

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤千賀子	境界型の管理	岩本安彦 羽田勝計 門脇 孝	糖尿病最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2012	84-86

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤千賀子	空腹時血糖値とHbA1cの併用による糖尿病発症リスクの評価	医学のあゆみ	242	873-874	2012
伊藤千賀子	健診と糖尿病	総合健診学会雑誌	39	453-454	2012
伊藤千賀子	糖尿病における食事療法の意義.	Diabetes Frontier	24	26-30	2013
伊藤千賀子	生活習慣病の指導と網膜症	月刊糖尿病	5	36-44	2011
Rumi Fujikawa, Chicako Ito, Atsuko Mitama	Association between visceral fat area and waist circumference measured at different sites.	Diabetology Int.	3	140-145	2012
Chikako Ito	Evidence for criteria of diabetes mellitus in 2010 using HbA1c.	Diabetology Int.	4	9-15	2013

「特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理の
エビデンス創出に関する横断・縦断研」分担報告書

日本人における HDL-コレステロールサブタイプと脳卒中発症リスクとの関連

- The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) -

研究分担者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科教授

研究要旨：日本人において HDL-コレステロールのサブタイプと脳卒中や脳卒中の病型別発症との関連を明らかにするため、CIRCS 研究において、40～85 歳の男性 5,280 と女性 7,524 人の保存冷凍血液サンプルを用いて、Nested case-control 集団を設定し、血清脂肪酸・脂肪分画を測定した。対象者は 1985 年から 1999 年の間に CIRCS コホートにおいて保存血清のある受診者を 2005 年まで追跡したところ、241 人が脳卒中(脳梗塞 155 人・出血性脳卒中 86 人)を発症した。これらの症例に対し、年齢、性、地域、血清保存年、食事摂取状況をマッチしたコントロールを設定した。解析において、条件付き多重ロジスティックモデルにより条件付きオッズ比(95%信頼区間)を算出した。その結果、Small HDL コレステロール粒子の濃度の 1-SD (標準偏差 0.12mmol/L) の増加に対する多変量調整オッズ比は、脳卒中で 0.34 (0.23-0.52)、脳梗塞で 0.38 (0.23-0.63)、ラクナ梗塞で 0.33 (0.18-0.61)、出血性脳卒中で 0.30 (0.14-0.65)、脳内出血で 0.30 (0.12-0.77) であった。Medium HDL コレステロール粒子の濃度の 1-SD (標準偏差 0.10mmol/L) の増加に対する多変量調整オッズ比は、それぞれに 0.56 (0.41-0.75)、0.63 (0.45-0.88)、0.59 (0.40-0.87)、0.41 (0.21-0.80) と 0.38 (0.16-0.90) であった。一方、Large HDL コレステロール粒子と脳卒中並び脳卒中の病型別発症リスクとの関連は認められなかった。

A. 研究目的

これまでに HDL-コレステロールが脳卒中発症の予防因子として知られている。しかしながら、HDL-コレステロールサブタイプと脳卒中や脳卒中の病型別発症リスクとの関連については、明らかになっていない。

B. 研究対象と方法

対象者は、The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) における地域住民で、1985～1999 年に循環器健診を受

診し、保存血清のある受診者でかつ脳卒中または冠動脈疾患既往者を除いた 40-85 歳の男性 5,280 人と女性 7,524 人である。これらの対象者で Nested case-control 集団を設定し、2005 年まで脳卒中(脳梗塞、ラクナ梗塞、出血性脳卒中、脳内出血)の発症に関する追跡調査を行った。そして、これらの症例に対し、年齢、性、地域、血清保存年、食事摂取状況をマッチしたコントロールを選定し、血清脂肪分画を測定した。LDL-コレステロールの粒子の直径により、Very large HDL (13.5～15.0 nm)、large HDL (12.

1nm)、medium HDL (10.9nm)、small HDL (9.8nm) と very small HDL (7.6~8.8nm) の5つのサブタイプに分類した。解析においてはHDL-コレステロールをSmall HDL(very small or small HDL)、Medium HDL(medium HDL)、Large HDL(large or very large HDL)の3つのサブタイプに分けて、それぞれの1-SD(標準偏差)の増加に対する条件付きオッズ比(95%信頼区間)を条件的多重ロジスティックモデルにより算出した。さらに、高血圧、肥満度(BMI)、喫煙・飲酒、高脂質血症の服薬の有無、中性脂肪、血糖値を調整した。

C. 研究結果

Small HDL コレステロール粒子の濃度と Medium HDL コレステロール粒子の濃度の増加が、脳卒中や脳卒中病型別の発症リスクの低下と関連を示したが、Large HDL コレステロール粒子の濃度との関連は認められなかった。Small HDL コレステロール粒子の濃度の1-SD(標準偏差0.12mmol/L)の増加に対する多変量調整オッズ比は、脳卒中で0.34(0.23-0.52)、脳梗塞で0.38(0.23-0.63)、ラクナ梗

塞で0.33(0.18-0.61)、出血性脳卒中で0.30(0.14-0.65)、脳内出血で0.30(0.12-0.77)であった。Medium HDL コレステロール粒子の濃度の1-SD(標準偏差0.10mmol/L)の増加に対する多変量調整オッズ比は、それぞれに0.56(0.41-0.75)、0.63(0.45-0.88)、0.59(0.40-0.87)、0.41(0.21-0.80)と0.38(0.16-0.90)であった(表1)。一方、Large HDL コレステロール粒子と脳卒中と脳卒中病型別発症リスクとの関連は認められなかった。

D. 考察

本研究により、地域一般住民において、血清 Small HDL コレステロールや Medium HDL コレステロールの濃度の増加が脳卒中の予防因子である可能性が示された。Small HDL コレステロールや Medium HDL コレステロールの濃度は食事による炭水化物摂取や脂質降下剤の使用に伴い増加することが報告されていることから、適切な炭水化物の摂取と高脂血症の治療が Small 又は Medium HDL コレステロールの濃度の増加を介して脳卒中予防に働く可能性をある。

表1 HDL-コレステロールサブタイプ別にみた脳卒中の多変量調整オッズ比*

	HDL-コレステロールサブタイプ (1-SD増加によるオッズ比)			
	Total HDL	Large HDL	Medium HDL	Small HDL
脳卒中	0.79(0.61-1.02)	1.13(0.89-1.44)	0.56(0.41-0.75) †	0.34(0.23-0.52) ‡
脳梗塞	0.85(0.62-1.15)	1.19(0.87-1.62)	0.63(0.45-0.88) †	0.38(0.23-0.63) ‡
ラクナ梗塞	0.75(0.53-1.06)	1.02(0.72-1.44)	0.59(0.40-0.87)*	0.33(0.18-0.61) ‡
出血性脳卒中	0.74(0.49-1.29)	1.17(0.76-1.80)	0.41(0.21-0.80) †	0.30(0.14-0.65) ‡
脳内出血	0.68(0.37-1.28)	1.06(0.60-1.87)	0.38(0.16-0.90)*	0.30(0.12-0.77)*

*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001. Small HDLの1-SDは0.12mmol/Lで、Medium HDLは0.10mmol/L。

年齢、地域、血清保存年と空腹状態をマッチングした。多変量調整因子として、肥満度(BMI)、喫煙・飲酒、高脂質血症の服薬の有無、中性脂肪、血糖値を調整した。

E. 結論

本研究により、日本人一般集団において、血清HDL-コレステロールの内、

Small又はMedium サイズのHDLコレステロールが脳卒中や脳卒中の病型の発症予防因子である可能性が示された。

F. テータ管理・更新（倫理面への配慮）

対象地区からの転出は町と協力して調査を進めている。氏名や住所など個人を特定できる情報を削除し、解析を行う。このCIRCS コホート研究全体については、大阪大学と大阪がん循環器病予防センター（旧大阪健康科学センター）の倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得ている。

G. 論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H.	High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study	Stroke	44	327-333	2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし

High-density Lipoprotein Subclasses and Risk of Stroke and its Subtypes in Japanese Population

The Circulatory Risk in Communities Study

Choy-Lye Chei, PhD; Kazumasa Yamagishi, MD; Akihiko Kitamura, MD; Masahiko Kiyama, MD; Hironori Imano, MD; Tetsuya Ohira, MD; Renzhe Cui, MD; Takeshi Tanigawa, MD; Tomoko Sankai, MD; Yoshinori Ishikawa, MD; Shinichi Sato, MD; Shinichi Hitsumoto, MD; Hiroyasu Iso, MD; on behalf of the CIRCS Investigators

Background and Purpose—High-density lipoprotein (HDL) cholesterol is an established protective factor for ischemic stroke. However, the contribution of HDL subclasses to stroke risk and its subtypes is uncertain.

