

身体活動量低下がうつ状態を介して、心血管死亡を引き起こす 因果メカニズムの解明—因果推論における機械学習の応用—

井 上 浩 輔*

ESTIMATING THE EFFECT OF LOW PHYSICAL ACTIVITY ON CARDIOVASCULAR DEATH THROUGH DEPRESSIVE SYMPTOMS: AN APPLICATION OF MACHINE LEARNING AND CAUSAL INFERENCE

Kosuke Inoue

Key words: daily step, depressive symptoms, cardiovascular disease, mortality, causal mediation analysis.

緒 言

運動不足は、日本のみならず世界的に重要な公衆衛生の課題であり、年間推定320万人の死亡を引き起こし、540億ドルの直接医療費を課している³⁾。今まで多くの先行研究では、身体活動の簡便かつ有効な尺度として日々の平均歩数を用い心血管疾患や認知症を含む健康アウトカムとの関係が示されてきた⁶⁾。しかしながら、スマートフォンの加速度センサーをもとにした最近の報告によると、米国居住者の1日の平均歩数はわずか4800歩であり、健康を維持するために一般的に推奨されている10000歩という数字を大きく下回っており¹⁾、エビデンスに基づく早急な対応が必要である。

抑うつ症状などのメンタルヘルスは心血管病と密接に関連する因子である⁴⁾。過去の大規模ケースコントロール研究では、うつ病を含む心理社会的ストレスが急性心筋梗塞のリスク（約30%）に寄与する、脂質・喫煙に次ぐ第3の因子であるこ

とが明らかとなっている¹⁰⁾。身体活動とメンタルヘルスが密接に関係していることから、身体活動量の簡便な客観的指標である平均歩数と、心血管病や死亡などの長期予後の関連において、抑うつ症状がどれだけ寄与しているかを明らかにすることは極めて重要である。

本研究では、米国成人の全国代表サンプルを用いて加速度計による1日の平均歩数と抑うつ症状、全死亡・心血管死亡の用量反応関係を調べた。更に、1日の歩数不足（10000歩/日未満 vs 10000歩/日以上）と死亡率の関連における抑うつ症状の媒介効果を、因果媒介解析を用いて定量化した（図1）。

方 法

A. 研究デザイン

本研究では米国健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES）2005～2006年のデータを2019年までの死亡記録とリンケージして使用した。NHANES は米国疾病対策

* 京都大学大学院医学研究科社会疫学分野 Department of Social Epidemiology, Graduate School of Medicine and School of Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan.

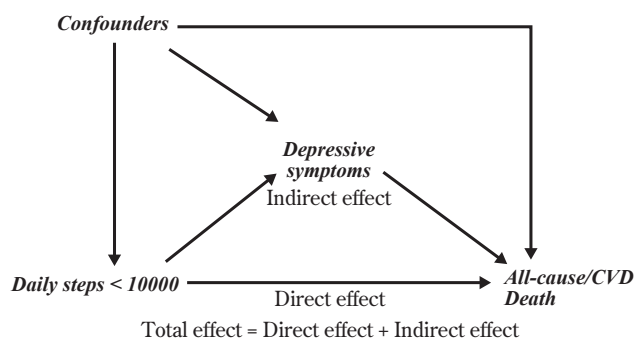


図 1. 因果ダイアグラム
Fig.1. Causal diagram under investigation.

予防センターの国立健康統計センターにより行われている調査である⁵⁾。NHANES では複雑なサンプリングデザインにより対象者を選定したうえで、質問紙によるアンケート・身体診察・血液尿データ採取を行っている。該当年のアンケート回答率は80.5%であった。加速度計データに基づき1日当たりの歩数が入手できた20歳以上の成人4372人のうち、不適切なデータであった対象者・下記の共変量のデータがない対象者は除外し、最終的な解析対象者は3466人であった。本研究は京都大学大学院医学研究科の倫理審査委員会の承諾を得て行った（承認番号：R3044）。

