

基線細変動正常								
	なし	早発	軽度変動	高度変動	軽度遅発	高度遅発	軽度遷延	高度遷延
正常脈	1	2	2	3	2	3	3	4
頻脈	2	2	3	3	3	4	3	4
軽度徐脈	3	3	3	4	4	4	4	4
高度徐脈	4	4	#	4	4	4	#	#

基線細変動減少								
	なし	早発	軽度変動	高度変動	軽度遅発	高度遅発	軽度遷延	高度遷延
正常脈	2	3	3	4	3	4	4	4
頻脈	3	3	4	4	4	4	4	4
軽度徐脈	4	4	4	4	4	4	4	4
高度徐脈	4	4	#	4	4	4	#	#

基線細変動消失	4							
基線細変動増加	2	2	3	3	3	4	3	4
サイナソイダルパターン	3	4	5					

図 6 日本産科婦人科学会編“胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針”における胎児心拍数パターンレベルと胎児警戒レベル

注 1：心拍数基線の細分類

頻脈：161 bpm<sup>-</sup>，正常脈：110-160 bpm，軽度徐脈：80-110 bpm，高度徐脈：<79 bpm

注 2：基線細変動の分類

細変動増加：26 bpm<sup>-</sup>，正常細変動：6-25 bpm，細変動減少：-5 bpm，細変動消失：肉眼的に認められない

注 3：一過性徐脈の分類

変動：心拍数減少開始-最下点までの時間 30 秒未満，減少幅 15 bpm 以上，かつ全経過（減少開始-基線まで回復）が 15 秒-2 分未満

早発：心拍数減少開始-最下点までの時間 30 秒以上，かつ最下点と陣痛最強点が一致

遅発：心拍数減少開始-最下点までの時間 30 秒以上，かつ最下点が陣痛最強点に遅れる

遷延：減少幅 15 bpm 以上，かつ全経過（減少開始-基線まで回復）が 2-10 分未満

注 4：一過性徐脈の軽度と高度についての細分類

・早発一過性徐脈には軽度・高度を分類しない。

以下を高度の基準とし，それ以外を軽度とする。

・変動一過性徐脈：最下点<70 bpm で持続時間が 30 秒以上，または最下点が 70-79 bpm 未満で持続時間が 60 秒以上

・遅発一過性徐脈：基線から最下点までの心拍数低下が 15 bpm 以上

・遷延一過性徐脈：最下点が 80 bpm 未満

## 11 日産婦新基準作成までの歴史的背景

2003 年（平成 15 年）に日本産科婦人科学会周

産期委員会が報告した“胎児心拍数図の用語と定義”は，わが国における胎児心拍数パターンの読み方の標準化をねらったものである<sup>12)</sup>。この基準は，1997 年に発表された米国 National Institute of

表 2 胎児心拍数図からの警戒レベル 5 分類とそれらに対する推奨される対応

警戒度	対応
1. 正常波形 (normal pattern)	経過観察
2. 亜正常波形 (subnormal pattern)	経過観察, 監視の強化, あるいは保存的処置
3. 異常波形レベル I (abnormal pattern level I)	監視の強化, 保存的処置の施行, あるいは急速遂娩の準備
4. 異常波形レベル II (abnormal pattern level II)	保存的処置の施行, 急速遂娩の準備, あるいは急速遂娩
5. 異常波形レベル III (abnormal pattern level III)	急速遂娩

- 注 1) すべての胎児心拍数図は警戒レベル 1-5 のいずれかに分類される。  
 注 2) 対応は経過観察, 監視強化, 保存的処置, 急速遂娩準備, 急速遂娩実行に 5 分類, 警戒レベルに応じてこれらの対応を行う。  
 注 3) 保存的処置の内容: 体位変換, 酸素投与, 輸液, 促進剤注入速度の調節・停止, 場合によっては人工羊水注入, 刺激による一過性頻脈の誘発, 子宮収縮抑制剤の投与など  
 注 4) 警戒レベルに応じて, 対応を検討する場合, 妊婦の背景 (妊娠週数, 母体合併症, 胎児発育異常, 臍帯・胎盤・羊水の異常など) ならびに施設の事情 (緊急帝王切開準備時間など) を考慮する。

HOMELAND SECURITY ADVISORY SYSTEM	医師			
	麻酔科医 手術場ナース	新生児 蘇生者	手術室 手術器械	
SEVERE	立ち会い	立ち会い	立ち会い	準備OK
HIGH	立ち会い	情報提供	情報提供	準備
ELEVATED <small>Substantial Risk of Downward Attacks</small>	立ち会い			使えるかどうか 確認
GUARDED	情報提供			
LOW				

図 7 胎児警戒レベルに添った, 人員配置と設備・機器体勢

Child Health and Human Development (NICHD) のリサーチガイドライン<sup>14)</sup>に準拠している。これらのガイドラインは, 胎児健康度に関する評価に対して, 2つの極端な例のみしか言及していない。“基線, 基線細変動が正常であり, 一過性頻脈があり, 一過性徐脈がないとき, 胎児は健康である”と“基線細変動の消失を伴った, 繰り返す遅発一過性徐脈や高度変動一過性徐脈, または高度遷延一過性徐脈や高度徐脈が出現するとき, 胎児 well-being は障害されているおそれがあると判断する”の2点である。これらを考慮し, 本ガイドラインでは周産期委員会の提案どおり“基線細変動

の減少を伴った”場合にはそれらが正常である場合より, 図7に示すように警戒度レベルを1段階上昇させている。また, “基線細変動消失”の場合には, それのみで警戒度レベル5 (異常波形レベルIII) としている。基線細変動増加例では一部警戒度レベルが上がっていることにも注意する。

上記の極端な2つの例以外に関しては, 一致した意見を見ていなかった。しかし, 分娩監視装置が広く普及していることを鑑みると, 上記2つの極端例以外のパターンに関しても, 胎児 well-being 評価と臨床的対応の標準化を早急に確立する必要があり, 英国, カナダ, さらに米国におい

て、心拍数パターンを中心とした所見と胎児健康度の解釈および臨床的対応に対してガイドラインが提案された。それぞれ3段階(3-tier system)に分類されているが、中間分類が広すぎる欠点がある。そこで、わが国においては独自に5段階(5-tier system)の評価が推奨<sup>8)10)</sup>された。

## 12 日産婦新基準の医学的根拠

8 文献を検討した報告は以下の結論を得ている。① 基線細変動が正常であれば、98%にアシドーシス(pH<7.10)がない。② 基線細変動が減少または消失すれば、その23%にアシドーシスがある。この結論を考慮すると臨床現場においては、基線細変動は胎児 well-being を予測するうえで最重要視すべき項目と考えられる。

また、遅発一過性徐脈(late deceleration)と変動一過性徐脈(variable deceleration)は、徐脈の程度や徐脈持続時間に規定される重症度が増すにつれて、有意の胎児血 pH 低下が観察されている<sup>15)16)</sup>。すなわち、遅発一過性徐脈においては、一過性徐脈の心拍数下降度が45 bpm以上、15-45 bpm、15 bpm未滿と軽度になるに従って、胎児血 pH が上昇する。また、変動一過性徐脈においては、高度(持続時間60秒以上、かつ最下点70 bpm未滿)、中等度(持続時間60秒以上、かつ最下点70-80 bpm、持続時間30-60秒、かつ最下点70 bpm未滿)、そして軽度(それ以外の変動一過性徐脈)になるに従って胎児血 pH が上昇する。文献的報告はないが、遷延一過性徐脈(prolonged deceleration)においても同様であると推定される。

### ■ おわりに

周産期医療が再構築されようというこの時期に、さらなる産科医と麻酔科医の連携を深めるために、周産期医療から見た“外のインフラ”の話題として妊産婦死亡の問題、“内のインフラ”の話題として分娩時胎児管理の問題を述べ、その中でどのような連携法があるのか可能性を述べた。行った方策が、どのように反映されているのかという、ショートフィードバック体制を確立するこ

ともきわめて重要であることを付記する。

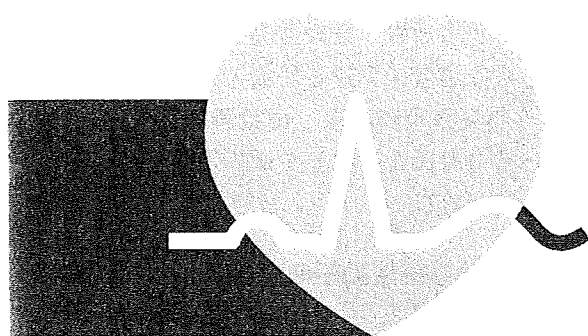
### 引用文献

- 1) 周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会。「周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会報告書」～周産期救急医療における「安心」と「安全」の確保に向けて～. 2009年3月4日.
- 2) 池田智明, 袴 純子. 妊産婦死亡リンケージ調査. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成19年度総括・分担研究報告. 2008; p.15-35.
- 3) 池田智明, 袴 純子. 妊娠に合併した一般救急疾患受け入れに関する全国アンケート. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成18年度総括・分担研究報告. 2007; p.111-38.
- 4) 野口圭一. 一般救急医療システムの中の母子救急の位置づけ. 厚生省心身障害研究「周産期医療システムの改善, 評価に関する研究」平成3年度研究報告. 1992; p.37-41.
- 5) 中林正雄, 朝倉啓文, 久保隆彦, 小林隆夫, 斎藤滋, 佐藤昌司. わが国の周産期センターにおける妊産婦死亡の分析と防止対策. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成18年度総括・分担研究報告. 2007; p.249-70.
- 6) 末原則幸, 杉本 壽, 中谷壽男, 小倉裕司, 鍛冶有登, 松岡哲也ほか. 周産期医療システムと救命救急システムの協力体制に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成19年度総括・分担研究報告. 2008; p.149-54.
- 7) 照井克生, 上山博史, 大西佳彦, 奥富俊之, 小野健二, 川名 信ほか. 周産期センターにおける麻酔科診療実態調査 緊急帝王切開術の対応を中心に. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成20年度総括・分担研究報

