既存のパッケージプログラムで推定することの出来るモデルは

$$h(t, x_{it}) = h_0(t) \exp \left[\sum_j \beta_j x_{ij} + \sum_j \gamma_j x_{ij} g_j(t) \right], \quad (23)$$

といった関数のみに限られている。なお、Stata では、 $g_j(t)$ として

- i) $g_j(t) = t$ ii) $g_j(t) = \log t$ iii) $g_j(t)$ がステップ関数(step function)

の場合に限られており、(年齢のように変化が一定のものと異なり)健康状況のように複雑な変化をする時間依存変数を使った場合に用いることは出来ない。

このため、一例として、次のようなモデルを使った分析が必要となる。対象期間 t は、離散的 (例えば年や月) に変化し、1 期間内では、説明変数の値は変化しないものとする。対象者 i の t 期における健康状況を表す(連続的に変化する)潜在変数を y_{it}^* とし、 y_{it}^* は説明変数の k 次元のベクトル数 x_{it} の線形関数として

$$y_{it}^* = x_{it}'\beta + u_{it}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (24)$$

で表されるとする。 u_{it} は観測されない誤差項、 n は分析した対象者数である。 x_{it} は t に依存して変化する変数を含むことが出来る。 i は $y_{it}^* \geq 0$ の場合は疾病を発病せず、 $y_{it}^* < 0$ の場合発病するとする。 $G(u)$ を u_{it} の分布関数とすると、 t 期における非発病・発病確率は、

$$P[u_{it} \geq -x_{it}'\beta] = 1 - G(-x_{it}'\beta) \quad (25)$$

$$P[u_{it} < -x_{it}'\beta] = G(-x_{it}'\beta),$$

で与えられる。Cox の比例ハザード・モデルと対比するため $G(u)$ として、指数分布、 $G(u) = 1 - \exp(-u), u \geq 0$ を仮定すると、

$$P[u_{it} \geq -x_{it}'\beta] = \exp(x_{it}'\beta) \quad P[u_{it} < -x_{it}'\beta] = 1 - \exp(x_{it}'\beta), \quad (26)$$

を得る。対象者 i の調査期間を t_i とする。対象者が新たに発病した場合は、 $t_i - 1$ 期までは発病せずに、 t_i 期に発病したことになるので、その確率は

$$P_{1i} = \left\{ \prod_{t=1}^{t_i-1} \exp(x_{it}'\beta) \right\} \{1 - \exp(x_{it_i}'\beta)\} = \exp\left\{ \sum_{t=1}^{t_i-1} x_{it}'\beta \right\} \{1 - \exp(x_{it_i}'\beta)\}. \quad (27)$$

また、調査期間中健康であり続け、発病しなかった場合の確率は、

$$P_{0i} = \prod_{t=1}^{t_i} \exp(x_{it}'\beta) = \exp\left(\sum_{t=1}^{t_i} x_{it}'\beta\right), \quad (28)$$

で与えられる。 i が調査期間に発病した場合を $y_i = 1$, しなかった場合を $y_i = 0$ とすると、尤度関数

$$L = \prod_{y_i=1} P_{1i} \prod_{y_i=0} P_{0i}, \quad (29)$$

を得る。したがって、対数尤度関数は、

$$\begin{aligned} \log L &= \sum_{i=1}^n \left[\sum_{t=1}^{t_i-1} x_{it}'\beta + y_i \log\{1 - \exp(x_{it_i}'\beta)\} + (1 - y_i)x_{it_i}'\beta \right] \quad (30) \\ &= \sum_{i=1}^n [(t_i - 1)(\bar{x}_i'\beta) + y_i \log\{1 - \exp(x_{it_i}'\beta)\} + (1 - y_i)x_{it_i}'\beta], \quad \bar{x}_i = \frac{1}{t_i - 1} \sum_{t=1}^{t_i-1} x_{it}, \end{aligned}$$