Methods—A prospective nested case-control study of 40- to 85-year-old Japanese was undertaken using frozen serum samples collected from 5280 men and 7524 women. They participated in cardiovascular risk surveys from 1985 to 1999 (1 community) and 1989 to 1998 (2 communities) under Circulatory Risk in Communities Study. HDL cholesterol subclasses were classified by high-performance liquid chromatography into 3 subgroups: S-HDL (very small or small HDL), M-HDL (medium HDL), and L-HDL (large or very large HDL) cholesterol. One control subject per case was matched by sex, age, community, serum storage year, and fasting status.

Results—In 2005, we identified 241 strokes (155 ischemic and 86 hemorrhagic). S-HDL and M-HDL cholesterol levels were inversely associated with total stroke risk, ischemic stroke, specifically lacunar infarction, and hemorrhagic stroke. After adjustment for cardiovascular risk factors, these associations remained statistically significant. Multivariable conditional odds ratios (95% confidence interval) for 1 SD (0.12 mmol/L) increment of S-HDL cholesterol levels were 0.34 (0.23–0.52) for total stroke, 0.38 (0.23–0.63) for ischemic stroke, 0.33 (0.18–0.61) for lacunar infarction, 0.30 (0.14–0.65) for hemorrhagic stroke, and 0.30 (0.12–0.77) for intraparenchymal hemorrhage. The respective multivariable odds ratios for 1SD (0.10 mmol/L) increment of M-HDL cholesterol levels were 0.56 (0.41–0.75), 0.63 (0.45–0.88), 0.59 (0.40–0.87), 0.41 (0.21–0.80), and 0.38 (0.16–0.90). No associations were found between L-HDL cholesterol levels and risk of total stroke and its subtypes.

Conclusions—Small- to medium-sized HDL, not large HDL, cholesterol levels were inversely associated with total stroke risk. (*Stroke*. 2013;44:327-333.)

Key Words: high-density lipoprotein cholesterol ■ Japanese ■ nested case-control study ■ particle size ■ stroke

High-density lipoprotein (HDL) particles are heterogeneous in structure, having differential effect on their antiatherogenic properties.¹ Small, dense HDL particles display higher cholesterol efflux capacity,² potent protection for low-density lipoprotein (LDL) oxidation^{3,4}, and possess stronger anti-inflammatory properties than large HDL particles.⁵

Lipoprotein subclasses were quantified by gradient gel electrophoresis and nuclear magnetic resonance methods, the findings on the associations of HDL subclasses and cardiovascular disease have been inconsistent. Case-control studies

using the gradient gel electrophoresis method reported that small HDL particles were inversely associated with the progression of coronary atherosclerosis⁶ and risk of coronary heart disease,^{7,8} and other studies showed opposite trends with prevalence of carotid atherosclerosis⁹ and ischemic stroke risk.¹⁰ In addition, studies using nuclear magnetic resonance observed that only large HDL particles, not small HDL or medium HDL particles, were inversely associated with risk of cardiovascular disease,¹¹ whereas another study with the nuclear magnetic resonance method showed that larger HDL particles were inversely associated, and smaller HDL particles

Received August 23, 2012; final revision received November 11, 2012; accepted November 19, 2012

From the Department of Public Health Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan (C.-L.C., K.Y., T.S.); Health Services and Systems Research, Duke-National University of Singapore Graduate Medical School, Singapore, Singapore (C.-L.C.); Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Osaka, Japan (K.Y., A.K., M.K., Y.I., S.S.); Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan (H.I., T.O., R.C., H.I.); Department of Public Health, Social Medicine and Medical Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan (T.T.); Chiba Prefectural Institute of Public Health, Chiba, Japan (S.S.); and Department of Medical Welfare Support Center, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan (S.H.).

Correspondence to Hiroyasu Iso, MD, Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp

© 2013 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.674812

were positively associated with the prevalence of coronary artery disease.¹²

High-performance liquid chromatography (HPLC) with gel permeation columns is an alternative method for classifying and quantifying lipoproteins according to particle sizes.¹³ This method can provide cholesterol levels of major lipoproteins and their subclasses using a small amount of serum or plasma and measure simultaneously cholesterol levels in each lipoprotein fraction and lipoprotein particle size distribution. The HPLC defines 5 HDL subclasses based on HDL particle diameter size, which is similar to gradient gel electrophoresis and nuclear magnetic resonance methods.^{13,14} Advantages of the HPLC method include its direct cholesterol determination in HDL and HDL subclasses within 16 minutes by using a small amount of plasma (<10 μ L).^{13,15}

In the present study, a prospective nested case-control study of men and women was conducted in 3 Japanese communities of the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) using stored serum samples. We applied the HPLC method to assess HDL subclasses and to seek their associations with risk of stroke and its subtypes.

Methods

Surveyed Populations

The present study was an ancillary study of the CIRCS.¹⁶ CIRCS is a dynamic cohort of Japanese men and women aged ≥ 30 years in 5 communities across Japan, overseen by a research team from the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion, Osaka University and the University of Tsukuba. The surveyed populations comprised 13 314 men and women aged 40 to 85 years, who participated in cardiovascular risk surveys between 1985 and 2000 in a mideastern rural community (Kyowa; participants and census population for 40–85 years; $n=6829$ and $n=8557$, respectively) and between 1989 and 1998 in northeastern rural community (Ikawa; $n=2570$ and $n=2981$, respectively) and a southwest rural community (Noichi; $n=3915$ and $n=7169$, respectively). The participation rate in cardiovascular risk surveys among men and women aged 40 to 85 years was 80% in Kyowa, 86% in Ikawa, 55% in Noichi, and 71% for the total population. A 1.0- to 2.0-mL serum sample obtained from each participant was stored at -80°C for 1 to 20 years (median, 10.5 years). Participants with a history of stroke or coronary heart disease ($n=510$) were excluded from the analyses. The participants were followed up to determine the incidence of stroke occurring by the end of 2005. The Ethics Committee of Osaka University, The University of Tsukuba and the Osaka Medical Center for Health Science and Promotion approved this study.

Surveillance of Stroke and Classification of Stroke Subtypes

Susceptible cases of stroke were ascertained from national insurance claims, ambulance records, death certificates (cases with stroke as the underlying cause of death [International Classification of Diseases, 9th revision: 430–438] were selected), reports by local physicians, and reports by public health nurses and volunteers. To confirm the diagnosis of stroke, we called, visited, or invited the susceptible subjects to participate in annual cardiovascular risk surveys to obtain clinical histories. In addition, physicians obtained medical histories and reviewed medical records, including computed tomography/magnetic resonance imaging from local clinics and hospitals. In the case of deaths, histories were obtained from families, and medical records were reviewed.

The diagnosis of stroke was made according to the criteria of the National Survey of Stroke,¹⁷ which requires a constellation of neurological deficits of sudden or rapid onset lasting ≥ 24 hours or until

death. Strokes were classified as intraparenchymal hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, or ischemic stroke (lacunar infarction, large-artery occlusive infarction, and embolic infarction) by computed tomography/magnetic resonance imaging using standardized criteria.¹⁸ Strokes with negative findings on imaging studies and unclassified strokes were excluded. For each new case of stroke, 1 control subject was selected randomly from the participants with no incident stroke, matched for sex, age (± 2 years), community, year of serum storage, and fasting status at serum collection (< 8 and ≥ 8 hours).