- 告. 2009 ; p.347-61.
- 8) 周産期委員会. 胎児機能不全の診断基準の作成と検証に関する小委員会報告 (委員長：岡井 崇). 日産婦会誌 2008 ; 60 : 1220-1.
  - 9) Parer JT. Asphyxia and brain damage. Handbook of fetal heart rate monitoring. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1997. p.197.
  - 10) 周産期委員会. 胎児の総合評価に関する小委員会報告 (委員長：岡井 崇). 日産婦会誌 2007 ; 59 : 1159-65.
  - 11) Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC. The scalp stimulation test : a clinical alternative to fetal scalp blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148 : 274-7.
  - 12) 日本産科婦人科学会. 胎児心拍数図に関する用語・定義 (改訂案). 日産婦会誌 2002 ; 54 : 4.
  - 13) Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 25e1-6e6.
  - 14) Electronic fetal heart rate monitoring. Research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health Planning Workshop. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1385-90.
  - 15) Paul RH, Suidan AK, Yeh S, Schifrin BS, Hon EH. Clinical fetal monitoring. VII. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 123 : 206-10.
  - 16) Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, Takemura H. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. Am J Obstet Gynecol 1969 ; 104 : 1190-206.
-

# 心臓病をもった女性の 妊娠と分娩

企画：池田智明(国立循環器病センター周産期科)



## HEART's Selection

“Saving mothers' lives”—妊産婦の保健事業に最も先進的に取り組んでいる国イギリスにおいて、3年に一度発行される妊産婦死亡調査報告書のタイトルである。2003～5年の3年間の報告によると、イギリスにおける妊産婦死亡の原因の第1位に心血管疾患があげられており、10万出産あたり2.3人と報告され、この20年間で2倍以上となっている。2005年のわが国における妊産婦死亡率が10万出産あたり5.7人、そのうち心血管疾患を含めた間接産科的死亡率が10万出産あたり1.6人であるのと比較して、これはかなり高い数値である。また、WHOの統計においても、心血管疾患は世界の妊産婦死亡の原因のトップとなっている。このような日本と諸外国の違いには、もちろん人種や生活様式の違い、生活・医療水準の差が関与しているのであろうが、わが国の死亡診断書の書式や妊産婦死亡の届出の仕方など、「届出漏れ」が起こり得る制度上の欠陥もあると考えられる。直接・間接産科的死亡の割合や、分娩7週以降1年以内の後期妊産婦死亡数が諸外国に比してあまりにも少ない点などから、わが国における心血管疾患による母体死亡の実数は、届出よりもはるかに上回るのではないかと予測されるのである。

このように、最悪の場合「母体の死」にも直面する心臓病合併妊娠であるが、重症先天性心疾患などの治療成績の向上、検査や診断技術の発達、出産年齢の高齢化、生活の欧米化などにより、わが国でも増加傾向にあると思われる。

今回はこのような背景をもとに、総論は各専門書にお任せすることとし、臨床現場でしばしば直面し、なかなか解決にいたらない疑問事項、リスク評価方法や薬物の使い方、妊娠・出産をめぐる心負荷が患者予後に与える影響などについて、日ごろから心臓病合併妊娠の臨床に携わっておられる専門家に解説をお願いした。また、本年上半期で厚生労働省科学研究事業のもとに全国調査を行っている周産期心筋症について、最近の話題を中心に取り上げることとした。

心血管疾患合併妊娠は、特殊で、各専門領域の境界域にあり、各科の連携が必須である。“Saving mothers' lives”を合言葉に、産科医、循環器科医、小児科医、外科医、麻酔科医などが手を携え、日々の診療にあたるのが大切であり、この特集がその一助となれば幸いである。

## 胎児心拍数モニターの意義 —過去から現在までを振り返って

池田智明<sup>1)</sup>/菅 幸恵<sup>2)</sup>

**(SUMMARY)** 胎児心拍数モニタリングは全米85%の分娩で使用され、日本でも臨床的に広く普及しているにもかかわらず、新生児仮死や脳性麻痺を減少させるというエビデンスはない。しかし、正常と判定したときに、ほとんど全てにおいて児の健康度は良好であるとされる。これまでの胎児心拍数モニタリングの歴史を振り返ることで、その意義、および現在のガイドラインを再確認し、その臨床的能力を限定して使用することの重要性を認識していく必要がある。〔臨床検査 53:409-415, 2009〕

**(KEYWORDS)** 胎児心拍数モニタリング(fetal heart rate monitoring), Electric fetal monitoring (EFM), Cardiotocogram (CTG), ガイドライン

### はじめに

胎児心拍数(FHR)モニタリングは極めてユニークな検査である。表1は、妊娠に関する臨床検査法が、臨床的意義に関してランダム化コントロール試験を受けた結果と、実際の臨床の現場医でどれだけ普及しているかを表したものである<sup>1)</sup>。この結果は、2003年時の米国の状況を表しており、一部わが国の事情と相違する。しかし、ここで、注目すべきは、全米85%の分娩で使用され広く臨床的に普及しているFHRモニタリングが、実は、新生児仮死や脳性麻痺を減少させるというエビデンスがないのである。また、胎児健康度を表すという意義が乏しいのである。なぜこのような評価が下された検査に対して、臨床医は

いまだに使用し続けているのであろうか。このことを、理解していただくために、FHRモニタリングの歴史を振り返っていくこととする。

### 胎児健康度モニタリングの始まり

1817年にLaennecらによって聴診器が開発されたが、その5年後にはDeKergaredecによって胎児心音が聴取されている。それ以来、胎児心音は胎児が生きている証として重視されてきた。さらに、1893年にVon Winckelが胎児心拍数160 bpm (beat per minute) 以上、120 bpm 以下は胎児仮死の徴候であると述べた<sup>2)</sup>。胎児心拍数による胎児健康度の評価法が始まったが、19世紀末の基準が、その後、90年間にもわたって用いられていたのである。

1960年前後に、米国のEdward Hon (1958)<sup>3)</sup>、ウルグアイのRoberto Caldeyro-Barcia (1966)<sup>4)</sup>とドイツのKonrad Hammacher (1967)<sup>5)</sup>がそれぞれ独自に、瞬時胎児心拍数を経時的に表す方法〔FHRモニタリング, Electric fetal monitoring (EFM)<sup>6)</sup>、あるいは胎児心拍数陣痛図(cardiotocogram; CTG)]を開発した。近代産科学はこの発明から始まったといっても過言ではないであろう。なかでも、Honを中心とする流れが、その後のEFMの歴史を形作っていくのである。

Edward Honは、オーストラリアで育った中国人であるが、Loma Linda大学医学部を卒業した後、Yale大学産婦人科に勤務していた。元来、

1) IKEDA Tomoaki 国立循環器病センター周産期科・部長

2) SUGA Sachie 同科

表1 妊娠に関する臨床検査法におけるエビデンスと普及度

妊娠に関する臨床検査法	ランダム化コントロール試験のエビデンスレベルと推奨レベル	臨床的普及度
試験エビデンスと臨床的普及度が合致している例		
胎児超音波イメージ検査(妊娠中期)	I, B	+++
家庭子宮収縮モニター	I, E	--
胎児ドブラ検査(ハイリスク妊娠)	I, B	+
子宮収縮抑制(7日未満)	I, A	+++
切迫早産へのステロイド投与(単回投与)	I, A	+++
切迫早産への甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン投与	I, E	---
胎児フィブロネクチン(negative predict value)	I, A	++
試験エビデンスと臨床的普及度が合致しない例		
胎児心拍数モニタリング	I, C	+++
児頭血採取	I, B	--
胎児超音波イメージ検査(妊娠末期)	I, E	+++
子宮収縮抑制(7日未満)	I, D	++
試験エビデンスに対する臨床的評価が未だ不明な例		
切迫早産へのステロイド投与(複数回投与)	I, C	+/-
胎児パルスオキシメータ	I, C	+/-
胎児心電図 ST 部分解析(STAN)	I, B	一部で試験されている

エビデンスレベルはI~III, 推奨レベルは, US Preventive Services Task Force によるA~Eの五段階評価, 臨床的普及度は, --~+++ , [文献1]を改変] 2003年時点から過去30年間の米国の状況を表している。

工学系, 電気系に秀でており, 独自に胎児瞬時心拍数モニターを発明する(図1)。分娩時の胎児モニターの目的に開発されたこの装置は, 破水後に胎児先進部に鰐口クリップで装着するものであったが, その後らせん型電極が開発され, 安定した記録が可能となった。

Hon は, 良き共同研究者であった Edward Quilligan とともに, 南カルフォルニア大学(USC)に場所を移し, EFM の臨床応用を行う。USC は, 当時, ヒスパニック系妊婦を中心に, 世界でも最も分娩取り扱いが多かったからである。分娩室に隣接した実験室で改良された EFM を応用し, データが蓄積されていった。しかし, 臨床導入当時に, EFM を全く装着しない群と, 装着した群とのランダム化研究がなされていなかったことが, 後々まで, EFM の有効性に対する, 科学的証明ができない恨みを残すこととなる。