となる。すなわち、健康状況を表す説明変数のように時間によって複雑に変化する時間依存を含む場合は、単純な Cox の比例ハザード・モデルを用いることは出来ない。

以上のように、先行研究は各種の問題がある。このことは実際の高血圧の治療（特に、運動や食事といった生活習慣の改善によらない降圧剤によるもの）に関しての問題を提起している。すなわち、降圧剤にはいくつかの種類[67]があるが降圧剤の投与によって強制的に血圧低下を図ることについては医療費の面ばかりでなく、降圧剤の副作用[68]を考慮した薬剤の選択等、患者の健康状態等に十分な配慮[69]が必要であろう。血圧の分布は性別、年齢、健康状態、生活習慣、（日本は人種において均一性が高いため本研究で用いたデータ・ベースでは分析不可能であるが）人種等個人の特性に大きく依存する。例え、血圧が健康状況に影響するとしても、個人の特性を無視した 140/90 や 130/80 といった一律基準を設けることに對しても再検討が必要であろう。

2017 年の ACC/AHA ガイドラインの変更は、米国に留まらず、世界的にも非常に大きな影響を与えることが予想される。新ガイドラインの妥当性に関しては、SPRINT といった特定の研究や CVD といった特定の項目に留まらない広範囲の疾病を含む体系的な見直し、さらに、必要に応じた（健常人を含む）新たな調査・研究が必要であろう。

6. 結論

本研究では、3つの健康保険組合協力のもと、88,211人から得られた175,123件の健康診断結果、6,312,125 件のレセプトを統合したデータ・ベースを使用した。まず、血圧の分布について分析した。その結果、年齢、性別、BMI、既往歴、いくつかの生活習慣が影響することが認められた。コーホート分析を行う場合などは例えば年齢の幅を適正に選択することの重要性が示唆された。次に、血圧の医療費に関する影響を分析した。現在の日本の医療保険システムにおいては、多くの場合、同一の診療行為に対しては同一の医療費が支払われるため、医療費は投入された医療資源の量を表す良い指標と考えられる。医療費データは、多くの0を含み、また、少数の対象者が多額の支出をするといった右に裾の厚い分布になっているため、分析には、べき乗変換トーマット・モデルを用いた。この結果、また、DBPの推定量の数値は（5%の有意水準ではあるが）正值となったが、降圧剤の服用による医療費の増加はダミー変数の導入により考慮されているにも関わらず、SBPの値は負値となり、そのt値の絶対値は20を超えた。このことは、高血圧の閾値を130/80 mmHgに下げる2017ACC/AHAのガイドラインを支持しないという結果になった。また、SBPに関するダミー変数を導入したモデルを使い、ある数値を超えると医療費が高額になるという「閾値仮説」をSBPに関して検証したが、連続モデルとほぼ同様の結果を得た。

SBPと医療費の2変数のみを比較すると、正の相関関係が認められ、単回帰モデルでは、SBPの推定値は、正の値となり、そのt値も35を超え有意となる。しかしながら、年齢・性別・BMIを加えたモデルでは、推定値は1%の有意水準で負の値となる。このことは、SBPと医療費の関係は、表面的なものに過ぎない可能性があることを示唆していると考えられる。特に、肥満との関係に関する研究・検討が行われる必要があるであろう。2017 ACC/AHAガイドラインの影響は非常に大きく、心臓血液関連の循環器の疾病のみならず、他の疾病の影響を含むさらなる分析の必要性を示唆していると考えられる。また、費用対効果を含む新ガイドラインの是非に関するさらなる研究も必要であろう。詳細な精度の高い研究を行うためには、さらに多数の個人の長期に渡るデータ・ベースが必要であるが、これらは今後、直ちに取り組まなければならない検討課題である。

参考文献

- [1] 厚生労働省(2018)「平成 28 年度 国民医療費の概況」
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/16/index.html>
- [2] 労働厚生省(2015)「保険医療 2015」
<https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/shakaihoshou/hokeniryou2035/future/>
- [3] 厚生労働省(2016)「労働安全衛生法に基づく定期健康診断」
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyo-Soumuka/0000136750.pdf>
- [4] 健康保険組合連合会(2018)「健保連について」
<https://www.kenporen.com/outline/>
- [5] 全国健康保険協会管掌健康保険 (2018)「事業年報 平成 28 年度」
<http://www.kyoukaikenpo.or.jp/~media/Files/honbu/cat740/3011/181114001.pdf>
- [6] 厚生労働省(2018)「我が国の医療保険について」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryohi/iryohuhoken/iryohuhoken01/index.html