B. 曝露因子：1日の平均歩数

参加者は連続で7日間、起床時に腰部に加速度計（ActiGraph model 7164）を装着するよう指示された⁸⁾。加速度センサーの装着時間が10時間以上の日が1日以上ある人を対象としたうえで、期間中の1日の歩数を合計し、各参加者の測定時間が十分であった日数で割ることで、1日の平均歩数を算出した。

C. 中間因子：抑うつ症状

うつ病症状の評価には、9つの項目からなる患者健康質問票（PHQ-9）を使用した⁷⁾。5点以上の参加者は、少なくとも軽度の抑うつ症状を有すると判断した。

D. アウトカム：全死亡・心血管死亡

主要アウトカムは、全死亡であり、社会保障番号、氏名、生年月日、人種/民族、性別、出生州、居住州を含めたマッチングにより National Death Index に基づく死亡証明情報を用いた。副次アウトカムとして、国際疾病分類第10版のコード（I00-09, I11, I13, I20-51, I60-69）による死因

の基礎疾患により定義した心血管死亡を用いた。

E. 共変量

年齢、性別（男性、女性）、人種/民族（Hispanic, Non-Hispanic White, Non-Hispanic Black, Others）、教育状況（高校未満、高校または一般教育程度、それ以上）、保険の有無（民間保険、公的保険、保険なし）、婚姻状況（独身、既婚）、喫煙（Never, Former, Current）の情報は質問紙から収集した。併存疾患としては、糖尿病、高血圧、心血管疾患、がん、肺気腫それぞれについて医師から診断された既往があるかを変数として用いた。body mass index（BMI）は、体重と身長から算出し、慢性腎臓病は血液データから算出される eGFR によって定義した。

F. 統計解析

まず、平均歩数とうつ病の関連を調べるため、10000歩/日未満の対象者（vs 10000歩/日以上の対象者）の抑うつ症状に対するオッズ比を、多変量ロジスティックモデルを用いて算出した。次に多変量 COX 回帰モデルを用いて、10000歩/日未満の対象者（vs 10000歩/日以上の対象者）の全死亡・心血管死亡ハザード比を算出した。いずれのモデルにおいても交絡因子として上記の年齢、性別、人種/民族、保険の有無、配偶者の有無、喫煙、BMI、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、心血管疾患、がん、肺気腫の既往を調整した。更に、平均歩数と抑うつ症状、全死亡・心血管死亡との間の用量反応関係を評価するために、制限付き三次スプライン曲線を求めた。また、アンサンブル学習による targeted maximum likelihood estimation（TMLE）を用いることで、10000歩/日未満の対象者（vs 10000歩/日以上の対象者）の抑うつ症状および10年後死亡に対する二重ロバスト推定量、抑うつ症状の10年後死亡に対する二重ロバスト推定量を計算した。

因果媒介分析⁹⁾では上記の交絡因子を調整したうえで、不十分な平均歩数（10000歩/日未満 vs 10000歩/日以上）が抑うつ症状を介して全死亡・心血管死亡リスクを増大させるリスクを定量化することを目的とした。周辺構造モデルにおいて、中間因子を予測する機械学習モデル（ランダムフォレスト）を構築し、重みづけを算出すること

で、不十分な平均歩数と死亡の関連（総合効果）を抑うつ症状を介する場合（間接効果）と介さない場合（直接効果）でそれぞれ算出した。媒介される割合は、間接効果の対数を総合効果の対数で割り算出した。200回ブートストラップしたサンプルで分析を繰り返すことで、バイアス補正された95%信頼区間（CI）を推定した。最後に男女差の有無を評価するために性別によるサブグループ解析を施行した。すべての統計解析は、Stata version 17（StataCorp）および R version 4.2.2を用いて実施された。

結 果

参加者の平均年齢（標準偏差）は49（18）歳で、

52%が女性であった。平均歩数が10000歩/日未満である対象者は、10000歩/日以上の対象者と比較して、高齢・女性・多くの併存疾患を有していた（表1）。

A. 平均歩数と抑うつ症状の関連

3466人の成人のうち、711人（重み付けなし：21%，重み付けあり：20%）が抑うつ症状を示した。10000歩/日未満の平均歩数は、10000歩/日以上の平均歩数と比較して抑うつ症状が高いオッズを示した（調整後オッズ比 [95%信頼区間] = 1.80 [1.26 to 2.56]）。制限付き三次スプライン曲線において、歩数と抑うつ症状の用量反応性の関係を認めた（図2）。TMLEによって推定されたオッズ比（95%信頼区間）は1.65（1.30 to 2.00）であった。

表1. 対象者の属性
Table 1. Demographic characteristics of study participants.