## 臨床現場での使用広がり, 期待感

EFM が生まれた背景を少し説明したい。EFM が開発された1960年前後は, 19世紀のイギリスの整形外科医 Little の報告から, 脳性麻痺や精神発達遅滞などの「周産期脳障害」は, 分娩時の仮死が主な原因であるとする考えが一般的であった<sup>7)</sup>。また, 1951年に Lillienfeld と Parkhurst が提唱した “continuum of reproductive casualty” という概念も一般に信じられていた<sup>8)</sup>。これは, 「周産期脳障害」は, 胎児が, 低酸素性ストレスに対して「代償している状態」と「死亡」の間に位置し, 代償できなくなった状態のときに起こるものという概念である。プエルトリコのアカゲザル施設を使った, Myers の一連の実験も, この概念を支持した<sup>9)</sup>。

時期を同じくした麻酔法と輸血制度の発達により, 帝王切開術が以前より安全にできるようになっていた。このことは, 分娩時に EFM で低酸素症を早期に発見し, 異常があれば帝王切開術に

よって娩出することで、新生児仮死はほとんど防ぐことができるようになり、脳性麻痺や精神発達遅滞は激減すると信じられた(Quilligan, 1975)<sup>10)</sup>。1971年、米国のNixon大統領がPresident's commission on maternal retardationの中で、2000年までに半減することをNational goalと設定したときには、ほとんどの医療関係者が、当然到達できるものと考えたのである。

1980年の腹壁ドプラ法の開発、1980年の自己相関法(autocorrelation)は、EFMをより侵襲の少ない検査法と発展させた。機器の小型化と低価格化もあって、一般の産科施設への普及はすばやかかった。

当時、尿中エストジオールをはじめとする胎児健康度を評価する生化学法とEFMとどちらが良いかという、専門家内の議論が多く見られた。しかし、これもリアルタイムに児の健康度が評価できるEFMに軍配が上がることになる。

さらに、1660年代、ベルリンのErich Salingによって、血中ガスと酸塩基状態の分析用の胎児採血法(fetal blood sampling: FBS)が導入された<sup>11)</sup>が、FHRパターンとFBSのどちらが優れているかという議論もあった。しかし、EFMをスクリーニングとして使用し、FHRをバックアップとして使用し、相互補完的に使用することで決着がついた。

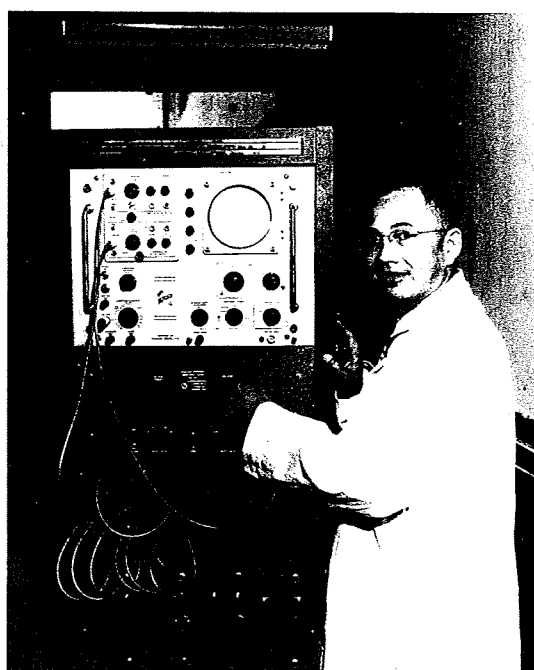


図1 Edward Hon と初期の胎児心拍数モニタリング(Julian Parer 博士から)

## 分娩前の胎児健康度検査としても使用されるようになった

最初は分娩時のみの適応であったが、分娩前の胎児評価法として、オキシトシンにより陣痛を負

### わが国へのEFMの導入と「Lateの恐怖」

わが国に、EFMが本格的に臨床の場へ導入されたのは、1970年代の後半であった。このとき、分娩時のFHRモニタリング、CST、NSTが、歴史的な開発の経緯や、臨床的意義が充分理解されないままに、米国から輸入された。現在でも、分娩時のFHRモニタリングがNSTと呼ばれることをしばしば耳にするが、CSTとNSTは分娩前の胎児健康度検査として明確に区別すべきである。時間的には、妊娠から分娩へと経過するため、NSTの異常(すなわち一過性頻脈の有無で判定)は子宮収縮を伴うCSTの異常(遅発一過性徐脈の有無で判定)に先行するものと考えられた。すなわち、胎児低酸素症が進行した場合には、一過性頻脈の消失がまず起こり、遅発一過性徐脈が出現し、アスフィキシアへと進行すると考えたの

である。1981年の日本産婦人科医会(旧日本母体保護協会)ME委員会から提唱されたFHRパターンの判定でも、「胎児ジストレス-遅発一過性徐脈-帝王切開」と最も重症なランクに位置づけられた。したがって、臨床家は一過性徐脈をみたら娩出を考えねばならないと「Lateの恐怖」に怯える事となる。しかし胎児生理学的には全く反対であり、Murataらによる(1983)アカゲザル胎仔の実験でも証明されているように、多くの遅発一過性徐脈は低酸素血症(hypoxiemia)のサインであり、一過性頻脈の消失は、基線細変動の消失とはほぼ臨床的意義を同じくする酸血症(acidosis)を示唆するものなのである。したがって、遅発一過性徐脈の出現は以外に多く、注意すべきサインであるが、特に基線細変動が保たれているならば、多くの場合、直ちに娩出する必要はない。



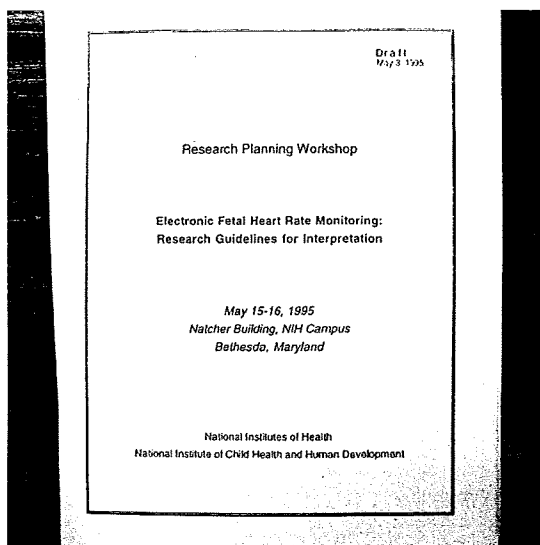


図2 ガイドラインのコンセンサス会議

1995年から約2年間に、米国国立小児健康育成研究所(NICHHD)がスポンサーとなって、北米を中心に18人の専門家が集まった。1995年5月15日、16日に行われた第1回会議資料の表紙。胎児心拍数モニタリングの用語や定義についての熱い討論が行われたが、コンセンサスが得られることが難しかった。

荷する contraction stress test (CST) が開発された。これは、Poseらが1969年に考案したものであるが、Long beach 記念病院のFreemanらが、多くの臨床例に応用して、有用性を証明した<sup>12)</sup>。同病院のRochardはレジデントの時に、CSTが陰性である症例は、すべてCSTの前の、オキシトシン負荷をしない時間に20分間に2回以上の一過性頻脈があることを見出し、オキシトシン負荷なしのノンストレステスト(NST)を開発した<sup>13)</sup>。CSTの施行には禁忌症例が多いのに比べ、NSTはその簡便性から、瞬く間に臨床に広がっていったのである。

## EFM 受難期

以上のように、EFMが普及すると周産期死亡率は確かに低下したが、脳性麻痺や精神発達遅滞は減少しなかったのである。

当初の期待に反した結果であったことから、1970年代から80年代にかけて、2つのタイプの研究が盛んに行われた。1つは、分娩時にEFMを連続的に行った群と聴診法として間欠的に行っ

た群との比較である。当時は、胎児心拍数を聴取しない分娩を行うことは、倫理的に不可能な状況であった。この結果、EFM群は、間欠的聴診群に比べて、児の死亡率、罹患率、長期予後とも減少させるというものではなかった。反対に、どの研究においても、聴診群よりも有意に、帝王切開や吸引・鉗子分娩率が増加する悪影響まで明らかになった。

もう1つのタイプは、脳性麻痺など神経予後不良例を登録し、正常児と周産期因子を比較する研究である。全米の50,000例以上の出生を詳細に検討したCollaborative Perinatal Project of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NCPD)では、脳性麻痺児のうちで、出生時の低酸素症が脳性麻痺の原因とされた症例は、全体の12%と非常に少なく、精神発達遅滞とはほとんど関連しないと結論された<sup>14,15)</sup>。西オーストラリア、Perth周辺の、脳性麻痺登録制度は、全世界で最も完備された統計とみられているが、そのデータからも、たかだか15%の症例が分娩時の因子が脳性麻痺の原因であると推定されるにすぎなかった<sup>16)</sup>。

以上、EFMと聴診法の臨床研究と、脳性麻痺の疫学研究の結果から、分娩時の低酸素症が原因の周産期脳障害は、以前考えられているよりもマイナーな原因であることがわかったのであった。言い換えると、分娩時低酸素症によるアスフィキシアを予防するためのEFMがフルに有効利用したとしても、周産期脳障害全体を減少させるインパクトは少ないということであった。

## 臨床医の対応、医療訴訟と新たな試み

しかし、これら臨床および疫学研究の結果にもかかわらず、臨床医はEFMの使用を止めることはなかったのである。現在、わが国においても95%以上の分娩は、EFMを使用していると推定される。

その理由の1つは、胎児の健康を管理する医師として、偽陰性率(正常パターンにもかかわらず、実際には胎児健康状態が障害されている率)が極めて少ないという長所を持つこの検査は、少しで



Seminar of FHR monitoring in Miyazaki, Oct. 2-3, 2002, Miyazaki Medical College

図3 「胎児心拍数陣痛図の用語と定義」作成

日本産科婦人科学会周産期委員会(佐藤章委員長, 岡村州博小委員会委員長)にカルフォルニア大学医学部産婦人科 Julian Parer 教授を招き, わが国の「胎児心拍数陣痛図の用語と定義」を作成した。2002年10月2日, 3日の両日に, 宮崎医科大学医学部で Seminar of FHR monitoring in Miyazaki と題して開催された。前列中央が Parer 教授