Determination of HDL Particle Size

Nonfasting venous blood was collected in 7- to 10-mL plain tubes and allowed to stand for 30 minutes for serum separation. The serum samples were aliquoted immediately and placed on dry ice at survey sites and then stored at -80°C .

Serum lipoprotein analyses were performed by HPLC with gel permeation columns (LipoSEARCH; Skylight-Biotec, Inc., Akita, Japan).¹⁵ By this method, HDL was classified by particle size into 5 subgroups: 13.5 to 15.0 nm (very large HDL), 12.1 nm (large HDL), 10.9 nm (medium HDL), 9.8 nm (small HDL), and 7.6 to 8.8 nm (very small HDL).¹³ To simplify data analysis, we grouped these HDL subclasses as follows: S-HDL (very small or small HDL), M-HDL (medium HDL), and L-HDL (large or very large HDL).

Statistical Analysis

The odds ratios and 95% confidence intervals for total stroke and stroke subtype were estimated according to quartiles and 1SD increment of total HDL, S-HDL, M-HDL, and L-HDL cholesterol levels with conditional logistic regression models. Adjustment was made for hypertension status (normal, borderline, and hypertension), body mass index (kg/m^2), current alcohol intake (g/d), cigarette smoking status (never, ex-smoker, and current), cholesterol-lowering medication (yes/no), log-transformed triglycerides levels (mmol/L), and serum glucose category (normal, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus). SAS version 9.1.3 was used for the statistical analyses (2-tailed).

Results

Age-adjusted baseline characteristics of the controls according to quartiles of HDL subclasses are shown in Table 1. Body mass index was inversely associated with total HDL cholesterol and L-HDL, and the prevalence of current smokers was lower with the higher quartiles of L-HDL cholesterol levels. Total HDL cholesterol levels were positively associated with S-HDL, M-HDL, and L-HDL cholesterol levels, whereas triglycerides were inversely associated with total HDL cholesterol, S-HDL, M-HDL, and L-HDL cholesterol levels. Mean blood pressure, mean ethanol intake, and prevalence of hypertensive and glucose abnormality did not vary according to total HDL cholesterol, S-HDL, M-HDL, and L-HDL cholesterol levels. The prevalence of diabetes mellitus was lower with the higher quartiles of total HDL and L-HDL cholesterol levels.

During the follow-up period, we identified 241 incident strokes comprising 155 ischemic strokes (116 lacunar infarctions, 35 large-artery occlusive infarctions, and 11 embolic infarctions) and 86 hemorrhagic strokes (64 intraparenchymal hemorrhages and 22 subarachnoid hemorrhages).

Table 2 shows odd ratios and 95% confidence intervals for total stroke and stroke subtypes according to the quartiles and 1SD increment of total HDL, S-HDL, M-HDL, and L-HDL cholesterol levels. We did not show the results for large-artery occlusive infarction, embolic infarctions, and subarachnoid hemorrhage because of small incidence numbers. Total HDL cholesterol levels were inversely associated

Table 1. Age-adjusted Baseline Characteristics of Control Subjects According to Quartiles of High-density Lipoprotein Cholesterol Levels by High-density Lipoprotein Subclass

	Total HDL cholesterol, mg/dL					L-HDL, mg/dL					M-HDL, mg/dL					S-HDL, mg/dL				
	13.1– 36.0	36.5– 44.9	45.0– 53.7	54.0– 87.8	<i>P</i> for trend	5.1– 12.1	12.1– 17.1	17.1– 24.2	24.3– 51.6	<i>P</i> for trend	1.9– 9.1	9.2– 11.6	11.9– 14.4	14.4– 21.5	<i>P</i> for trend	3.9– 11.7	11.7– 14.6	14.7– 17.9	17.9– 39.6	<i>P</i> for trend
No. of controls	51	58	67	65		65	53	66	57		52	54	66	69		45	57	68	71	
Age, y	66	67	65	66	0.56	66	67	65	65	0.56	67	68	65	64	0.03	67	65	66	66	0.87
Men, %	55	52	47	51	0.74	57	50	44	54	0.58	47	51	57	48	0.78	40	56	56	49	0.61
Systolic BP, mm Hg	135	137	134	132	0.25	135	138	133	132	0.21	132	135	138	133	0.54	134	136	134	134	0.83
Diastolic BP, mm Hg	79	79	78	77	0.34	80	78	76	79	0.36	78	77	80	77	0.84	77	80	79	78	0.80
Hypertension, %	39	42	34	37	0.71	41	44	34	32	0.33	37	37	36	41	0.64	35	39	35	41	0.91
Body mass index, kg/m ²	23.9	23.8	23.0	22.8	0.03	24.2	24.0	23.3	21.6	<0.001	22.8	22.9	23.7	23.6	0.07	23.0	23.1	22.9	24.0	0.12
Ethanol intake, g/d	13.2	11.7	11.3	14.7	0.73	16.1	9.7	10.9	13.9	0.64	10.7	11.3	10.7	17.4	0.10	9.6	13.1	11.0	16.1	0.15
Current smokers, %	38	30	19	23	0.07	48	20	24	12	0.001	28	25	27	26	0.94	6	18	16	18	0.57
Cholesterol-lowering medication, %	4	3	5	0	0.23	5	6	2	0	0.96	2	2	5	3	0.78	2	2	4	3	0.85
Total HDL cholesterol, mmol/L	0.74	1.05	1.26	1.61	<0.001	0.90	1.05	1.32	1.51	<0.001	0.84	1.08	1.24	1.51	<0.001	0.85	1.15	1.25	1.38	<0.001
L-HDL, mmol/L	0.26	0.36	0.53	0.71	<0.002	0.23	0.37	0.52	0.81	<0.002	0.39	0.45	0.49	0.56	<0.002	0.43	0.52	0.50	0.44	0.91
M-HDL, mmol/L	0.20	0.30	0.33	0.41	<0.003	0.27	0.29	0.37	0.33	<0.003	0.18	0.26	0.34	0.44	<0.003	0.19	0.29	0.34	0.40	<0.001
S-HDL, mmol/L	0.29	0.39	0.40	0.48	<0.004	0.40	0.38	0.43	0.38	0.79	0.27	0.36	0.42	0.51	<0.004	0.23	0.34	0.41	0.54	<0.002
Triglycerides, mmol/L	1.77	1.52	1.13	1.00	<0.005	1.77	1.4	1.13	0.98	<0.001	1.47	1.40	1.29	1.10	0.001	1.50	1.31	1.23	1.21	0.02
Impaired glucose tolerance, %	12	12	14	9	0.64	14	12	14	7	0.97	9	11	15	11	0.32	16	9	12	12	0.87
Diabetes mellitus, %	14	7	5	6	0.04	11	10	5	5	0.04	12	5	9	5	0.23	9	7	9	6	0.84

Triglycerides are expressed as geometric mean

BP indicates blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; L-HDL, large high-density lipoprotein; M-HDL, medium high-density lipoprotein; and S-HDL, small high-density lipoprotein.