	Adults with ≥ 10000 steps/day	Adults with < 10000 steps/day
Number of participants	906	2560
Age (mean (SD))	45.46 (14.71)	49.79 (19.42)
Women (%)	354 (39.1)	1448 (56.6)
Race (%)		
Non-Hispanic White	460 (50.8)	1305 (51.0)
Non-Hispanic Black	145 (16.0)	624 (24.4)
Hispanic	267 (29.5)	534 (20.9)
Others	34 (3.8)	97 (3.8)
Insurance (%)		
Uninsured	229 (25.3)	527 (20.6)
Private	570 (62.9)	1375 (53.7)
Public	107 (11.8)	658 (25.7)
Married (%)	590 (65.1)	1373 (53.6)
Smoking (%)		
Never	473 (52.2)	1324 (51.7)
Current	182 (20.1)	550 (21.5)
Former	251 (27.7)	686 (26.8)
Obesity (%)		
BMI < 25	323 (35.7)	720 (28.1)
BMI $25 < 30$	350 (38.6)	855 (33.4)
BMI ≥ 30	233 (25.7)	985 (38.5)
Diabetes (%)	53 (5.8)	305 (11.9)
Hypertension (%)	193 (21.3)	935 (36.5)
Chronic kidney disease (%)	906 (100.0)	2560 (100.0)
eGFR ≥ 90	39 (4.3)	320 (12.5)
eGFR $60 < 90$	49 (5.4)	243 (9.5)
eGFR < 60	6 (0.7)	66 (2.6)

BMI; body mass index.

B. 平均歩数と全死亡・心血管死亡の関連

中間観察期間13.5年において、全死亡は666人（重み付けなし：19%，重み付けあり：14%）、心血管死亡は216人（重み付けなし：7%，重み付

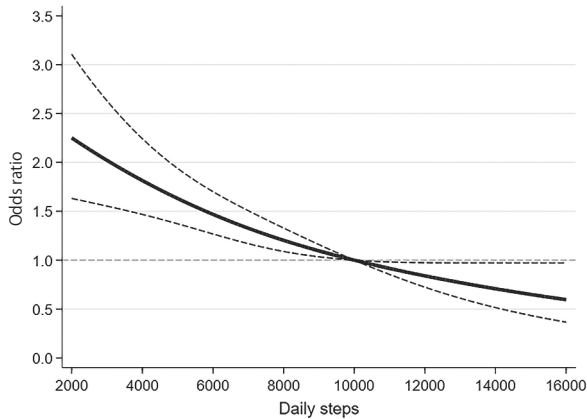


図2. 歩数と抑うつ症状の関係

Fig.2. Association between daily steps and elevated depressive symptoms.

Solid lines indicate odds ratios, dotted lines indicate 95% confidence intervals.

けあり：5%）に認められた。10000歩/日未満の平均歩数は、10000歩/日以上平均歩数と比較して高い全死亡・心血管死亡リスクを示したがいずれも統計的有意差は認めなかった（全死亡：調整後ハザード比 [95%信頼区間] = 1.56 [0.88 to 2.78], 心血管死亡：調整後ハザード比 [95%信頼区間] = 1.41 [0.80 to 2.51]）。制限付き三次スプライン曲線では特に10000歩/日未満で強い歩数と死亡の用量反応性の関係を認めた（図3）。TMLEによって推定された10000歩/日未満の平均歩数と抑うつ症状の10年後死亡リスク比（95%信頼区間）はそれぞれ1.34（1.06 to 1.70）、1.34（1.12 to 1.61）であった。