- [7] 関沢洋一(2016)『エビデンスに基づく医療(EBM)探訪第 3 回「高血圧はどの程度危険か」』,独立行政法人 経済産業研究所.
<https://www.rieti.go.jp/users/sekizawa-yoichi/serial/003.html>
- [8] World Health Organization (2018) Raised blood pressure.
https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/
- [9] Whelton, P.K., Carey, R.M., Arrow, W.S. et al. (Writing Committee Members) (2018)
“2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,” *Hypertension*, 71, e13-e115.
<https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>
(Correction: *Hypertension*, e140-e144.)
- [10] Whelton, P.K., Carey, R.M., Arrow, W.S., et al. (2018) “2017 Guideline for Blood Pressure in Adults,” American College of Cardiology.
<http://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/11/09/11/41/2017-guideline-for-high-blood-pressure-in-adults>
- [11] Carey, R.M. and Whelton P.K. for the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee (2018)
“Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline,” *Annals of Internal Medicine*, 168, 351-335.
<https://doi.org/10.7326/M17-3203>
- [12] Surfstat.australia: An Online text in Introductory Statistics (2018) Summarising and Presenting Data, Normal Distributions.
<http://surfstat.anu.edu.au/surfstat-home/1-3-1.html>
- [13] 日本高血圧学会(2014)「高血圧治療ガイドライン 2014」
http://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf
- [14] Blood Pressure Association, UK (2008), Blood pressure chart for adults.
<http://www.bloodpressureuk.org/BloodPressureandyou/Thebasics/Bloodpressurechart>
- [15] National Heart, Lung and Blood Institute, US Department of Health & Human Services (2015) Description of High Blood Pressure. <https://www.nhlbi.nih.gov/>
- [16] Guidelines Subcommittee (1999) “1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension,” *Journal of Hypertension*, 17, 151-183.
https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/1999/17020/1999_World_Health_Organization_International.1.aspx
- [17] Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.B., et al. (2003) “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.” *Hypertension*, 42, 1206-1252.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- [18] National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Department of Health and Human Services (2004) “National High Blood Pressure Education Program: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (Complete Report).”
<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf>
- [19] American Academy of Family Physicians (AAFP) (2017) AAFP Decides to Not Endorse AHA/ACC Hypertension Guideline, Academy Continues to Endorse JNC8 Guideline. AAFP News.
<https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20171212notendorseaha-accgdline.html>
- [20] Boston University & the National Heart, Lung, & Blood Institute (2019) Framingham Heart Study.
<https://www.framinghamheartstudy.org/>
- [21] Wright, J.T., J.D. Williamson, P.K. Whelton, , et al. (SPRINT Research Group) (2015) “A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control,” *New England Journal of Medicine*, 373, 2103-2116.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- [22] Harvard Health Publishing (2017) The Power of the Placebo Effect, Harvard Medical School.
<https://www.health.harvard.edu/mental-health/the-power-of-the-placebo-effect>