Table 2. Odds Ratios (95% Confidence Interval) of Stroke and Subtypes According to High-density Lipoprotein Cholesterol Levels by High-density Lipoprotein Subclass

	Total HDL cholesterol					L-HDL quartiles				
	1	2	3	4	OR per 1 SD increment	1	2	3	4	OR per 1 SD increment
Total stroke										
No of cases	70	62	54	55		55	67	56	63	
No of controls	51	58	67	65		65	53	66	57	
Age-, sex-, and community-matched OR	1.00	0.67 (0.39–1.17)	0.46 (0.25–0.84)*	0.47 (0.26–0.88)*	0.85 (0.69–1.06)	1.00	1.54 (0.91–2.62)	1.04 (0.62–1.76)	1.38 (0.78–2.41)	1.09 (0.89–1.32)
Multivariable OR ^a	1.00	0.60 (0.33–1.10)	0.41 (0.21–0.81)*	0.40 (0.19–0.80)†	0.79 (0.61–1.02)	1.00	1.78 (1.00–3.16)	1.25 (0.70–2.23)	1.57 (0.81–3.05)	1.13 (0.89–1.44)
Ischemic stroke										
No of cases	49	43	28	35		38	42	37	38	
No of controls	38	39	39	39		44	38	40	33	
Age-, sex-, and community-matched OR	1.00	0.77 (0.41–1.44)	0.46 (0.22–0.96)*	0.57 (0.27–1.18)	0.89 (0.69–1.15)	1.00	1.30 (0.70–2.44)	1.11 (0.58–2.11)	1.40 (0.69–2.83)	1.11 (0.87–1.41)
Multivariable OR ^a	1.00	0.66 (0.33–1.35)	0.37 (0.15–0.87)*	0.47 (0.20–1.12)	0.85 (0.62–1.16)	1.00	1.70 (0.83–3.48)	1.35 (0.65–2.80)	1.80 (0.76–4.24)	1.19 (0.87–1.62)
Lacunar infarction										
No of cases	40	30	21	25		31	34	21	30	
No of controls	23	31	30	32		30	26	33	27	
Age-, sex-, and community-matched OR	1.00	0.50 (0.23–1.07)	0.29 (0.12–0.72)†	0.33 (0.14–0.79)*	0.82 (0.61–1.10)	1.00	1.25 (0.60–2.61)	0.58 (0.26–1.30)	1.00 (0.44–2.25)	1.02 (0.78–1.34)
Multivariable OR ^a	1.00	0.52 (0.22–1.21)	0.23 (0.08–0.67)†	0.27 (0.10–0.75)*	0.75 (0.53–1.06)	1.00	1.77 (0.75–4.16)	0.62 (0.24–1.60)	0.97 (0.35–2.69)	1.02 (0.72–1.44)
Hemorrhagic stroke										
No of cases	21	19	26	20		17	25	19	25	
No of controls	13	19	28	26		21	15	26	24	
Age-, sex-, and community-matched OR	1.00	0.46 (0.14–1.47)	0.39 (0.13–1.20)	0.30 (0.09–1.00)	0.75 (0.50–1.13)	1.00	2.24 (0.83–6.06)	1.00 (0.40–2.51)	1.46 (0.56–3.84)	1.04 (0.74–1.46)
Multivariable OR ^a	1.00	0.46 (0.13–1.64)	0.44 (0.12–1.62)	0.35 (0.09–1.35)	0.79 (0.49–1.29)	1.00	2.71 (0.83–8.84)	1.43 (0.45–4.56)	1.87 (0.57–6.13)	1.17 (0.76–1.80)
Intraparenchymal hemorrhage										
No of cases	13	18	17	16		12	18	16	18	
No of controls	9	14	21	20		17	10	17	20	
Age-, sex-, and community-matched OR	1.00	0.66 (0.15–2.99)	0.36 (0.08–1.57)	0.33 (0.07–1.52)	0.74 (0.45–1.22)	1.00	2.85 (0.86–9.47)	1.49 (0.49–4.54)	1.45 (0.44–4.81)	1.08 (0.72–1.62)
Multivariable OR ^a	1.00	0.80 (0.13–4.95)	0.52 (0.07–3.89)	0.32 (0.05–2.16)	0.68 (0.37–1.28)	1.00	4.06 (0.74–22.2)	3.71 (0.61–2.60)	1.60 (0.25–10.4)	1.06 (0.60–1.87)

BMI indicates body mass index; HDL, high-density lipoprotein; L-HDL, large high-density lipoprotein; M-HDL, medium high-density lipoprotein; OR, odds ratio; and S-HDL, small high-density lipoprotein.

* $P < 0.05$, † $P < 0.01$, ‡ $P < 0.001$.

^aAdjusted for hypertension status BMI, current alcohol intake, cigarette smoking status, cholesterol-lowering medication, log-transformed triglyceride levels, serum glucose category, and matching for sex, age, community, year of serum stored, and fasting status.

with risk of total stroke and lacunar infarction but not of hemorrhagic stroke. S-HDL cholesterol levels were strongly and inversely associated with risk of total stroke, ischemic stroke, particularly lacunar infarction, and hemorrhagic stroke, specifically intraparenchymal hemorrhage. These associations remained statistically significant after further adjustment for cardiovascular risk factors. Moderate inverse associations were observed between M-HDL cholesterol levels and risk of total stroke and its subtypes. No associations were found

between L-HDL cholesterol levels and risk of total stroke or its subtypes.

Discussion

The present study is the first study to show that higher cholesterol levels in small HDL and medium HDL particles were associated with lower risk of total stroke, either ischemic or hemorrhagic stroke even after adjustment for known cardiovascular risk factors and matching variables of age, sex, years of serum

M-HDL quartiles					S-HDL quartiles				
1	2	3	4	OR per 1 SD increment	1	2	3	4	OR per 1 SD increment
68	67	55	51		75	64	53	49	
52	54	66	69		45	57	68	71	
1.00	0.77 (0.42-1.39)	0.41 (0.21-0.80)†	0.35 (0.17-0.69)†	0.64 (0.49-0.83)‡	1.00	0.36 (0.18-0.73)†	0.14 (0.06-0.33)‡	0.08 (0.03-0.21) ‡	0.39 (0.27-0.57)‡
1.00	0.66 (0.34-1.28)	0.31 (0.15-0.64)†	0.23 (0.11-0.51)‡	0.56 (0.41-0.75)‡	1.00	0.37 (0.17-0.78)†	0.18 (0.06-0.34)‡	0.05 (0.02-0.15) ‡	0.34 (0.23-0.52) ‡
46	41	35	33		50	40	32	33	
37	33	41	44		31	36	42	46	
1.00	0.84 (0.41-1.73)	0.51 (0.24-1.10)	0.44 (0.12-0.97)*	0.72 (0.54-0.96)*	1.00	0.33 (0.13-0.85)*	0.14 (0.05-0.42)‡	0.09 (0.03-0.30) ‡	0.44 (0.28-0.69) ‡
1.00	0.72 (0.33-1.61)	0.39 (0.17-0.90)*	0.30 (0.12-0.76)*	0.63 (0.45-0.88)†	1.00	0.34 (0.13-0.89)*	0.14 (0.05-0.44)‡	0.07 (0.02-0.25)‡	0.38 (0.23-0.63)‡
33	32	26	25		36	30	26	24	
26	23	33	34		20	30	30	36	
1.00	0.92 (0.40-2.15)	0.45 (0.18-1.12)	0.40 (0.16-1.01)	0.68 (0.49-0.95)*	1.00	0.26 (0.09-0.79)*	0.13 (0.04-0.47)†	0.08 (0.02-0.31)‡	0.36 (0.21-0.63)‡
1.00	0.70 (0.27-1.80)	0.35 (0.13-0.94)*	0.30 (0.11-0.86)*	0.59 (0.40-0.87)†	1.00	0.29 (0.09-0.93)*	0.15 (0.04-0.57)†	0.07 (0.02-0.32)‡	0.33 (0.18-0.61)‡
22	26	20	18		25	24	21	16	
15	21	25	25		14	21	26	25	
1.00	0.58 (0.19-1.74)	0.21 (0.05-0.83)*	0.17 (0.04-0.72)*	0.43 (0.24-0.78)†	1.00	0.40 (0.14-1.13)	0.12 (0.03-0.52)†	0.04 (0.01-0.28)‡	0.30 (0.15-0.61)‡
1.00	0.30 (0.07-1.34)	0.11 (0.02-0.62)*	0.09 (0.02-0.53)†	0.41 (0.21-0.80)†	1.00	0.45 (0.13-1.54)	0.12 (0.02-0.66)*	0.02 (0.002-0.20)‡	0.30 (0.14-0.65)‡
14	23	17	10		17	21	16	10	
10	19	17	18		9	18	20	17	
1.00	0.64 (0.19-2.22)	0.31 (0.06-1.58)	0.14 (0.03-0.82)*	0.36 (0.17-0.75)†	1.00	0.42 (0.13-1.36)	0.15 (0.03-0.68)*	0.04 (0.005-0.35)†	0.29 (0.13-0.66)†
1.00	0.25 (0.04-1.72)	0.18 (0.02-1.60)	0.06 (0.005-0.62)*	0.38 (0.16-0.90)*	1.00	0.46 (0.11-2.00)	0.16 (0.03-1.02)	0.02 (0.001-0.29)†	0.30 (0.12-0.77)*