も異常分娩を作らないようにするという現場の感覚にマッチしていたものと思われる。

もう1つの理由は, 増加する医療訴訟に対応するためであろう。米国では, 既に1970年代から件数, 訴訟額とも増加している。このため, 分娩時, 正常なFHR図や, 胎児血(分娩時の臍帯血も含まれる)を証拠として残しておくことが, 医療訴訟に備えるためにも重要なことであるという認識から, 分娩時のEFMを手放せなくなっている。近年のわが国の状況も同様である。日本医師会医師賠償責任保険への届け出件数は, 産婦人科医療事故が常にトップを占め, 約30%という高率である。胎児・新生児関連はその52%を占め, 更に, 分娩に伴う新生児異常の56%が脳性麻痺という統計もある<sup>17)</sup>。周産期脳障害は, 産婦人科医にとって, 医療訴訟と隣り合わせのセンシティブな問題なのである。

先に述べた, EFM群と聴診群の間で, 児の予後に差がなかったことの原因を探る検討がなされた。Thackerらがメタアナリシスに使った12の研究のうち, 異常FHRパターンが出現したときの対応プロトコルが述べられている研究は, わずか1例のみであった。つまり, FHRパターン

の分類, 解釈の仕方のみならず, 対応法も, 極めて区々で, 統一されていなかったのである。

FHRパターンの用語の統一に乗り出したのは, カルフォルニア大学サンフランシスコ校産婦人科教授 Julian Parer である。Parer は, 先述した Quilligan とともに, 米国国立小児健康成育研究所(NICHHD)に働きかけ, 用語ガイドラインのコンセンサス会議を開催した。北米の専門家を中心とした18人からなる委員会は, 1995年から数回開催された。(図2)しかし, 自分の用語と分類法を信じるあまり, 18人の統一見解をまとめることに極めて難渋したのである。Parerはこの状態を, 「ガラパゴス島のイグアナが, 銘々, 違う方向を向いて, 舌を突き出している状態」と形容している。しかし, 彼の並々ならぬ努力によって, 1997年には, 委員が合意した最低限の項目をNICHHDリサーチガイドラインとして, 発表するまでに至った。

## NICHHD ガイドライン以後の動き: わが国の受け入れ

NICHHD ガイドラインは, 多くの研究者に引用

され、少なくとも北米では用語の統一がなされた<sup>19)</sup>。2001年、イスラエルからの報告であるが、intra-observerのκ値は0.86、inter-observerのそれは0.71と、以前の報告と比較して上昇しており、NICHDガイドラインの普及効果の現れといえるであろう。わが国では、2000年から日本産科婦人科学会周産期委員会(佐藤章委員長、岡村州博小委員会委員長)が、胎児心拍数図の用語と定義の標準化問題に取り組んだ。Parerを検討会に招待するなど、NICHDガイドラインに基に作成された。(図3)2002年に、同委員会報告として「胎児心拍数陣痛図の用語と定義」が出された。NICHDガイドラインと同様に、専門家が合意した最大公約数的な用語のみを示しているために、実際分娩管理における対応までは含まれていなかった。

## 分娩時の対応まで含んだガイドラインを求めて

FHRパターンの用語の標準化はなされた感があるが、臨床的対応と管理(マネジメント)に関したガイドラインまで踏み込んだものは、医療訴訟問題もからんで、なかなかできなかった。前述したNICHDガイドライン委員会でも、2つの極端な例のみしか専門家のコンセンサスを得なかった。すなわち、「基線、基線細変動が正常であり、一過性頻脈があり、一過性徐脈がないとき、胎児は健康である」と「基線細変動の消失を伴った、繰り返す遅発一過性徐脈や高度変動一過性徐脈、または、高度遷延一過性徐脈や高度徐脈が出現するとき、胎児well-beingは障害されている恐れがあると判断する」の2点である。しかし、それ以外のFHRパターンと胎児well-beingの関連に関しては、一致した意見をみていない。

管理(マネジメント)の標準化まで踏み込んだ試みは、1987年のFIGOガイドラインが最初であろう。その後、FIGOガイドラインに準拠した、英国産科婦人科学会ガイドライン(RCOG)が2001年に、カナダ産科婦人科学会は2007年に、FHRパターン評価に加えて、臨床的対応まで踏み込んだガイドラインを既に発刊した。これは、FHRパターンを正常(normal)、疑い(suspicious)または

表2 2008年、日本産科婦人科学会周産期委員会編、「胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針」による、心拍数波形の5分類

1. 正常波形	normal pattern
2. 亜正常波形	subnormal pattern
3. 異常波形 レベルⅠ	abnormal pattern level I
4. 異常波形 レベルⅡ	abnormal pattern level II
5. 異常波形 レベルⅢ	abnormal pattern level III

異常波形レベルⅠ、Ⅱ、Ⅲを「胎児機能不全」と呼ぶこととする。

異型(atypical)、異常(pathologicalまたはabnormal)の3段階に分けるものである(3 tier system)。2007年に、Parerと著者は、FHRパターンを5段階(green, blue, yellow, orange, red)に分類し、それぞれに対して臨床的対応のサンプルを提唱した(5 tier system)。

日本産科婦人科学会周産期委員会(岡井崇委員長)も、2008年に、「胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針」を発表した<sup>18)</sup>。この指針は、分娩中のFHRパターンに基づき、胎児警戒度を5つに分類し(表2)、現在の医学的知識から妥当とみなされる4段階の対応と処置を指示したものである。

米国産科婦人科学会(ACOG)も、米国周産期学会(SMFM)、およびNICHDの3団体合同の再評価ワークショップを2008年4月に、企画することとなったのである。NICHDの「胎児心拍数モニタリングワークショップ(Electric fetal heart rate monitoring: A reevaluation workshop)」である。この会議で、FHRパターンが、カテゴリーⅠ(正常:normal)、カテゴリーⅡ(未決定:indeterminate)、およびカテゴリーⅢ(異常:abnormal)と3つに分類された。

## おわりに：胎児心拍数モニターの意味

以上、EFMの歴史を概略した。周産期学の黎明期に、くしくも世界の違った3つの場所で発明されたEFMは、その、簡便性と胎児の状態をリアルタイムに知らせるという特性から、十分な臨床研究なしで、瞬く間に広がった。さらに、ライバルと目された、妊婦尿中エストリールなどの生

化学的検査を過去のものとし、胎児血サンプリングなども補完的に取り込むなど、EFMは、周産期学の「花形」だったのである。しかし、当初の脳性麻痺などの周産期脳障害を減少させるばかりでなく、周産期死亡率も低下させず、帝王切開や鉗子・吸引分娩率を上昇させるなど、「悪い検査」というレッテルを貼られた時期がある。しかし、現場の医師は使用をやめなかった。有効性が確かめられないのに、これ程、現場に愛され普及している検査法もない、極めてユニークな検査である。EFNの意義は、なんとと言っても正常と判定したときに、ほとんどすべてにおいて児の健康度は良好であるということである。導入当初に大きな期待をかけられたが、FHRパターン判読と、さらに対応まで標準的に行っていき、その臨床的能力を限定して使用していくことが重要である。すなわち、分娩以前の脳障害の判定などという大きな期待をかけないとともに、今後、異常と判定された時の対応を標準化するなど、地道な努力を積み重ねていくべきである。

#### 文 献

- 1) Parer JT: Obstetric technologies: what determines clinical acceptance or rejection of results of randomized controlled trials? *Am J Obstet Gynecol* 188: 1622-1628, 2003
- 2) Hellman LM: Electronics in obstetrics and gynecology. *J Obstet Gynecol by Commonw* 72: 896-906, 1965
- 3) Hon EH: A fetal electrocardiographic electrode. *Yale J Biol Med* 39: 54-58, 1966
- 4) Caldeyro-Barcia R, Mendez-Bauer C, et al: Control of the human fetal heart rate during labor. in Cassels DE(eds): *The heart and circulation of the newborn and infant*. New York, Grune and Stratton, pp 7-36, 1966
- 5) Hammacher K: The diagnosis of fetal distress with an electronic fetal heart monitor. In Horsky J, Stembera ZK (eds): *Intrauterine dangers to the fetus*. Amsterdam, Excerpta Medic, 1967
- 6) Chester B. Martin, Jr.: Electronic fetal monitoring: a brief summary of its development, problems and prospects. *Eur J Obstet Gynecol* 78: 133-140, 1998
- 7) Little W: On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc London* 3: 293, 1861
- 8) Lillienfeld AM, Parkhurst EA: A study of the association of factors of pregnancy and parturition with the development of cerebral palsy. *Am J Hyg* 53: 262-282, 1951
- 9) Myers RE: Experimental brain damage in the newborn monkey. *J Neuropathol Exp Neurol* 26: 172, 1967
- 10) Quilligan EJ, Paul RH: Fetal monitoring: is it worth it? *Obstet Gynecol* 45: 96-100, 1975
- 11) Saling EA: A new method for examination of the infant during labour: introduction, technique, and principles. *Archives of Gynecology* 197: 102-122, 1962
- 12) Ray M, Freeman R K, et al: Clinical experience with the oxytocin challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 114: 1-9, 1976
- 13) Rochard F, Schiffrin BS, et al: Nonstressed fetal heart rate monitoring in the antepartum period. *Am J Obstet Gynecol* 126: 699-706, 1976
- 14) Nelson KB: What proportion of cerebral palsy is related to birth asphyxia? *J Pediatr* 112: 572-574, 1988
- 15) Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 315: 81-86, 1986
- 16) Blair E, Stanley F J: Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 112: 515-519, 1988
- 17) 市川尚: 周産期救急にかかわる医師紛争1: 最近の傾向. *臨床婦人科産科* 55: 1260-1262, 2001
- 18) 日本産科婦人科学会周産期委員会. 日本産科婦人科学会周産期委員会報告. *日本産科婦人科学会雑誌* 60: 1220-1229, 2008
- 19) 池田智明, 河崎良和: 分娩時の胎児ジストレスの診断. *産婦人科の実践* 53: 1301-1312, 2004