- [23] Hoenemeyer, T.W., Kaptchuk, T.J., Mehta, T.S., et al. (2018) “Open-Label Placebo Treatment for Cancer-Related Fatigue: A Randomized-Controlled Clinical Trial,” *Scientific Reports*, 8, 2784.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-20993-y>
- [24] ACCORD Study Group (2010) “Effect of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus,” *New England Journal of Medicine*, 362, 1575-1585.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- [25] Prospective Studies Collaboration (2002) “Age-specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: A Meta-analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies,” *Lancet*, 360, 1903–13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493255>
- [26] Ettehad D., C. A. Emdin, A. et al. (2016) “Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Lancet*, 387, 957-967.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [27] Joffres, M.R., Mamet, P., MacLean, D.R., et al. (2001) “Distribution of Blood Pressure and Hypertension in Canada and the United States. American,” *Journal of Hypertension*, 14, 1099-1105. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02211-7](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02211-7)
- [28] Rapsomaniki, E., Timmis, A., George, J., et al. (2014) “Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1.25 Million People,” *Lancet*, 383, 1899-1911.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)
- [29] Muntner, P., Carey, R.M., Gidding, S., et al. (2018) “Potential U.S. Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline,” *Journal of the American College of Cardiology*, 71, 109-118/
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.073>
- [30] Nawata, K. and Kimura, M. (2018) “Does High Systolic Blood Pressure Truly Increase Medical Expenditure? An Empirical Analysis of the New 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline,” *Health*, 10, 1044-1065.
<https://doi.org/10.4236/health.2018.108079>
- [31] 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 (2018) 「NIPPON DATA 2010」
<https://hs-web.shiga-med.ac.jp/Nippondata/NIPPONDATA2010/>
- [32] Miura, K., M. Nagai and T. Ohkubo (2013) “Epidemiology of Hypertension in Japan – Where are We Now? –”, *Circulation Journal*, 77, 2226-2231.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0847>
- [33] Fujiyoshi, A., T. Ohkubo, K. Miura et al. (2012) “Blood Pressure Categories and Log-term Risk of Cardiovascular Disease According to Age Group in Japanese Men and Women,” *Hypertension Research*, 35, 947-953.
<https://www.nature.com/articles/hr201287>
- [34] Asayama K., M. Satoh, Y. Murakami et al. (2014), “Cardiovascular Risk With and Without Antihypertensive Drug Treatment in the Japanese General Population Participant-Level Meta-Analysis,” *Hypertension*, 63, 1189–1197
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03206>
- [35] 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野久山町研究室(2018)「久山町研究」
<http://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/about/index.html>
- [36] Honda T., D.Yoshida, J. Hata et al.(2018) “Development and Validation of Modified Risk Prediction Models for Cardiovascular Disease and its Subtypes: The Hisayama Study,” *Atherosclerosis*, 279, 38-44.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.014>
- [37] World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003) “2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) Statement on Management of Hypertension,” *Journal of Hypertension*, 11, 1983-1992.
<http://infodocor.org/rafabravo/who.pdf>
- [38] Gaziano, T.A., Bitton, A., Anand, S., et al. (2009) “The Global Cost of Nonoptimal Blood Pressure,” *Journal of Hypertension*, 27, 1472-1477.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832a9ba3>

- [39] Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., et al . (2017) “Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Updates: A Report from the American Heart Association,” *Circulation*, 135, e146-e603.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [40] Wang, G., Grosse, G.S.D. and Schooley, M.W. (2017) “Conducting Research on the Economics of Hypertension to Improve Cardiovascular Health,” *American Journal of Preventive Medicine*, 53, S115-S117.
<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.08.005>
- [41] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016) High Blood Pressure Fact Sheet.
https://www.cdc.gov/dhbsp/data_statistics/fact_sheets/fs_bloodpressure.htm
- [42] Blanchflower, D.G. and Oswald, A.J. (2008) “Hypertension and Happiness across Nations,” *Journal of Health Economics*, 27, 218-233.
<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2007.06.002>
- [43] Mojon-Azzi, S. and Sousa-Pazo, A. (2011) “Hypertension and Life Satisfaction: A Analysis Using Data from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe,” *Applied Economics Letters*, 18, 183-187.
<https://doi.org/10.1080/13504850903508291>
- [44] 関沢洋一(2017)『エビデンスに基づく医療 (EBM) 探訪第 5 回「エビデンスに基づく医療がハイジャックされている?」』独立行政法人経済産業研究所.
<https://www.rieti.go.jp/users/sekizawa-yoichi/serial/005.html>
- [45] Nawata, K., Sekizawa, Y. and Kimura, M. (2018) “Evaluation of Blood Pressure Control Medicines Using Health and Medical Checkup Data in Japan: Alternative Methods for Randomized Controlled Trials,” *Health*, 10, 587-603.
<https://doi.org/10.4236/health.2018.105047>
- [46] Heckman, J. (1979) “Sample Selection Bias as a Specification Error,” *Econometrica*, 47, 153-161.<https://doi.org/10.2307/1912352>
- [47] Rose, G. (2001) “Sick Individuals and Sick Population,”. *International Journal of Epidemiology*, 30, 427-432.
<https://doi.org/10.1093/ije/30.3.427>
- [48] Omiboni, S., Aristizabal, D., De la Sierra, A., et al . (2016) “Hypertension Types Defined by Clinic and Ambulatory Blood Pressure in 14142 Patients Referred to Hypertension Clinics Worldwide. Data from ARTEMIS Study,” *Journal of Hypertension*, 34, 2187-2198.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001074>
- [49] Alleyne, D. (2010) “The Impact of User Fees on Health Costs and Health Burdens in Jamaica: The Cases of Diabetes and Hypertension,” *Social and Economic Studies*, 59, 91-121.
<https://www.jstor.org/stable/27866613>
- [50] Gorman, B.K. and Porter, J.R. (2011) “Social Networks and Support, Gender, and Radical/Ethic Disparities in Hypertension among Older Adults,” *Population Research & Policy Review*, 20, 885-911.
<https://doi.org/10.1007/s11113-011-9215-4>
- [51] Nawata, K., Matsumoto, A., Kajihara, K., et al . (2017) “Evaluation of the Distribution of and Factors Affecting Blood Pressure Using Medical Checkup Data in Japan,” *Health*, 9, 124-137.
<https://doi.org/10.4236/health.2017.91009>
- [52] Gregori, D., Petrinco, M., Simona, B., et al . (2011) “Regression Models for Analyzing Costs and Their Determinants in Health Care: An Introductory Review,” *International Journal for Quality in Health Care*, 23, 331-341.
<https://doi.org/10.1093/intqhc/mzr010>
- [53] Deng, L., Lou, W. and Mitsakakis, N. (2018) “Modeling Right-Censored Medical Cost Data in Regression and the Effects of Covariates” *Statistical Methods & Applications*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10260-018-0428-0>
- [54] 縄田和満(1997) 「Logit, Probit, Tobit」 牧厚志他著、「応用計量経済学 II」第4章, 多賀出版
<http://www.taga-shuppan.co.jp/books/books.php?id=424>
- [55] Box, G.E.P. and Cox, D.R. (1964) “An Analysis of Transformation,” *Journal of the Royal Statistical Society B*, 26, 211-252.
- [56] Nawata K, and M. Kimura (2018) “Empirical studies of effects of high blood pressure on medical costs and heart disease: Is the 2017 ACC/AHA guideline supported by enough evidence?” *Health*, 10, 1498-1519.