storage, fasting status, and community. There was no association between L-HDL cholesterol levels and risk of total stroke and its subtypes. Risk of total stroke was ≈90% lower among persons at the highest quartile of S-HDL cholesterol levels or M-HDL cholesterol levels than among those at the lowest quartile. S-HDL and M-HDL cholesterol levels were not associated with age, sex, blood pressure levels, body mass index, smoking, and diabetes mellitus. Taken together, higher cholesterol levels

in S-HDL and M-HDL are suggested to reduce risk of stroke beyond the effects of other conventional risk factors. Small HDL and medium HDL cholesterol levels can be increased by increasing dietary intake of carbohydrate¹⁹ and use of fenofibrate.²⁰ These nonpharmacological and pharmacological interventions may increase hepatic triglyceride lipase activity that promotes the conversion of large HDL particles into small HDL particles via cholesteryl ester transfer protein.^{21,22}

Mechanisms for HDL subpopulation in protection against cardiovascular disease are complex and not fully understood. The ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mediates the efflux of cellular cholesterol and phospholipids to lipid-poor apolipoproteins.^{23,24} Because smaller HDL particles contained phospholipid and more apoA-1 compared with large HDL particles, they have a larger capacity to remove cholesterol from membranes of peripheral cells, particularly macrophages and foam cells.² Our result is in line with this mechanism, supporting those subjects with higher cholesterol levels in small HDL or medium HDL particle subclasses may protect against atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular disease. The inverse association between cholesterol levels in smaller HDL particles and risk of cardiovascular disease was observed in the Epic-Norfolk prospective population study,⁸ Lipid Coronary Angiography Trial Study⁶, and Caerphilly Study.⁷ The ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) stimulates the cholesterol efflux to larger HDL particles²⁵ because larger HDL particles are the preferred acceptor of ABCG1-mediated cholesterol efflux.²⁶ This may explain findings of a previous study that large HDL particles were inversely associated with risk of cardiovascular disease, including myocardial infarction and ischemic stroke in women.¹¹ ABCA1 mediates cholesterol and phospholipid efflux to lipid-poor apoA-I but not to mature HDL. ABCG1 mediates macrophage cholesterol efflux to mature HDL, which might explain mechanism of the relationship of HDL to atherosclerosis risk.²⁵ However, a study with mice suggested that both ABCA1 and ABCG1 contribute to macrophage reverse cholesterol transport. That study showed a greater decrease in macrophage reverse cholesterol transport from cells where both ABCA1 and ABCG1 expressions were knocked down than from ABCG1-knockdown cells.²⁷ Another study also indicated that ABCA1 may lipidate lipid-poor apoA-I to generate nascent HDL, which can then act as acceptor for ABCG1-mediated cholesterol efflux.²⁸

The present study first showed that cholesterol levels in smaller HDL particles were inversely associated with risk of lacunar infarction. The mechanism for a protective effect of small HDL particles on lacunar infarction is unknown. Anti-inflammatory effects of smaller HDL particles^{5,29} may reduce risk of lacunar infarction by inhibiting angioneogenesis^{30,31} or microatheroma formation³² in cerebral vessels.

An inverse association was found between smaller HDL cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke, primarily intraparenchymal hemorrhage. One mechanism to explain the protective effect of smaller HDL particles might be their enriched apolipoprotein and enzymes with antioxidative activities.⁴ Reduced LDL oxidation may contribute to inhibition of microatheroma formation in small cerebral vessels.^{31,33,34}

The strength of the present study is the large number of strokes confirmed by imaging studies, which allowed investigation of the association between S-HDL, M-HDL, and L-HDL cholesterol levels and risk of total stroke and its subtypes. There are several limitations. First, we used frozen serum to estimate HDL cholesterol levels and did not examine long-term changes in HDL cholesterol levels in stored serum samples. A previous study on frozen storage (−70°C) of serum samples for up to 7 years showed no significant change in HDL cholesterol.³⁵ Second, the frozen serum samples used in

the present study had been thawed once. However, a previous study reported that freezing and thawing of HDL have no effect on HDL particle size.³⁶

In conclusion, the present study showed that cholesterol levels in small HDL and medium HDL particles were inversely associated with risks of total stroke, either ischemic or hemorrhagic stroke, whereas those in large HDL particles were not associated with risk of total stroke or any subtypes.

Acknowledgments

This research was supported partly by Grant-in-Aid for Young Scientist(B) (21790571, 2009–2010), and Grant-in-Aid for Scientific Research(A) (19390174, 2007–2009) from the Japan Society for the Promotion of Science.

Disclosure

None.

References

- Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL—guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:144–153.
- Asztalos B, Zhang W, Roheim PS, Wong L. Role of free apolipoprotein A-I in cholesterol efflux. Formation of pre-alpha-migrating high-density lipoprotein particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1630–1636.
- Yoshikawa M, Sakuma N, Hibino T, Sato T, Fujinami T. HDL3 exerts more powerful anti-oxidative, protective effects against copper-catalyzed LDL oxidation than HDL2. *Clin Biochem*. 1997;30:221–225.
- Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1881–1888.
- Ashby DT, Rye KA, Clay MA, Vadas MA, Gamble JR, Barter PJ. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1450–1455.
- Syvänne M, Nieminen MS, Frick MH, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Associations between lipoproteins and the progression of coronary and vein-graft atherosclerosis in a controlled trial with gemfibrozil in men with low baseline levels of HDL cholesterol. *Circulation*. 1998;98:1993–1999.
- Yu S, Yarnell JW, Sweetnam P, Bolton CH. High density lipoprotein subfractions and the risk of coronary heart disease: 9-years follow-up in the Caerphilly Study. *Atherosclerosis*. 2003;166:331–338.
- Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, Gagnon P, Wareham NJ, Stroes ES, et al. HDL particle size and the risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis*. 2009;206:276–281.
- Watanabe H, Söderlund S, Soro-Paavonen A, Hiukka A, Leinonen E, Alagona C, et al. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:897–902.
- Zeljko A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Bogavac-Stanojevic N, Gulan B, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis*. 2010;210:548–554.
- Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2009;119:931–939.
- Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1046–1053.
- Okazaki M, Usui S, Ishigami M, Sakai N, Nakamura T, Matsuzawa Y, et al. Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:578–584.
- Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R; Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003;168:195–211.

15. Okazaki M, Usui S, Hosaki S. Analysis of plasma lipoproteins by gel permeation chromatography. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington, DC: AACC Press; 2000:647–669.
16. Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, et al. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2009;40:1571–1577.
17. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke*. 1981;12(2 Pt 2 Suppl 1):113–144.
18. Iso H, Rexrode K, Hennekens CH, Manson JE. Application of computer tomography-oriented criteria for stroke subtype classification in a prospective study. *Ann Epidemiol*. 2000;10:81–87.
19. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:455–459.
20. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, Wakikawa T, Kido T, Mochizuki S. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11:278–285.
21. Xu Y, Fu M. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia. *Clin Chim Acta*. 2003;332:95–102.
22. Sasaki J, Yamamoto K, Ageta M. Effects of fenofibrate on high-density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, crossover study. *Clin Ther*. 2002;24:1614–1626.
23. Wang N, Silver DL, Costet P, Tall AR. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABC1. *J Biol Chem*. 2000;275:33053–33058.
24. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67:7–21.
25. Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:9774–9779.
26. Matsuura F, Wang N, Chen W, Jiang XC, Tall AR. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2006;116:1435–1442.
27. Wang X, Collins HL, Ranalletta M, Fuki IV, Billheimer JT, Rothblat GH, et al. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117:2216–2224.
28. Gelissen IC, Harris M, Rye KA, Quinn C, Brown AJ, Kockx M, et al. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:534–540.
29. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95:764–772.
30. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968;12:1–15.
31. Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:40–55.
32. Tschöepe D, Stratmann B. Plaque stability and plaque regression: new insights. *Eur Heart J Suppl*. 2006;8:F34–F39.
33. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233–241.
34. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med*. 2001;11:93–102.
35. Shih WJ, Bachorik PS, Haga JA, Myers GL, Stein EA. Estimating the long-term effects of storage at -70°C on cholesterol, triglyceride, and HDL-cholesterol measurements in stored sera. *Clin Chem*. 2000;46:351–364.
36. Kekulawala JR, Murphy A, D'Souza W, Wai C, Chin-Dusting J, Kingwell B, et al. Impact of freezing on high-density lipoprotein functionality. *Anal Biochem*. 2008;379:213–215.