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 続 アメリカ医療の光と影

バースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利

李 啓充

●四六判 頁280 2009年  
定価2,310円(本体2,200円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00768-9]

患者の権利の中核をなす「自己決定権」が確立された歴史的経緯を、気鋭の著者が古典的事例を交えて詳述。延命治療の「中止・差し控え」に適応すべき原則を考える。さらに、セイフティ・ネットが切れ始めた米国の医療保険制度を明日の日本への警告としてとらえるとともに、笑いながら真剣な問題を考える「医療よもやまばなし」、患者の権利運動の先駆者である池永満弁護士との対談も収載。

## COMMENTARY

# Risk-prediction tools for cardiovascular disease based on Japanese cohort studies

Tomonori Okamura and Aya Higashiyama

*Hypertension Research* (2009) 32, 1053–1054; doi:10.1038/hr.2009.166; published online 9 October 2009

Individuals in the general population would benefit from knowing their future risk of cardiovascular disease (CVD), such as coronary heart disease (CHD) or stroke, because this would motivate them to improve their lifestyle and/or take medication adequately. Many risk-prediction tools have been developed for this purpose, mainly in Western populations; for example, the Framingham CHD risk score and New Zealand and European risk-assessment charts have been used for patient education.<sup>1–4</sup> High-risk strategy is an effective approach to preventing cardiovascular disease; high-risk status can be readily understood and strongly motivates individuals to change their lifestyle and/or maintain adherence to a medication regimen. Risk charts and scores are effective tools in such a strategy.<sup>5</sup> However, we cannot adopt the risk charts developed among the foreign populations because of the difference in CVD mortality and its subtypes among different countries.<sup>6</sup> Accordingly, there is a great need for risk-assessment charts or scores specific to the Japanese population.

A few risk charts and scores have been developed for Japanese populations. For example, in the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80), Ueshima *et al.*<sup>6</sup> presented their original risk charts, which were based on random sampling of the general population throughout Japan.<sup>7</sup> In these charts, the probabilities of death within 10 years from CHD, stroke and all CVDs were compiled in a color-coded display combining 10-year age group, systolic blood pressure,

smoking and serum total cholesterol and glucose levels. The six colors on each chart corresponded to levels of probability of CVD-related death. Unfortunately, these charts predicted only fatal CVD and were based on a limited number of predictive markers measured 30 years ago. The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) charts also show absolute and relative risk for primary and secondary CHD, derived from a 6-year prospective study of about 50 000 participants; however, the data are from a cohort of patients with mild hypercholesterolemia and under simvastatin treatment.<sup>8</sup> Risk charts for CHD and stroke from the Jichi Medical School (JMS) cohort study are also available; these were based on a 10-year prospective study of about 12 000 participants living in 12 communities, but the surveyed communities were limited to rural areas.<sup>9,10</sup>

Arima *et al.*<sup>11</sup> have now developed a risk-prediction tool based on one of the most famous Japanese cohorts. A total of 2634 participants in the Hisayama study were followed up for 14 years. Arima *et al.*<sup>11</sup> used data from randomly selected two-thirds of the study population to develop a new risk-prediction model that was then tested to compare observed and predicted outcomes in the remaining one-third. The model showed good performance in detecting high-risk individuals. Data are collected using a simple risk score sheet that records sex, age, systolic blood pressure, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and smoking status. The model was the first to entail a score sheet rather than risk charts and to use LDL and HDL cholesterol levels as prediction markers in a community setting. This score sheet would be a useful guide in identifying individuals at high risk of CVD during annual health check-ups in rural communities.

Still, there is a need for additional prediction tools tailored to the Japanese population. Although the study by Arima *et al.*<sup>11</sup> was carefully designed, it has some limitations, due mainly to its small sample size. First, sex-specific risk scores should be presented as in other previously published risk charts for the Japanese population;<sup>7–10</sup> however, Arima *et al.*<sup>11</sup> assessed men as having a higher risk for CVD than women by two points—equivalent to the risk increase with 10 additional years of age. Second, two types of risk score sheets are needed: one for CHD and another for stroke. The risk score sheets of the Hisayama study combined these end points into one category. Many Japanese cohort studies, including the Hisayama study, have clearly shown, a high level of serum LDL cholesterol is a risk factor for CHD, but not for stroke.<sup>12,13</sup> Third, their risk score sheet is based on a cohort study in one rural town. Accordingly, this score sheet may be limited in its generalizability to urban populations, in which the incidence of CHD is much higher than in rural populations.<sup>12,13</sup>

In any case, the risk-prediction tools available for use in the Japanese population will improve as ongoing epidemiological studies yield new outcomes. It is difficult to address this issue in a single cohort study. Meta-analysis using data on individual participants from many cohort studies may be an efficient way to develop a risk-prediction tool for the Japanese population in general.<sup>14</sup>

T Okamura and A Higashiyama are at the Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishirodai, Suita 565-8565, Japan.  
E-mail: okamurat@hsp.ncvc.go.jp

1 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.

2 Wood D, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint

- Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; **19**: 1434–1503.
- 3 1996 National Heart Foundation clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. Dyslipidaemia Advisory Group on behalf of the scientific committee of the National Heart Foundation of New Zealand. *N Z Med J* 1996; **109**: 224–231.
  - 4 Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, Rowland-Yeo K, Yeo WW. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; **320**: 671–676.
  - 5 Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; **14**: 32–38.
  - 6 Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008; **118**: 2702–2709.
  - 7 NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006; **70**: 1249–1255.
  - 8 Mabuchi H. New guideline for the management of hyperlipidemia according to patient category and global risk chart. *Nippon Rinsho* 2002; **60**: 908–915.
  - 9 Matsumoto M, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Tsutsumi A, Kajii E, Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. Risk charts illustrating the 10-year risk of myocardial infarction among residents of Japanese rural communities: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol* 2009; **19**: 94–100.
  - 10 Ishikawa S, Matsumoto M, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Tsutsumi A, Kajii E, Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. Risk charts illustrating the 10-year risk of stroke among residents of Japanese rural communities: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol* 2009; **19**: 101–106.
  - 11 Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: The Hisayama Study. *Hypertens Res* 2009; **32**: 1119–1122.
  - 12 Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density-lipoprotein cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. *Atherosclerosis* 2009; **203**: 587–592.
  - 13 Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009; **40**: 382–388.
  - 14 Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H. Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; **51**: 1483–1491.



## Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study

Tomonori Okamura<sup>a,\*</sup>, Yoshihiro Kokubo<sup>a</sup>, Makoto Watanabe<sup>a</sup>, Aya Higashiyama<sup>a</sup>, Yoshihiro Miyamoto<sup>b</sup>, Yasunao Yoshimasa<sup>b</sup>, Akira Okayama<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

<sup>b</sup> Department of Atherosclerosis and Diabetes, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

<sup>c</sup> The First Institute for Health Promotion and Health Care, Japan Anti-tuberculosis Association, Tokyo, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 27 May 2008

Received in revised form 20 July 2008

Accepted 21 July 2008

Available online 26 July 2008

#### Keywords:

Low-density lipoprotein cholesterol

Non-high-density lipoprotein cholesterol

Myocardial infarction

Stroke

Cohort studies

### ABSTRACT

**Objective:** Only a small number of population-based cohort studies have directly compared the predictive value of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) for coronary artery disease in Asian populations, such as Japan.

**Methods:** We performed an 11.9-year cohort study of 4694 men and women, aged 30–74 years, selected randomly from an urban general population in Japan. Baseline LDL-C levels were estimated using the Friedewald formula. The predictive values of LDL-C and non-HDL-C for myocardial infarction (MI) and stroke were compared.

**Results and conclusion:** During the follow-up period, there were 80 incident cases of MI and 139 of stroke, comprised of 23 intracerebral hemorrhages, 85 cerebral infarctions and 31 other types of stroke. The Hazard ratio (HR) for MI was highest in the top quintile of LDL-C (HR: 3.03, 95% CI, 1.32–6.96) when male and female data were combined. The HR for MI was also highest in the top quintile of non-HDL-C (HR: 2.97, 95% CI, 1.26–6.97). Analysis of trends showed a significant positive relationship between MI incidence and serum LDL-C and non-HDL-C levels (both  $P=0.02$ ). However, there was no relationship between the incidence of any subtype of stroke and either LDL-C or non-HDL-C. The predictive value of LDL-C and non-HDL-C for MI, assessed by calculating the differences in the  $-2 \ln [L]$  and area under the curve (AUC), were almost similar.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The causal relationship between high levels of serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and coronary artery disease (CAD) is well established [1–5]. Blood LDL-C levels are therefore the main target for lipid management in the majority of guidelines of developed countries for preventing atherosclerotic disease [3–5]. Some US cohort studies have also suggested that non-high-density lipoprotein (non-HDL-C) may be a better predictor of CAD [6,7]. However, to our knowledge, only one population-based cohort study has directly compared the predictive value of these lipid markers for CAD in an Asian population [8], which have a lower incidence of coronary artery disease, but a higher risk of stroke than Western populations [9–12]. Furthermore, although it has not

been shown that there is a positive relationship between the risk of any type of stroke and high serum levels of total cholesterol (TC) in the Japanese population [9,10], the effects on stroke incidence of the closely related lipid fractions, LDL-C and non-HDL-C, have not been evaluated.