C. 平均歩数と全死亡・心血管死亡の関連における抑うつ症状の寄与度

抑うつ症状は、不十分な平均歩数（10000歩/日未満 vs 10000歩/日以上）と全死亡の関連の8.5%

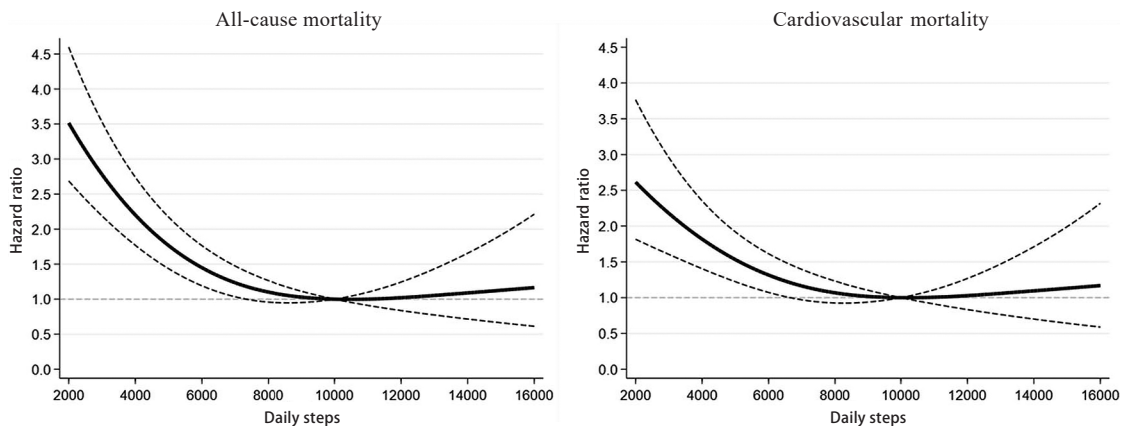


図3. 歩数と死亡の関係

Fig.3. Association between daily steps and mortality.

Solid lines indicate odds ratios, dotted lines indicate 95% confidence intervals.

表2. 歩数<10000/日が抑うつ症状を介して死亡に与える影響

Table 2. Association between daily steps (< 10000 vs $\geq$ 10000) and mortality through elevated depressive symptoms.

Population	Total effect HR (95% CI)	Direct effect HR (95% CI)	Indirect effect HR (95% CI)	%mediated
All-cause mortality				
Entire study sample	1.55 (1.18 to 1.93)	1.50 (1.12 to 1.84)	1.04 (1.02 to 1.06)	8.5
Male	1.91 (1.26 to 2.60)	1.82 (1.19 to 2.52)	1.05 (1.04 to 1.08)	7.6
Female	1.30 (0.92 to 2.01)	1.27 (0.88 to 1.98)	1.03 (1.01 to 1.08)	9.5
Cardiovascular mortality				
Entire study sample	1.39 (0.89 to 2.03)	1.25 (0.78 to 1.86)	1.11 (1.08 to 1.18)	31.7
Male	2.43 (1.52 to 6.19)	2.21 (1.33 to 5.25)	1.10 (1.06 to 1.21)	10.8
Female	0.94 (0.55 to 2.11)	0.86 (0.51 to 2.00)	1.09 (1.04 to 1.18)	NA

HR; hazard ratio, 95%CI; 95% confidence interval, NA; not applicable.

を媒介すると推定された（表2）。抑うつ症状を媒介した間接効果は性別によらず認められた（全体：調整後ハザード比[95%信頼区間]=1.04[1.02 to 1.06], 男性：調整後ハザード比[95%信頼区間]=1.05 [1.04 to 1.08], 女性：調整後ハザード比[95%信頼区間]=1.03 [1.01 to 1.08]）。心血管死亡については、イベント数が少なく統計的な評価は一部困難であったものの、性別によらず、全死亡よりも大きな間接効果が推定された（全体：調整後ハザード比[95%信頼区間]=1.11 [1.08 to 1.18], 男性：調整後ハザード比[95%信頼区間]=1.10 [1.06 to 1.21], 女性：調整後ハザード比[95%信頼区間]=1.09 [1.04 to 1.18]）。