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業：「特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究」
分担研究報告書

都市部一般住民におけるメタボリックシンドロームの検討

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部

日本における循環器疾患の特徴は、欧米に比べて、心疾患の死亡率が低く、脳血管疾患の死亡率の占める割合が高いことである。しかし、都市部住民を対象とした吹田研究での心血管疾患の中での冠動脈疾患の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部ではライフスタイルの変化により冠動脈疾患の発症が増加していると考えられる。その要因としては過食と運動不足による肥満や内臓脂肪蓄積が考えられる。メタボリックシンドロームの主たる原因である内臓脂肪蓄積についてはウエスト周囲径が用いられるが、一般的には体格を考慮していない。本研究では体格を考慮し、ウエスト周囲径・身長比と循環器病リスクの関連について検討した。

A. 研究目的

日本の循環器疾患の特徴は欧米に比べ心疾患の死亡率が低いことと脳血管疾患の死亡率の占める割合が高いことである。我々は既に吹田研究により、脳卒中の生涯リスクは、55歳の男性で18.3%（中年男性の約5人に1人）、女性で19.6%（中年女性の約5人に1人）と男女で差がなく、フラミンガム研究の55歳男性で16.9%、55歳女性で21.1%とほぼ同じ値である¹⁾が、日本人における生涯の急性心筋梗塞（AMI）発症リスクが、50歳の男性で16.1%（中年男性の約6人に1人）、女性で11.6%（中年女性の約9人に1人）と男性に多く、フラミンガム研究での50歳男性で46.9%、50歳女性で31.1%、およびPhysicians' Health研究における男性で34.5%に比べて顕著に低い値であることを報告している²⁾。

脳血管障害や虚血性心疾患の危険因子としてメタボリックシンドロームは非常に重要で

あり、その診断基準について様々な提案がされており、2009年には新統一基準がInternational Diabetes Federation (IDF), the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society and the International Association for the Study of Obesity から提案された³⁾が、その疫学的な意義の検証はされていない。特にウエスト周囲径に関する基準は人種差があるとされ、前述の国際基準でも地域毎にウエスト周囲径の基準が設定されている。

一方、ウエスト周囲径・身長比が国際的な心血管リスクのスクリーニングツールとして有用であるという報告がある⁴⁾。

本研究では都市部住民コホート研究において、ウエスト周囲径・身長比と心血管リスクとの関連を検討した。

B. 研究方法

吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30~79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして設定しており、今回の解析では、ウエスト周囲長の情報があり、心血管病の既往がない男性 2600 名、女性 2888 名を用いた。以下にコホートの概要を示す。

1) ベースライン調査

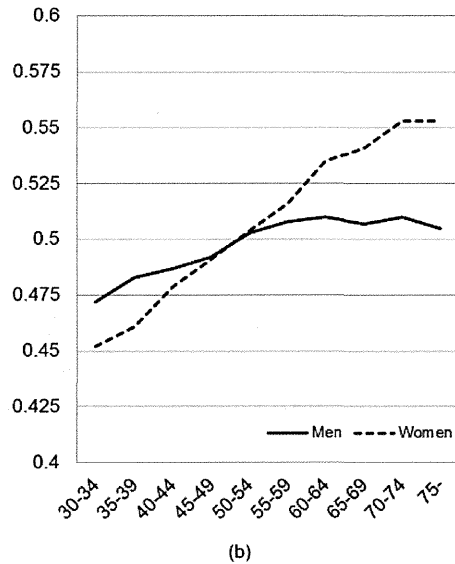
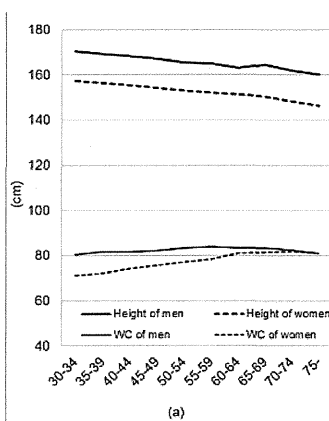
既往歴・喫煙及び飲酒習慣は、保健師が聴取した。血圧は 3 回測定し、2 回目と 3 回目の平均値を使用した。腹囲は保健師・臨床検査技師によって測定された。血清総コレステロール・HDL コレステロール・中性脂肪・血糖は値国立循環器病センター検査部で測定された。

2) 解析方法

ベースライン調査におけるウエスト周囲径・身長比を性・年齢 (30 歳-49 歳、50-69 歳と 70 歳以上) 別に 4 分位に分けた。連続変数は分散分析で、カテゴリー変数は χ^2 検定で評価した。

C. 研究結果

性・年齢毎の平均ウエスト周囲径、身長、ウエスト周囲径・身長比を下図に示す。



男性においてはウエスト周囲径・身長比は 60 才まで上昇し、その後かわらないが、女性では 70 才まで上昇した。

男性では、高血圧と脂質異常症は 30-49 歳、50-59 歳でウエスト周囲径・身長比が高いほど有病割合が大きくなるが、70 歳以上では有意に大きくならなかった。糖尿病は 50-69 歳でのみウエスト周囲径・身長比と有病割合は有意に相関した。(下図)

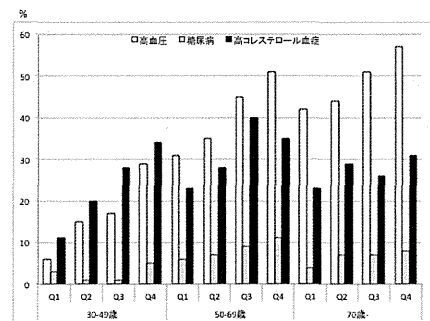


図. 年齢別ウエスト周囲径・身長比の 4 分位とリスク疾患 (男性)

女性では、高血圧、糖尿病、脂質異常症い

いずれも 30-49 歳、50-59 歳でウエスト周囲径・身長比が高いほど有病割合が大きくなった。70 歳以上では高血圧のみが有意に大きくなった。(下図)

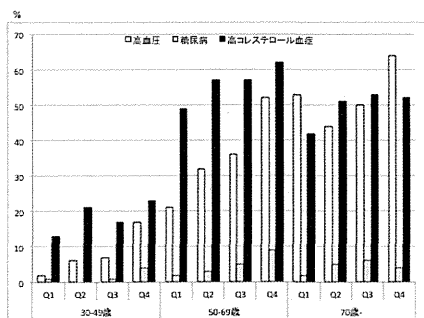


図. 年齢別ウエスト周囲径・身長比の4分位とリスク疾患(女性)

D. 考察

生活スタイルの変化により肥満や代謝異常が増えてきていること、高血圧に対する医療が広まっていることなどを背景にリスクの再検証が必要である。とくに、重積するリスクからなるメタボリックシンドロームはその診断基準の変遷もあり、予防上の意義を検証する必要がある。本研究により体格を考慮したウエスト周囲径・身長比は高血圧、糖尿病、脂質異常症の有病割合とよく相関することがわかった。特に、女性は年齢とともに大きくなり、いずれのリスク疾患の有病割合との相関も 69 歳までは認められた。