The purpose of this study was therefore to investigate the predictive value of LDL-C and non-HDL-C for the incidence of CAD and stroke in a Japanese urban population over an 11.9-year period. Our *a priori* hypothesis was that both LDL-C and non-HDL-C may be useful predictors of CAD risk, but not of stroke risk.

### 2. Methods

#### 2.1. Populations

The Suita study [13,14], a cohort study of cardiovascular disease, was established in 1989 and included 12,200 Japanese urban residents of Suita City, Osaka. The participants, aged 30–79 years,

\* Corresponding author. Tel.: +81 6 6833 5012x2228/2188; fax: +81 6 6833 5300.  
E-mail address: [okamura@hsp.ncvc.go.jp](mailto:okamura@hsp.ncvc.go.jp) (T. Okamura).

were selected randomly from the municipality population registry. Of these, 6485 men and women had a baseline medical examination at the National Cardiovascular Center between September 1989 and March 1994 (participation rate: 53.2%). Of the 6485 participants, a total of 1791 were excluded for the following reasons: past history of coronary heart disease or stroke ( $n=208$ ), nonperiodical participation in baseline survey ( $n=79$ ), aged 75 or older ( $n=343$ ), non-fasting visit ( $n=153$ ), use of lipid-lowering agents such as statins ( $n=106$ ), serum triglyceride  $\geq 4.5$  mmol/l (400 mg/dl) ( $n=98$ ) and missing information at the baseline survey or lost to follow-up ( $n=804$ ). The data of the remaining 4694 participants (2169 men and 2525 women) were then analyzed. Informed consent was obtained from all participants. This cohort study was approved by the Institutional Review Board of the National Cardiovascular Center.

## 2.2. Baseline examination

Blood samples were collected at the National Cardiovascular Center (NCVC) after the participants had fasted for at least 12 h. The samples were centrifuged immediately and a routine blood examination that included serum total cholesterol (TC), HDL cholesterol, triglyceride and glucose levels then carried out. LDL-C was estimated using the Friedewald formula [15]. Non-HDL-C was calculated by subtracting HDL-C from TC.

Blood pressures were measured in triplicate on the right arm in the seated position after 5 min rest by well-trained physicians using a standard mercury sphygmomanometer. The average of the second and third measurements was used in the analyses. Hypertension was defined as either a systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg, a diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg or the use of antihypertensive agents. Diabetes was defined as a fasting serum glucose  $\geq 7.0$  mmol/l (126 mg/dl), the use of anti-diabetic agents, or both. Height in stockings and weight in light clothing were measured. Public health nurses obtained information on the smoking, drinking and medical histories of the participants.

## 2.3. Endpoint determination

The participants were followed until December 31, 2005. The first step in the survey involved checking the health status of all participants by repeated clinical visits every 2 years and yearly questionnaires sent by mail or conducted by telephone. Informed consent for review of in-hospital medical records was obtained from 86.2% participants who were suspected of having had a myocardial infarction (MI) or stroke. The medical records were reviewed by registered hospital physicians or research physicians who were blinded to the baseline information.

The criteria for definite and probable MI were defined according to the criteria of the MONICA (Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) project [16], which requires evidence from an electrocardiogram (ECG), cardiac enzymes and/or autopsy. Stroke was defined according to the National Survey of Stroke criteria [17], which requires the rapid onset of a constellation of neurological deficits lasting at least 24 h or until death. The strokes were classified as either ischemic stroke (thrombotic or embolic), intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage or undetermined type. A definite stroke was defined by autopsy or on the basis of diagnostic imaging, such as computed tomography or magnetic resonance imaging.

Cases with typical clinical symptoms, detected in the clinical visit during follow-up surveillance, but without informed consent for an in-hospital medical records survey, were defined as possible MI or stroke. Furthermore, to complete the surveillance for fatal MI and stroke, we conducted a systematic search for death certifi-

cates. All death certificates in Japan are forwarded to the Ministry of Health, Welfare, and Labor and coded for National Vital Statistics. We classified fatal MI and stroke listed on the death certificate, but not registered on our surveillance system, as possible MI and stroke.

## 2.4. Statistical analysis

Sex-specific analysis was performed. We set the cut-off points for serum LDL-C and non-HDL-C according to the quintile ranges. For baseline characteristics, analysis of variance for means or Chi-square tests for proportions were used. The multivariable-adjusted hazard ratio (HR) of LDL-C and non-HDL-C for MI or stroke was calculated using proportional hazards model adjusted for age, hypertension, diabetes, HDL-C, body mass index (BMI), smoking (never-smoked; ex-smoker; current smoker) and drinking (never-drink; ex-drinker; regular drinker). Sex-combined analysis with further adjustment for sex was also carried out.

Separate models with LDL-C or non-HDL-C levels as ordinal variables (median of LDL-C or non-HDL-C quintile) were fitted to the other risk factor adjusted models (test for trend). The differences between the  $-2$  logarithm likelihood ( $-2 \ln [L]$ ) in each lipid added model and the  $-2 \ln [L]$  in other risk factor adjusted models were calculated. These differences had an approximate  $\chi^2$  distribution with 1 d.f. These  $\chi^2$  values assess which lipid had the greatest predictive value in other risk factor adjusted models. The ability to predict which people developed cardiovascular disease was also assessed by calculating the area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC). This curve showed the predictive probability of the variables using logistic regression analysis and the same covariates used in the multivariable model of test for trend. Furthermore, the predictive values of the ratio of LDL-C to HDL-C (LDL-C/HDL-C) and the ratio of non-HDL-C to HDL-C (non-HDL-C/HDL-C) for myocardial infarction (MI) and stroke were also compared.

All confidence intervals were estimated at the 95% level and significance was set at a  $P$  value of  $<0.05$ . The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Japan Inc. version 15.0J, Tokyo, Japan) was used for all the analyses.

## 3. Results

The mean and standard deviation of serum LDL-C in the baseline survey was  $3.23 \pm 0.82$  mmol/l ( $124.9 \pm 31.7$  mg/dl) in men and  $3.49 \pm 0.90$  mmol/l ( $134.8 \pm 34.9$  mg/dl) in women. The mean baseline serum non-HDL-C was  $3.90 \pm 0.89$  mmol/l ( $151.1 \pm 34.5$  mg/dl) in men and  $4.01 \pm 1.01$  mmol/l ( $155.2 \pm 39.1$  mg/dl) in women.

Table 1 shows the baseline characteristics of the participants in each LDL-C quintile. In both sexes, there were significant differences in the mean values for age, non-HDL-C, HDL-C and BMI. These variables, with the exception of HDL-C, tended to be higher in the higher LDL-C groups. Serum HDL-C levels were lower in the higher LDL-C groups. There was no significant difference in the prevalence of hypertension and diabetes in the quintiles for men, whereas the prevalence of these conditions in women was higher in the higher LDL-C groups. In both sexes, the proportion of current drinkers was lower in the higher LDL-C groups, whereas the proportion of current smokers was highest in the lowest LDL-C group. The relationships between non-HDL-C quintiles and the above-mentioned baseline characteristics were almost similar (data not shown in the table).

The total person-years studied was 56,196 (25,420 for men and 30,776 for women), with a mean follow-up period of 11.9 years. During the follow-up period, there were 80 incident cases of MI (41 definite and 39 probable MIs) and 139 of stroke (102 definite and 37



**Table 1**  
Sex-specific mean and prevalence of risk characteristics at baseline in an 11.9-year prospective study of 4694 Japanese men and women

LDL cholesterol quintiles	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P-values
<b>Men</b>						
Numbers	447	435	427	438	422	
LDL cholesterol (Stratum Mean), mmol/l	2.13	2.80	3.22	3.66	4.40	
Age, year	54.0 (12.7)	53.8 (12.6)	52.5 (12.4)	54.7 (12.1)	55.6 (11.0)	0.005
Non-HDL cholesterol, mmol/l	2.84 (0.52)	3.44 (0.39)	3.87 (0.34)	4.31 (0.32)	5.13 (0.56)	<0.001
HDL cholesterol, mmol/l	1.33 (0.39)	1.29 (0.36)	1.29 (0.32)	1.26 (0.30)	1.21 (0.28)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.1 (2.9)	22.6 (2.8)	22.9 (2.8)	23.2 (2.6)	23.4 (2.7)	<0.001
Hypertension, %	29.5	27.4	30.4	31.3	33.6	0.364
Diabetes, %	8.1	4.6	4.4	4.6	5.9	0.091
Drinking						
Usual/ex-/never-, %	81.9/2.7/15.4	78.2/2.8/19.1	79.6/1.6/18.7	71.7/5.3/23.1	70.4/4.7/24.9	<0.001
Smoking						
Current/ex-/never-, %	59.3/25.5/15.2	55.4/26.9/17.7	46.6/31.1/22.2	46.6/31.1/22.4	48.1/31.8/20.1	0.002
<b>Women</b>						
Numbers	524	498	513	498	492	
LDL cholesterol (Stratum Mean), mmol/l	2.33	2.98	3.44	3.92	4.82	
Age, year	45.5 (11.4)	49.9 (11.9)	52.7 (11.3)	56.3 (10.6)	57.8 (9.1)	<0.001
Non-HDL cholesterol, mmol/l	2.77 (0.42)	3.47 (0.32)	3.96 (0.31)	4.50 (0.32)	5.46 (0.71)	<0.001
HDL cholesterol, mmol/l	1.54 (0.36)	1.49 (0.36)	1.48 (0.35)	1.45 (0.33)	1.40 (0.31)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.0 (2.7)	21.8 (3.2)	22.3 (3.3)	22.6 (3.2)	23.2 (3.3)	<0.001
Hypertension, %	12.8	19.3	23.4	29.9	37.8	<0.001
Diabetes, %	1.5	2.8	3.1	4.0	4.7	0.050
Drinking						
Usual/ex-/never-, %	41.8/2.3/55.9	36.5/1.0/62.4	32.7/1.4/65.9	28.3/1.8/69.9	29.1/1.6/69.3	<0.001
Smoking						
Current/ex-/never-, %	16.4/4.6/79.0	12.7/3.8/83.5	9.6/2.1/88.3	10.8/3.4/85.7	11.6/3.7/84.8	0.015

HDL means high-density lipoprotein. LDL means low-density lipoprotein. S.D. means standard deviations. Brackets indicate standard deviation. Analysis of variance was used for comparisons of multiple group means and the Chi-square test was used to compare frequencies.

probable strokes), comprised of 23 intracerebral hemorrhages, 85 cerebral infarctions and 31 other types of stroke.

Table 2 shows the number of incident cases and multivariable-adjusted HRs for MI and cerebral infarction stratified by LDL-C quintile. In women, the bottom and second quintiles and the third and fourth quintiles were combined into two categories due to

the small number of cardiovascular events. In both sexes, the HR for MI was highest in the top quintile of LDL-C, although the value in women was not statistically significant (HR 3.73; 95% CI 1.25–11.1 for men; HR 1.78; 95% CI 0.66–4.77 for women). In the test for trend, serum LDL-C showed a significant positive association with MI when the data from men and women were combined

**Table 2**  
The numbers of cases and multivariable-adjusted HRs and 95% C.I.s for myocardial infarction and cerebral infarction according to serum LDL cholesterol level in an 11.9-year prospective study of 4694 Japanese men and women

LDL cholesterol quintiles	LDL-C range (mmol/l)	No. of persons	Person-years	Myocardial infarction			Cerebral infarction		
				No. of events	HR <sup>a</sup>	95% C.I.	No. of events	HR <sup>a</sup>	95% C.I.
<b>Men</b>									
Q1	<2.54	447	5,129	4	1.00		14	1.00	
Q2	2.54–3.03	435	5,122	15	3.56	1.18, 10.8	9	0.61	0.26, 1.42
Q3	3.04–3.43	427	4,945	9	2.60	0.80, 8.5	15	1.31	0.63, 2.72
Q4	3.44–3.90	438	5,201	10	2.25	0.70, 7.2	13	0.90	0.42, 1.94
Q5	3.91–	422	5,023	18	3.73	1.25, 11.1	6	0.42	0.16, 1.10
					<i>P</i> for trend	0.08		<i>P</i> for trend	0.22
<b>Women</b>									
Q1 + Q2 <sup>b</sup>	<3.21	1022	12,473	6	1.00		7	1.00	
Q3 + Q4 <sup>b</sup>	3.22–4.22	1011	12,279	5	0.45	0.14, 1.49	11	0.82	0.31, 2.15
Q5	4.23	492	6,023	13	1.78	0.66, 4.77	10	1.13	0.42, 3.02
					<i>P</i> for trend	0.14		<i>P</i> for trend	0.88
<b>Men and women combined</b>									
Q1		971	11,548	7	1.00		19	1.00	
Q2		933	11,176	18	2.37	0.97, 5.61	11	0.53	0.25, 1.12
Q3		940	11,102	11	1.57	0.61, 4.08	18	0.95	0.49, 1.82
Q4		936	11,323	13	1.40	0.56, 3.55	21	0.84	0.44, 1.59
Q5		914	11,046	31	3.03	1.32, 6.96	16	0.63	0.32, 1.24
					<i>P</i> for trend	0.02		<i>P</i> for trend	0.47

LDL means low-density lipoprotein.

<sup>a</sup> HR means hazard ratio and 95% C.I. means 95% confidence interval. The HR was adjusted for age, body mass index, diabetes, HDL cholesterol, cigarette smoking category and alcohol intake category by a Cox proportional hazard model. Sex was also adjusted in the men and women combined model.

<sup>b</sup> These groups were combined due to small number of cardiovascular event. The cut-off points were 2.73 between Q1 and Q2, and 3.68 between Q3 and Q4, respectively.

<sup>c</sup> Sex-specific quintiles were used for analysis.

**Table 3**  
The numbers of cases and multivariable-adjusted HRs and 95% C.I.s for myocardial infarction and cerebral infarction according to serum non-HDL cholesterol level in an 11.9-year prospective study of 4694 Japanese men and women

Non-HDL cholesterol quintiles	Non-HDL-C range (mmol/l)	No. of persons	Person-years	Myocardial infarction			Cerebral infarction		
				No. of events	HR <sup>a</sup>	95% C.I.	No. of events	HR <sup>a</sup>	95% C.I.
<b>Men</b>									
Q1	<3.18	445	5,123	6	1.00		11	1.00	
Q2	3.18–3.68	450	5,195	14	2.34	0.89, 6.16	13	1.21	0.54, 2.73
Q3	3.69–4.12	426	5,077	7	1.21	0.40, 3.64	12	1.26	0.54, 2.91
Q4	4.13–4.63	428	5,041	10	1.49	0.51, 4.16	11	0.97	0.41, 2.31
Q5	4.64	420	4,982	19	2.61	1.00, 6.80	10	0.98	0.40, 2.40
					<i>P</i> for trend	0.12		<i>P</i> for trend	0.79
<b>Women</b>									
Q1+Q2 <sup>b</sup>	<3.70	1043	12,821	4	1.00		7	1.00	
Q3+Q4 <sup>b</sup>	3.71–4.87	1010	12,205	7	0.76	0.21, 2.72	11	0.67	
Q5	4.88	472	5,750	13	1.77	0.50, 6.25	10	0.80	
					<i>P</i> for trend	0.10		<i>P</i> for trend	
<b>Men and women combined</b>									
Q1		998	11,931	7	1.00		15	1.00	
Q2		940	11,208	17	2.35	0.97, 5.69	16	1.03	0.50, 2.10
Q3		947	11,412	11	1.38	0.53, 3.60	14	0.83	0.40, 1.76
Q4		917	10,911	13	1.40	0.55, 3.57	20	1.03	0.51, 2.06
Q5		892	10,732	32	2.97	1.26, 6.97	20	0.99	0.48, 2.03
					<i>P</i> for trend	0.02		<i>P</i> for trend	0.96

HDL means high-density lipoprotein.

<sup>a</sup> HR means hazard ratio and 95% C.I. means 95% confidence interval. The HR was adjusted for age, body mass index, hypertension, diabetes, HDL cholesterol, cigarette smoking category and alcohol intake category by a Cox proportional hazard model. Sex was also adjusted in the men and women combined model.

<sup>b</sup> These groups were combined due to small number of cardiovascular event. The cut-off points were 3.21 between Q1 and Q2, and 4.26 between Q3 and Q4, respectively.

<sup>c</sup> Sex-specific quintiles were used for analysis.

( $P=0.02$ ). A similar trend was observed when the endpoint was limited to definite MIs by the criteria of the MONICA project ( $P=0.01$ , data not shown in the table). The incidence for cerebral infarction was not related to LDL-C levels in either sex. The incidences of intra-cerebral hemorrhage, other types of stroke and total stroke were also not associated with LDL-C levels (data not shown in the table).

Table 3 shows the results stratified by non-HDL-C. The HR for MI was highest in the top quintile of non-HDL-C in both sexes, although in women the value did not reach statistical significance (HR 2.61; 95% CI 1.00–6.8 for men; HR 1.77; 95% CI 0.50–6.25 for women). In men, the HR for MI was highest in the top quintile of non-HDL-C (HR 2.61; 95% CI 1.00–6.80). In the test for trend, serum non-HDL-C showed a significant positive association with MI when the data of men and women were combined ( $P=0.02$ ). A similar trend was observed when the endpoint was limited to define MIs ( $P=0.01$ , data not shown in the table). The incidence of cerebral infarction was not associated with non-HDL-C levels in either sex. The other types of stroke and total stroke were also not associated with non-HDL-C level (data not shown in the table).

To determine the predictive values of LDL-C and non-HDL-C, the difference between the  $-2 \ln [L]$  of model including each lipid and the  $-2 \ln [L]$  of other variable-adjusted models was calculated. The  $\chi^2$  values for LDL-C and non-HDL-C were almost the same at 5.71 ( $P=0.02$ ) for LDL-C and 5.49 ( $P=0.02$ ) for non-HDL-C. Furthermore, the AUC of the ROC curves based on predictive probability targeting for MI were also estimated. The AUC of LDL-C and non-HDL-C were the same at 0.82.

We calculated the hazard ratios of LDL-C/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C, and compared the predictive values of these for the incidence of MI and stroke. Both ratios were significantly associated with the increased risk for MI but not with any types of stroke. The multivariable HRs of LDL-C/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C for MI were 1.32 [95% CI, 1.07–1.61] and 1.25 [95% CI, 1.07–1.47], respectively. Furthermore, the  $\chi^2$  values between the  $-2 \ln [L]$

of each lipid added model and non-added model for LDL-C/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C were almost the same at 7.34 ( $P=0.01$ ) for LDL-C/HDL-C and 7.06 ( $P=0.01$ ) for non-HDL-C/HDL-C. The AUC of the ROC curves based on predictive probability were also the same. Apparently, because non-HDL-C/HDL-C was expressed as  $[(TC/HDL-C) - 1]$ , the HR and predictive value for TC/HDL-C were just the same as those of non-HDL-C/HDL-C.

When the participants were divided in two groups using the median value of serum triglycerides (1.12 mmol/l, 99 mg/dl), the results of all the analyses listed above were similar.

#### 4. Discussion

This 11.9-year cohort study of a Japanese urban population showed a positive association between serum LDL-C or non-HDL-C levels and increased risk of MI, but not with any type of stroke. Furthermore, we found there was no substantial difference in the predictive value for MI incidence between LDL-C and non-HDL-C. To our knowledge, this is the first cohort study in an urban Japanese population on the relationship between serum lipids and cardiovascular events.

The role of LDL-C in the development of atherosclerosis and the beneficial effect of LDL-C lowering therapy are well established, especially in Western populations [1–4]. Our study indicated there is also a positive relationship between serum LDL-C and CAD events in community-dwelling Japanese with no history of cardiovascular disease or use of lipid-lowering agents, such as statins. A recent large clinical trial in Japan [18], the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study), also have shown an 18% reduction in mean LDL-C (from 4.05 mmol/l to 3.31 mmol/l) was associated with a 33% decreased risk for CAD. These results suggested strongly that management of serum LDL-C levels is as effective for reducing CAD in Japan as it is in Western countries.

Non-HDL-C levels are thought to be an alternative predictor that can substitute for LDL-C in patients with hypertriglyceridemia

[3]. Non-HDL-C reflects the total cholesterol concentration of all atherogenic lipoproteins. Several previous studies in US communities [6,7,9,19,20] or patients with type 2 diabetes [21,22] showed that the non-HDL-C level was a stronger predictor for CAD risk than LDL-C. In the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study [6], differences of 0.78 mmol/l (30 mg/dl) in non-HDL-C and LDL-C levels corresponded to increases in CVD risk of 19% and 15% in men, and 11% and 8% in women, respectively. In contrast, Chien et al. showed that the hazard ratio of the top quintile and area under the ROC curve for CAD incidence were almost similar for LDL-C and non-HDL-C in ethnic Chinese living in Taiwan [8].

Our results are consistent with the Taiwan study described above [8], which to date represents the only report from a non-Western community. As we calculated serum LDL-C levels using the Friedewald formula, our results were not applicable to the population with serum triglyceride levels equal to or greater than 4.5 mmol/l ( $\geq 400$  mg/dl). However, even if the predictive values of LDL-C and non-HDL-C are similar in the Japanese population, non-HDL-C may be the more convenient indicator to use for primary prevention in the community. Both TC and HDL-C are included in routine biochemistry measurements because of convenience and low cost, and can be measured directly even in non-fasting serum. Accordingly, non-HDL-C may be a good serum marker for risk assessment of CAD in a community-based setting.

In the present study, the positive association between serum lipids levels and MI in women was less evident than that in men. We believe it was mainly due to small number of MI in women. Continued community surveillance in Japan showed that incidence of MI for women was about one third of men [23]. In the present study, incidence of MI for women was only 0.78 per 1000 person-years. Because most MI cases (22 of 24) were post-menopausal women, the low incidence of MI in pre-menopausal women was one reason for sex-difference. However, it was difficult to perform further analysis because of small sample size of MI cases.

Similar to previous studies that have explored the relationship between TC and stroke in Japan [9,24,25], we found no association between LDL-C or non-HDL-C levels and stroke events. A large meta-analysis of individual data from 61 prospective studies [26], the majority of which were from the US, European and Japanese populations, showed an absence of an independent positive association between TC or non-HDL-C and ischemic and total stroke mortality. Recently, the death probability over a 10-year period due to MI and stroke have been calculated and displayed as color risk score charts by combining 10-year age, systolic blood pressure, smoking, and serum total cholesterol and glucose levels by NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) Research group [27]. NIPPON DATA Risk chart for MI clearly showed the positive relationship between TC and MI, however, the risk chart for stroke showed the color gradient, which was shown death probability, for stroke was not affected by TC levels.

The lack of a relationship between TC and ischemic stroke in Japanese studies may be due to a lower prevalence of thrombotic type cortical infarctions (large-artery occlusive) than in Western populations [28], a condition that is associated with atherosclerosis secondary to hypercholesterolemia. Furthermore, the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study also indicated that TC was associated with increased risk of non-lacunar, non-embolic stroke (thrombotic type cortical infarction), but not with lacunar or embolic stroke [29]. The effect of LDL-C or non-HDL-C on ischemic stroke may be weak in populations with a low prevalence of large-artery occlusive infarctions, such as in Japan. However, a meta-analysis of randomized control trials by statin therapy has indicated a reduction of stroke [30]. Even in Japanese patients with hypercholesterolemia, statin therapy showed a non-significant but

inverse association with cerebral infarction [18]. Accordingly, high serum levels of LDL-C or non-HDL-C should be dealt with caution as a potential risk factor for ischemic stroke.

Previous studies indicated that CAD or MI mortality in Japanese people was still lower than in Westerners [9–12]. However, recently, there were evidences that serum levels of TC and LDL-C in Japanese were as high as those reported in the US population [31]. However, CAD mortality has been shown to be higher in large urbanized areas in Japan such as Tokyo and Osaka compared to the rest of Japan [32]. These two cities are among the most urbanized areas in Asia. The present study therefore provides additional evidence supporting the usefulness of LDL-C and non-HDL-C as predictors of future risk for MI in screening of the urbanized Japanese population. Although in Asian countries hypertension rather than LDL-C remains the most important manageable cardiovascular risk factor [33], the present study showed that, at least in urbanized areas, lowering of LDL-C levels should also be considered as an important public health issue.

The present study had some limitations. Firstly, the single LDL-C or non-HDL-C measurement at the baseline survey may have underestimated the relationship between these lipids and CAD due to regression dilution bias. Secondly, we did not measure serum apolipoprotein B (apoB), which some previous studies have shown as a stronger predictor for CAD than non-HDL-C [8,20]. Furthermore, measurement of apoB is not required fasting status and is estimated to be cost-efficient [34]. Further cohort studies with measurement of apoB are needed in Japanese community-dwelling populations. Thirdly, in order to accurately compare the predictive value of non-HDL-C and LDL-C, serum levels of LDL-C should be measured by direct measurement of LDL-C, rather than by the Friedewald formula. Exclusion of participants with a high serum triglyceride level ( $\geq 400$  mg/dl) may reduce the predictive potential of non-HDL-C. Finally, the relationship between serum lipids and cerebral infarction warrants further investigation, as we did not evaluate the effect of serum LDL-C and non-HDL-C on each subtype of cerebral infarction due to small sample size, especially for thrombotic type cortical infarctions.

In conclusion, higher levels of serum LDL-C and non-HDL-C are both associated with an increased risk of MI, but not with cerebral infarction in a Japanese urban population. Although the predictive value of non-HDL-C for MI is almost similar to that of LDL-C calculated by the Friedewald formula, non-HDL-C may be recommended as an alternative screening marker for primary prevention of CAD in the community, as it is less expensive and more convenient.

#### Acknowledgements

The present study was supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare (H19-Seishu-017, H20-Seishu-009 and H20-Seishu-013). We sincerely appreciate the assistance in the study of Dr. Yasushi Kotani and Dr. Katsuyuki Kawanishi, and members of the Suita Medical Foundation and Suita City Health Center. We thank researchers and co-medical staffs in the Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, for their excellent medical examinations and follow-up surveys. We also thank *Satuki-Junyukai*, the society members of the Suita study. We thank Dr. Atsushi Hozawa, Tohoku University of Graduate School of Medicine for his valuable comments. Finally, we thank to Dr Hitonobu Tomoike, Director General of the Hospital, National Cardiovascular Center, for his excellent management of the Suita study.

## References

- [1] Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700–7.
- [2] Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
- [3] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [4] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- [5] Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:267–77.
- [6] Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413–9.
- [7] Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363–8.
- [8] Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. *J Lipid Res* 2007;48:2499–505.
- [9] Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17,3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216–23.
- [10] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563–72.
- [11] Sekikawa A, Horiuchi BY, Edmundowicz D, et al. A “natural experiment” in cardiovascular epidemiology in the early 21st century. *Heart* 2003;89:255–7.
- [12] van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1–8.
- [13] Mannami T, Baba S, Ogata J. Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2297–303.
- [14] Murakami Y, et al. Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180000 Japanese participants. Pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008;51:1483–91.
- [15] Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
- [16] World Health Organization. Document for meeting of MONICA Principal Investigators. In: WHO, editors. MONICA Project: Event Registration Data Component, MONICA Manual, Version 1.1; 1986;5:4:9–11.
- [17] Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The national survey of stroke. Clinical findings. *Stroke* 1981;12(2 Pt Supp 1):113–44.
- [18] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368(9542):1155–63.
- [19] Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–33.
- [20] Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375–83.
- [21] Jiang R, Schulze MB, Li T, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1991–7.
- [22] Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003;26:16–23.
- [23] Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry 1990–2001. *Am J Epidemiol* 2008;167:1358–64.
- [24] Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H. NIPPON DATA80 Research Group: what cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003;253:169–80.
- [25] Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000;31:2616–22.
- [26] Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
- [27] NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249–55.
- [28] Tanaka H, Iso H, Yokoyama T, Yoshiike N, Kokubo Y. Cerebrovascular disease. In: Deteis R, McEwen J, Beaglehole R, editors. Oxford text book of public health: the scope of public health, 3, 4th edition Oxford, UK: Oxford University Press; 2002. p. 1193–254.
- [29] Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley Jr TH, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006;37:2493–8.
- [30] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
- [31] Sekikawa A, Ueshima H, Kadowaki T, et al. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in White Men in the United States in the Post-World War II Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2007;165:617–24.
- [32] Okayama A, Ueshima H, Marmot M, Elliott P, Choudhury SR, Kita Y. Generational and regional differences in trends of mortality from ischemic heart disease in Japan from 1969 to 1992. *Am J Epidemiol* 2001;153:1191–8.
- [33] Ueshima H, Zhang XH, Choudhury SR. epidemiology of hypertension in China and Japan. *J Hum Hypertens* 2000;14:765–9.
- [34] Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 2006;99:277–87.