考 察

全米の代表サンプル3466人を用いて、不十分な平均歩数が抑うつ症状、全死亡・心血管死亡のリスクを用量依存的に増大していることが示された。また、因果媒介分析に機械学習を応用することで、10000歩/日未満の平均歩数と全死亡の関連において抑うつ症状が10%程度媒介していることが明らかになり、その媒介度は心血管死亡に対する関連では30%にまで増大した。

本研究結果は、特に身体活動量を増やすことが難しい集団（基礎疾患により運動制限がある患者、高齢者など）に対して、抑うつ状態を予防・治療するための社会的介入・臨床介入を行うことが、歩数低下による全死亡リスクを10%程度、心血管死亡リスクを30%程度低下させることが示唆された。性別ごとに検討した結果、不十分な平均歩数と死亡の関連自体は女性よりも男性で強い傾向であったにもかかわらず、抑うつ症状を介した間接効果は性別にかかわらず全死亡ハザード比=1.03-1.05、心血管死亡ハザード比=1.09-1.11と一貫して認めており、男女いずれもメンタルヘルスマネジメントが長期予後改善に重要な役割を担うことが示された。

先行研究において、平均歩数や抑うつ症状それぞれの因子と全死亡・心血管死亡の関連は示されてきたものの^{4,6)}、身体活動量低下が心血管イベントをきたすリスクのうち、どの程度抑うつ症状が寄与しているか、という点については明らかでな

かった。また、これらの因子は社会経済的因子（貧困や孤独など）や生活習慣（喫煙・食事など）、併存疾患などのさまざまな要因と複雑にかかわりあっており²⁾、古典的な統計手法では因果関係を適切に推定できない限界があった。機械学習の柔軟かつ高次元なモデリングを因果媒介解析の枠組みに应用することで、それらの限界点を打破した本研究結果は、身体活動量・抑うつ症状・長期予後の因果関係に関する今までの知見を一步前進させることが期待される。一方で、観察データに基づく本研究結果を解釈する際には、①未測定交絡因子の存在（特に因果媒介分析の場合）、②測定バイアス（特に加速度計を着用しているときに日常とは異なる運動習慣を示す Reactivity という現象によるバイアス）、③平均歩数と抑うつ症状の逆因果の可能性（抑うつ症状による身体活動量の変化）などの限界点には注意する必要がある。また、本研究結果で得られた米国の一般成人における知見を今後、国内でのデータ収集・解析を通して日本の一般成人におけるエビデンスへと拡張していくことが求められる。

総 括

不十分な平均歩数はうつ症状および全死亡・心血管死亡のリスク増大に関連していた。更にうつ症状は不十分な平均歩数と死亡の関連の一部を媒介しており、本研究結果は、うつ状態を予防・治療するための社会的介入・臨床介入を行うことが、身体活動量低下による心血管死亡リスクを軽減する可能性を示唆する。

謝 辞

本研究は、公益財団法人明治安田厚生事業団による第37回若手研究者のための健康科学研究助成のご支援を賜り実施いたしました。関係者の皆さまに厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Althoff T, et al. (2017): Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nature*, **547**(7663), 336-339.
- 2) Carney RM, et al. (2017): Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol*, **14**(3), 145-155.
- 3) Ding D, et al. (2016): The economic burden of physical

- inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*, **388**(10051), 1311-1324.
- 4) Harshfield EL, et al. (2020): Association between depressive symptoms and incident cardiovascular diseases. *JAMA*, **324**(23), 2396-2405.
 - 5) National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention National Health and Nutrition Examination Survey (2019). Accessed February 11, 2019. www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm
 - 6) Saint-Maurice PF, et al. (2020): Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. *JAMA*, **323**(12), 1151-1160.
 - 7) Spitzer RL, et al. (1999): Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*, **282**(18), 1737-1744.
 - 8) Troiano RP, et al. (2008): Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*, **40**(1), 181-188.
 - 9) VanderWeele TJ (2016): Mediation analysis: a practitioner's guide. *Annu Rev Public Health*, **37**, 17-32.
 - 10) Yusuf S, et al. (2004): Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, **364**(9438), 937-952.