E. 結論

循環器疾患の発症と危険因子の関係を都市型のライフスタイルをもつ住民のコホート研究で検証することにより、ウエスト周囲径・身長比がリスク因子と相関することが示された。これは日本の都市住民における循環器病予防対策を考える上で重要なエビデンスである。

(参考文献)

- 1) Turin, T.C., et al., *Lifetime risk of stroke in Japan*. Stroke, 2010. 41(7): p. 1552-4.
- 2) Turin, T.C., et al., *Lifetime risk of acute myocardial infarction in Japan*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010. 3(6): 701-3.
- 3) Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640-5.
- 4) Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. Nutr Res Rev. 2010;23: 247-69.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文公表) なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

◆刊行一覧表（分担：宮本恵宏）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, <u>Miyamoto Y.</u>	Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study.	J Atheroscler Thromb.	20(2)	195-203	2013
Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, <u>Miyamoto Y.</u> , Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, Morisaki T.	CDH13 Gene Coding T-Cadherin Influences Variations in Plasma Adiponectin Levels in the Japanese Population.	Hum Mutat.	33(2)	402-10	2012
Saito I, Kokubo Y, Kiyohara Y, Doi Y, Saitoh S, Ohnishi H, <u>Miyamoto Y.</u>	Prospective study on waist circumference and risk of all-cause and cardiovascular mortality.	Circ J.	76(12)	2867-74.	2012
<u>宮本恵宏.</u>	日本の循環器疾患の疫学	New Diet Therapy.	27(4)	49-54.	2012

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業：「特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究」分担研究報告書

吹田コホートにおける血清 1, 5-AG 値と大血管障害（冠動脈性心疾患、脳卒中）の関連

研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
研究協力者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部
	渡邊 至	同上
	久保田 芳美	先端医療センター研究所

糖尿病は細小血管障害により網膜症や腎症の原因となるだけでなく、脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患の危険因子となることが知られている。しかしながら耐糖能異常などの境界領域が循環器疾患のリスクになるかどうかは、日本人一般集団でのエビデンスが乏しい。そこで本研究では、糖尿病と循環器疾患との関連について、わが国の非患者集団におけるコホート研究の成果を中心にレビューした（研究1）。その結果、ほとんどのコホート研究で、明らかに「糖尿病」と診断できるカテゴリーでは循環器疾患のリスクが高くなっているおり、その正常群と比べた相対危険度は2~3と考えられた。ただし耐糖能異常や空腹時血糖値異常などの境界領域については結果が一定しておらず日本人集団において更なる検証が必要であると考えられた。一方、別の研究として新しいコホート研究のベースラインデータの解析を行い、20歳からの体重の変化と動脈硬化性疾患の危険因子の関連について解析を行った（研究2）。その結果、男女とも、20歳からの体重変化量と最も強い相関を示す危険因子はHDLコレステロール、トリグリセライド、高感度CRPであり、収縮期血圧、血糖値、HbA1c、LDLコレステロールは有意な関連を認めなかった。引き続き例数を増やして検討を行う予定である。

A. 研究目的

（研究1）

糖尿病は、細小血管障害を通じて網膜症や腎症、神経障害の原因となるが、冠動脈疾患など循環器病の危険因子でもあり、これらは大血管障害と呼ばれている。欧米では、糖尿病は冠動脈疾患の非常に強い危険因子と考えられており、例えば Adult Treatment Panel (ATP) IIIでは、糖尿病は冠動脈疾患を既にもっている患者と同等の二次予防相当のリスクとされている。欧米

では循環器病の大部分は冠動脈疾患であるのに対し、本邦では脳卒中の発症率のほうはずっと高く、糖尿病と冠動脈疾患の関連についても未だ二次予防相当というエビデンスはない。日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版でも、糖尿病は二次予防相当ではなく、一次予防のハイリスク群（カテゴリーIII）という扱いとされている。いずれにせよ日本人集団における糖尿病と循環器病の関連についての疫学研究をさらに進める必要がある。さら

に耐糖能異常などの境界領域が循環器疾患のリスクになるかどうかは、日本人一般集団でのエビデンスが乏しい。

疫学研究においては、多数の健常者を含む集団に対して糖尿病や耐糖能異常の評価を行う必要があり、評価指標は安価で簡便なものが望ましい。最近まで糖尿病の診断には糖負荷試験が用いられてきたが、これを地域の疫学研究に導入するのは困難であった。そのため多くの研究では糖負荷試験以外の手法で糖尿病のリスクを評価してきた。本研究では国内のコホート研究をレビューし、様々な手法で定義された糖尿病および耐糖能異常（境界域）と循環器疾患の関連を精査した。

（研究2）

成人してからの長期的な体重の変化が脳卒中や糖尿病の罹患に関連することが報告されているが、日本人集団における検討は少ない。本研究は神戸研究のベースラインデータを用いて、自己申告による20歳からの体重の変化量と動脈硬化性疾患の危険因子について preliminary な検討を行った。

B. 研究方法

（研究1）

対象とする文献は PubMed を用いて検索した。用いた検索語は、#1.“diabetes” and “cardiovascular disease” and “Japanese” and “cohort studies”、#2.“impaired fasting glucose” and “cardiovascular disease” and “Japanese” and “cohort studies”、#3.“impaired glucose tolerance” and “cardiovascular disease” and “Japanese” and “cohort studies”であり、それぞれ44件、4件、8件の Hit があった（重複あり）。さら

に Japanese を Japan に代えた追加検索も行った。その中で動物実験や in vitro の研究、遺伝子解析を伴うもの、栄養データしか扱っていないもの、糖尿病の定義が自己申告のもの、糖尿病患者集団のみの研究、過去10年以前の論文を除外した。そして各論文の抄録を確認し、糖尿病領域と境界域の双方のリスクが算出されているものを選定した。最終的に11本の論文が残り、これについては全文を取り寄せて検証した。最終的に6本の論文が残りこれをレビューした。

（研究2）

高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療歴を持たない健康な集団を対象とした新しいコホート研究（神戸研究）参加者のうち、初年度調査に参加した40歳から74歳の男性191人、女性416人を分析対象とした。現在の体格指標として身長、体重、腹囲を計測し、血圧、血糖値、血清脂質、高感度CRPを測定した。20歳時の体重、飲酒・喫煙の状況については、問診で聴取した。現在の体重から20歳時の体重を引いた値を体重変化量とし、性別に4分位に分けた。そして年齢、現在のBMI、喫煙状況（現在喫煙、過去喫煙、喫煙無し）、飲酒状況（現在飲酒、過去飲酒、飲酒なし）を調整した共分散分析で動脈硬化危険因子との関連を検討した。中性脂肪および高感度CRPは対数変換した。

C. 研究結果

（研究1）

75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）をベースラインで実施している久山町研究（福岡市に隣接する人口約8000人の町で行われているコホート研究）では、1988年に75gOGTTを受けた人で、脳卒中または冠動

脈疾患の既往のない 40~79 歳の 2421 人（男性 1,037 人、女性 1,384 人）を約 14 年間追跡し、虚血性脳卒中 132 例と冠動脈疾患 112 例の発症を認めた[1]。耐糖能は WHO 基準に従って分類し、虚血性脳卒中発症における正常耐糖能（空腹時血糖値 110 mg/dL 未満、かつ、負荷後 2 時間血糖値 140 mg/dL 未満）に対する糖尿病（空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、かつ/または、負荷後 2 時間血糖値 200 mg/dL 以上）の多変量調整ハザード比は、男性 2.54 (95%信頼区間 (CI) : 1.40-4.63)、女性 2.02 (95%CI : 1.07-3.81) であった。また、女性での冠動脈疾患発症においても多変量調整ハザード比は 3.46 (95%CI:1.59-7.54) であり、糖尿病が独立した予測因子であることが示されている。一方、正常耐糖能でも糖尿病でもない領域では有意なリスクの上昇は認められていない。