<https://doi.org/10.4236/health.2018.1011115>

[57] CDC (2017) LDL and HDL Cholesterol: “Bad” and “Good” Cholesterol.

https://www.cdc.gov/cholesterol/ldl_hdl.htm

[58] American Heart Association (AHA) (2017) HDL (Good), LDL (Bad) Cholesterol and Triglycerides.

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/HDLLDLTriglycerides/HDL-Good-LDL-Bad-Cholesterol-and-Triglycerides_UCM_305561_Article.jsp#.WxUKUkjRCUk

[59] AHA (2017) About Cholesterol.

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/About-Cholesterol_UCM_001220_Article.jsp#.Wtrw2ojFKUk

[60] WHO (2018) Raised Cholesterol.

http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/

[61] U.S. National Library of Medicine (2018) Medical Encyclopedia.

<https://medlineplus.gov/encyclopedia.html>

[62] Kennel, W.B., Brand, N., Skinner, J.J., et al . (1967) “The Relation of Adiposity to Blood Pressure and Development of Hypertension: The Framingham Study,” *Annals of Internal Medicine*, 67, 48-59.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-67-1-48>

[63] Kotchen, T.A. (2010) “Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management,” *American Journal of Hypertension*, 23, 1170-1178.

<https://doi.org/10.1038/ajh.2010.172>

[64] Jiang, S.-Z., Lu, W., Zong, X.-F., et al . (2016) “Obesity and Hypertension,” *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12, 2395-2399.

<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3667>

[65] Loggi, M., Lombardi, M. and Caldarone, E. (2017) “The Relationship between Obesity and Hypertension: A Comprehensive Overviews on Twins,” *Hypertension Research*, 947-963. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.75>

[66] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Health Information Center (2014) Blood Pressure & Kidney Disease, What Is High Blood Pressure?

<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/high-blood-pressure>

[67] MedlinePlus (2018) High Blood Pressure Medicines, U.S. National Library of Medicine.

<https://medlineplus.gov/ency/article/007484.htm>

[68] WebMed (2018) Side Effects of High Blood Pressure Medications.

<https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/guide/side-effects-high-blood-pressure-medications#1>

[69] Harvard Health Publishing (2017) Controlling Blood Pressure with Fewer Side Effects, Harvard Medical School.

<https://www.health.harvard.edu/heart-health/controlling-blood-pressure-with-fewer-side-effects>