空腹時血糖では、吹田研究で住民基本台帳から無作為抽出した 5,321 人を 12 年間追跡した吹田研究の結果では[2]、正常型を基準 (1.00) とすると、脳卒中発症に対する糖尿病型の調整ハザード比 (HR) は、男性で 1.75、女性で 3.07 と有意に高かった (空腹時血糖が 100mg/dl 未満を正常、100mg/dl 以上 126mg/dl 未満を境界型、Impaired Fasting Glucose、IFG、126mg/dl 以上または糖尿病治療中を糖尿病と定義、図 1)。

一方、山形県の船形研究では IGT (Impaired Glucose Tolerance、75 グラム糖負荷試験で判定) および IFG と循環器病との関連を検討している[3]。この研究では IGT は循環器病のリスクを上昇させていたが、IFG では有意なリスク上昇を認めなかった。

住民健診などでは血糖値の測定を随時で行わざるを得ない状況が多いが、その医学的評価はほとんどなされていない。厚生省 (当時) の循環器疾患基礎調査の追跡調査である NIPPPN DATA80 では[4]、19 年追跡のデータで随時血糖 (Casual Blood Glucose, CBG) は、冠動脈疾患、心疾患、循環器病、総死亡のいずれとも有意な正の関連を認めていた。随時血糖は食後高血糖を反映する指標とも考えられ、空腹時採血ができなかった場合でもスクリーニング指標として活用できる可能性が示唆された。また他の指標と比べてリスクが直線的に上がる傾向を示し、境界域と糖尿病域の境界が明確でない特徴も認めた (図 2)。

わが国では平成 20 年度から特定健診 (いわゆるメタボ健診) が開始され、糖尿病や循環器病の予防対策が行われている。特定健診では、空腹時血糖またはヘモグロビン A1c に基づいて受診者のリスクを階層化して特定保健指導を行うことになっている。しかしながらヘモグロビン A1c と循環器病のリスクについての疫学研究は少ない。吹田研究ではヘモグロビン A1c (NGSP 値) と循環器病の発症について約 13 年の追跡調査の結果が報告されている [5]。正常群 (-5.9%) を基準として、境界群 (6.0-6.4%)、糖尿病群 (6.5% 以上) の循環器病症のハザード比は、それぞれ 1.2 (95% 信頼区間 CI, 0.6-2.5)、糖尿病群で 3.0 (95% CI, 1.2-7.4) であった (図 3)。この研究は吹田研究対象者のうち、サンプリングしてヘモグロビン A1c を測定した約 4 分の 1 の対象者の追跡結果である。境界群のリスク上昇が認められないのはサンプルサイズも影響している可能性があり、慎重な解釈が必要

である。

1,5AGは、ポリオール(多価アルコール)の一種であり、グルコースに似た構造を持ち体内に豊富に存在している。余分な1,5AGは尿へ排泄され、腎臓でほとんどが再吸収される。しかし、血糖値が高い場合、グルコースの再吸収で競合阻害を受けるため尿中へ喪失され、結果としてその血中濃度は低下する。1,5AGは、採血前、数日間の血糖管理の状態を反映しており、食後高血糖の指標としても重要である。しかしながら新しい検査指標であり、循環器病との関連はほとんど検討されていなかった。吹田研究において、10年以上前の凍結保存血清が存在していた2,095人(男性991人、女性1,104人)の1,5AGを測定し、採血時点から最近までの循環器病発症との関連を検討した[6]。1,5AGの低下に伴って循環器病、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞のいずれも発症リスクが上昇する傾向を示した(図4)。冠動脈疾患だけは傾向性の検定(P for Trend)で有意差を認めていないが、これはイベント数が少ないためと考えられた(N=19)。

特定保健指導では、ヘモグロビンA1cを指導効果の判定指標としている場合が多いが、生活習慣の改善が検査値に反映されるまでに1~2ヶ月のタイムラグがあるため、3~6ヶ月程度の保健指導で判定指標とするのは問題点が多い。今後、循環器病の予防という観点からは1,5AGを保健指導の指標する方向性も検討されるべきであろう。なお1,5AGと細小血管障害との関連については、さらなる疫学研究での検証が必要である。

(研究2)

体重変化量の4分位は、男性ではQ1: 1kg以上減少、Q2: 1kg未満減少~5kg増加、Q3: 5.1kg~10.1kg増加、Q4: 10.2kg以上増加、女性ではQ1: 3.1kg以上減少、Q2: 3kg減少~1kg増加、Q3: 1.1kg~5.9kg増加、Q4: 6kg以上増加であった。各群の動脈硬化危険因子の多変量調整平均値は、男性では、HDLコレステロール(Q1: 68, Q2: 63, Q3: 58, Q4: 56 mg/dL)、中性脂肪(Q1: 69, Q2: 84, Q3: 100, Q4: 99 mg/dL)、女性では、高感度CRP(Q1: 0.18, Q2: 0.18, Q3: 0.19, Q4: 0.30 mg/L)、中性脂肪は(Q1: 64, Q2: 66, Q3: 76, Q4: 83 mg/dL)であった(それぞれP for Difference <0.05)。また有意差はみとめられなかったが女性のHDLコレステロールは減少傾向、男性の拡張期血圧は増加傾向を示した。男女とも収縮期血圧、血糖値、HbA1c、総コレステロール、LDLコレステロールでは群間に有意な差は認められなかった。

D. 考察

(研究1)

いずれの検討でも、日本人の一般集団において明らかに「糖尿病」と診断できるカテゴリーでは冠動脈疾患や脳卒中など循環器疾患のリスクが高くなっていった。これは糖負荷試験、空腹時血糖、ヘモグロビンA1cのいずれの指標で定義しても同様であった。これらの研究を総合すると、正常群を基準とした糖尿病の相対危険度はおよそ2~3の間、人口寄与危険割合は5~10%程度と考えられた。しかしながら、正常と糖尿病の間の領域(耐糖能異常や空腹時血糖値異常)がリスクとなるかどうかは、研究ごとにまたは男女別に結果が一定しておらず、更なる知見の集積が必要と考えられた。特

に IFG と IGT のリスクの比較などが今後の課題として残されている。さらに随時血糖については健診現場等で多くのデータ集積がなされているため、その意義の検証と同時に有効活用する方法を考えていく必要がある。

(研究2)

男女とも、20歳からの体重変化と関連が強い動脈硬化危険因子は HDL コレステロール、トリグリセライド、高感度 CRP であり、耐糖能異常出現以前に、内臓脂肪蓄積の状態を把握する鋭敏な指標になる可能性が示唆された。ただし初年度の対象者のみで解析した preliminary な結果であるため今後例数を増やした検討が必須である。

E. 結論

日本人一般集団のコホート研究で、どのような評価指標を用いた場合でも「糖尿病」と判定できるカテゴリーでは循環器疾患の発症・死亡リスクは明らかに高く、正常群と比べた相対危険度は2~3であった。ただし耐糖能異常や空腹時血糖値異常などの境界領域については結果が一定していない。一方、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療歴を持たない健康な集団では、20歳からの体重増加と関連が強い危険因子は HDL コレステロール、トリグリセライド、高感度 CRP であった。

参考文献 (レビュー文献)

- 1) Doi Y, et al. Stroke 41:203-9 (2010).
- 2) Kokubo Y, et al. Hypertens Res; 33: 1238-43 (2010).
- 3). Oizumi T, et al. Metabolism 57: 333-8 (2008).

- 4) Kadowaki S, et al. Diabetologia 51: 575-82 (2008).
- 5) Watanabe M, et al. Diabetes Res Clin Pract; 88: e20-3 (2010).
- 6) Watanabe M, et al. Atherosclerosis 216: 477-83 (2011).

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表 (論文公表)

- 1) 渡邊 至、岡村 智教. 糖尿病と脳・心血管病の疫学. 動脈硬化予防; 12(1): 12-17, 2013.
- 2) 岡村 智教、宮本恵宏. 循環器病の危険因子としての糖尿病・メタボリックシンドローム. 糖尿病合併症学会誌 (印刷中).

(学会発表)

- 1) 岡村 智教、宮本 恵宏. 循環器病の危険因子としての糖尿病・メタボリックシンドローム. シンポジウム. 第 27 回糖尿病合併症学会、福岡、2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし