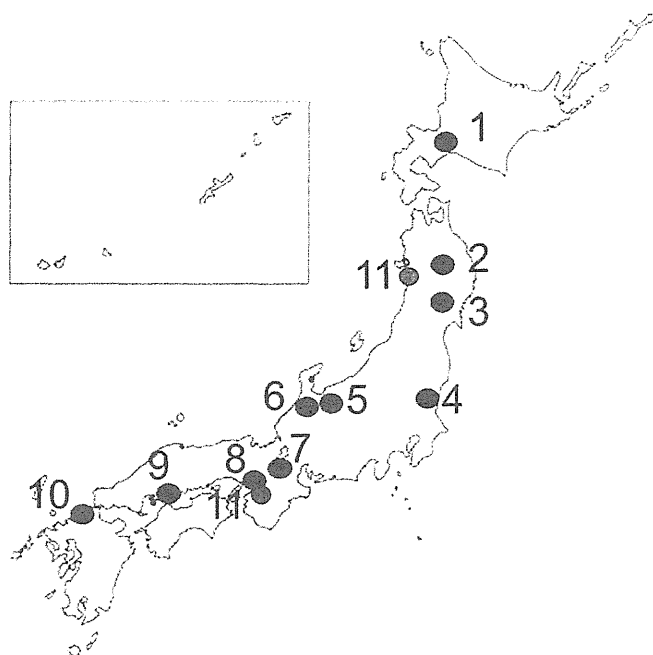
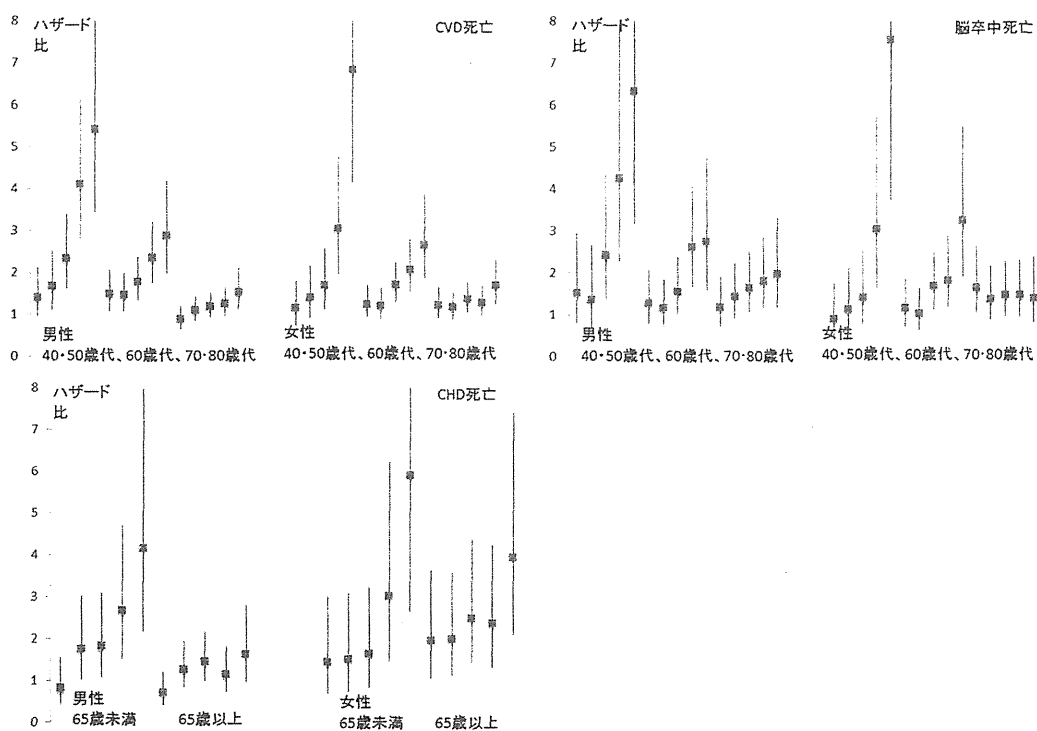


図1 EPOCH-JAPANに参加しているコホート研究



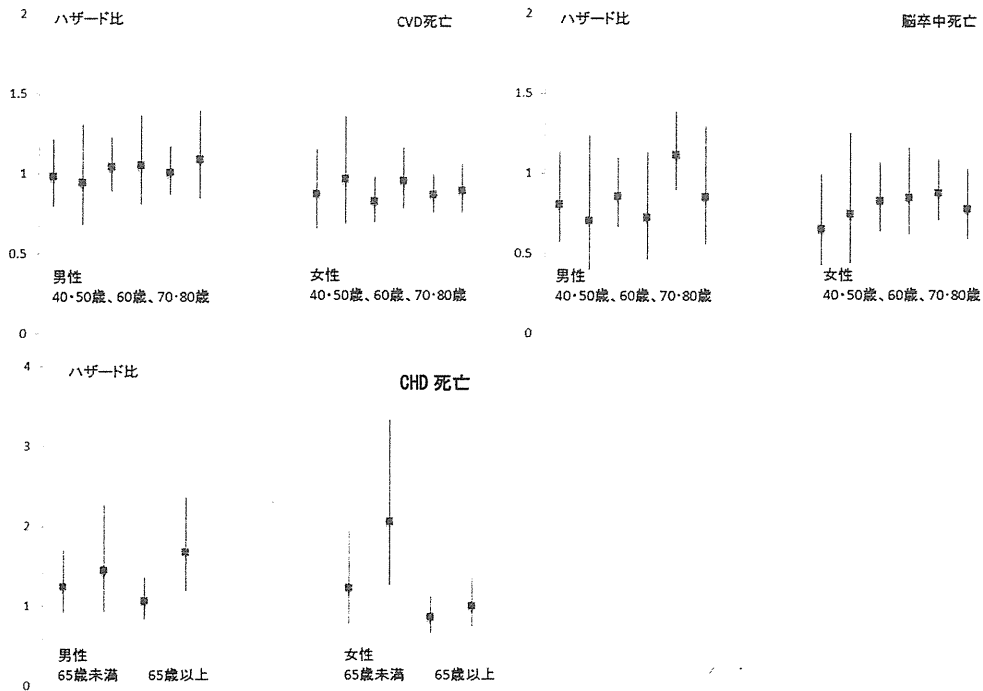
図の番号は地域コホートの所在地を示し、その名称は以下の通りである。1.端野・壮瞥、2. 大崎、3. 大迫、4. 茨城県、5. 小矢部、6. YKK、7. 滋賀国保、8. 吹田、9. 放射線影響研究所、10 久山町、11. CIRC、なお、図に示されていない全国規模のコホート研究として JACC、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90 の3コホートが存在する。

図2 性・年齢別にみた血圧カテゴリのハザード比



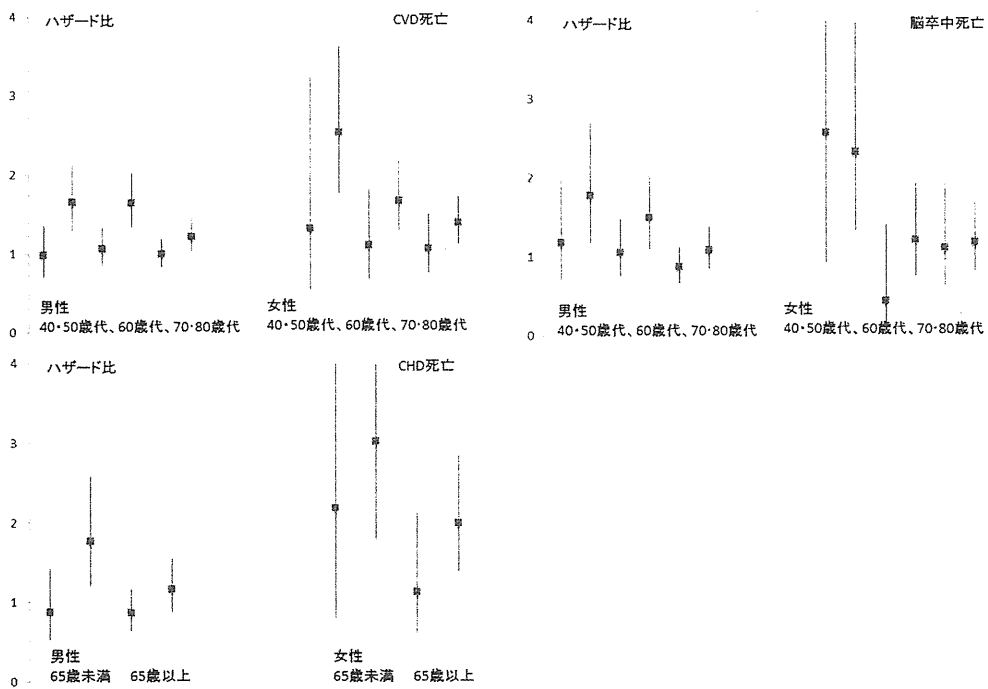
層別コックス回帰(層：コホート)を用い、血圧、総コレステロール、喫煙、糖尿病の有無、年齢を調整因子とした。参照群は至適血圧とした。

図3 性・年齢別にみた総コレステロールのハザード比



層別コックス回帰(層：コホート)を用い、血圧、総コレステロール、喫煙、糖尿病の有無、年齢を調整因子とした。参照群は200未満とした。

図4 性・年齢別にみた喫煙のハザード比



層別コックス回帰(層：コホート)を用い、血圧、総コレステロール、喫煙、糖尿病の有無、年齢を調整因子とした。参照群は非喫煙とした。

表 1 集団の血圧分布シフトによる CVD 死亡の推計減少者数および割合

血圧減少 (mmHg)	CVD 死亡		年齢階級別					全体
			40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
1	減少者数 (人)	男性	146	347	606	1,948	563	3,609
		女性	56	128	128	500	753	1,565
	減少割合 (%)	男性	3.3	3.3	2.5	1.9	0.9	1.8
		女性	3.7	3.8	1.4	1.8	0.9	1.3
2	減少者数 (人)	男性	287	682	1,204	3,861	1,110	7,143
		女性	108	250	250	996	1,507	3,111
	減少割合 (%)	男性	6.4	6.5	5.0	3.8	1.7	3.5
		女性	7.2	7.5	2.7	3.6	1.9	2.6
3	減少者数 (人)	男性	424	1,005	1,792	5,736	1,639	10,596
		女性	157	365	365	1,488	2,263	4,638
	減少割合 (%)	男性	9.5	9.6	7.4	5.7	2.5	5.2
		女性	10.4	10.9	3.9	5.3	2.8	3.8
4	減少者数 (人)	男性	556	1,317	2,370	7,571	2,150	13,963
		女性	202	475	475	1,975	3,018	6,146
	減少割合 (%)	男性	12.4	12.5	9.8	7.5	3.3	6.8
		女性	13.4	14.2	5.1	7.1	3.8	5.0
5	減少者数 (人)	男性	684	1,617	2,938	9,362	2,640	17,240
		女性	245	580	580	2,456	3,774	7,634
	減少割合 (%)	男性	15.2	15.4	12.2	9.3	4.0	8.4
		女性	16.2	17.4	6.2	8.8	4.7	6.3

表2 性・年齢階級別にみた、人口寄与危険割合(PAF)の要素の大きさと危険因子の組み合わせ
(エンドポイント:CVD)

男性	血圧	TC	喫煙	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	PAF
40-50	あり		あり	23.7	40-50	あり			17.5
	あり	あり	あり	7.8		あり	あり		12.4
	あり			5.4		あり		あり	2.9
			あり	4.6		あり	あり	あり	2.6
	あり	あり		2.3				あり	2.3
				0.0				あり	1.6
			あり	0.0				あり	0.5
			あり	-0.2					0.0
				43.7					39.7
	60	あり		あり		16.1	60	あり	
あり		あり	あり	5.5	あり	あり			7.8
あり				4.8	あり			あり	2.4
			あり	4.7	あり	あり		あり	2.4
		あり	あり	0.9				あり	0.3
あり		あり		0.8				あり	0.2
				0.0					0.0
			あり	-0.1				あり	-3.3
				32.8					21.0
70-80		あり		あり	7.9	70-80		あり	
	あり			6.0	あり			あり	1.6
			あり	3.8	あり		あり	あり	0.9
	あり	あり		3.2	あり		あり		0.4
	あり	あり	あり	1.4				あり	0.2
		あり		0.3					0.0
				0.0				あり	あり
			あり	-0.7				あり	-4.1
				21.9					3.7

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の3つである。

表3 性・年齢階級別にみた、人口寄与危険割合 (PAF) の要素の大きさと危険因子の組み合わせ (エンドポイント:脳卒中)

男性	血圧	TC	喫煙	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	PAF	
40-50	あり		あり	28.7	40-50	あり			18.6	
	あり	あり	あり	4.9		あり	あり		12.5	
	あり			2.5		あり			あり	3.5
				2.3					あり	2.9
	あり	あり		2.3				あり	あり	1.4
				0.0		あり	あり		あり	1.1
		あり		-2.3				あり		0.0
		あり	あり	-2.3						-0.1
				36.0						39.9
60	あり		あり	19.0	60	あり			15.7	
	あり			6.8		あり			4.6	
	あり	あり	あり	4.7		あり	あり		あり	1.4
			あり	2.7		あり			あり	1.3
		あり	あり	0.0					あり	0.0
				0.0						0.0
		あり		-0.3				あり	あり	-0.7
	あり	あり		-0.4				あり		-7.3
			32.7					15.0		
70-80	あり			10.9	70-80	あり			2.5	
	あり		あり	10.3					あり	0.7
	あり	あり		3.3			あり	あり	あり	0.5
			あり	2.7						0.0
		あり		0.3				あり	あり	-0.1
		あり	あり	0.1		あり			あり	-0.4
				0.0		あり	あり			-1.4
	あり	あり	あり	-0.5				あり		-4.5
			27.0					-2.6		

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の3つである。

表4 性別にみた、人口寄与危険割合(PAF)の要素の大きさと危険因子の組み合わせ
(エンドポイント:CHD)

男性	血圧	TC	喫煙	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	PAF
	あり		あり	12.5		あり	あり		12.5
			あり	4.9		あり			12.2
	あり			4.8		あり	あり	あり	3.6
				0.0			あり		3.0
	あり	あり	あり	7.7		あり		あり	2.9
	あり	あり		3.9				あり	1.1
		あり		0.0			あり	あり	1.0
		あり	あり	1.0					0.0
				34.9					36.3

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙の3つである。

表 5 性別にみた、人口寄与危険割合 (PAF) の要素の大きさと危険因子の組み合わせ (含糖尿病)
(エンドポイント:CVD)

男性	血圧	TC	喫煙	糖尿病	PAF	女性	血圧	TC	喫煙	糖尿病	PAF
	あり		あり		16.9		あり				8.1
	あり				6.4		あり	あり			6.3
	あり	あり	あり		5.4		あり		あり		2.2
			あり		4.1		あり	あり	あり		2.0
	あり		あり	あり	2.0		あり	あり		あり	1.9
			あり	あり	1.3					あり	1.8
	あり	あり			1.3		あり			あり	1.2
	あり			あり	1.3				あり		0.5
	あり	あり		あり	1.0			あり		あり	0.4
				あり	0.9		あり		あり	あり	0.4
	あり	あり	あり	あり	0.7		あり	あり	あり	あり	0.3
		あり	あり		0.6			あり	あり		0.2
		あり	あり	あり	0.3			あり	あり	あり	0.1
		あり		あり	0.1						0.0
		あり			0.1			あり			-4.6
					0.0				あり	あり	-
					42.4						20.8

上記で扱った危険因子は高血圧、総コレステロール(TC)、喫煙、糖尿病の4つである。

Ⅲ. 統合データの解析結果

(In Preparation 分の途中解析結果の抜粋)

厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：「大規模コホート共同研究の発展による危険因子の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築（H23-循環器等（生習）一般-005）」 分担研究報告書

分担研究名

1. 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死亡リスクに対する複合効果

研究分担者	今井 潤	東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座
	磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学
	岡山 明	財団法人結核予防会第一健康相談所総合健診センター
	中川 秀昭	金沢医科大学健康増進予防医学（公衆衛生学）
	三浦 克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学
研究協力者	大久保孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座
	櫻井 勝	金沢医科大学健康増進予防医学（公衆衛生学）
	佐藤 倫広	東北大学病院薬剤部（日本学術振興会特別研究員 PD）

研究要旨：【目的】日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」を基に、血圧値および総コレステロール（TC）値と冠動脈疾患死亡、脳梗塞死亡、および脳出血死亡との関連を検討した。【方法】収縮期血圧値 <120 mmHg、120-139 mmHg、140-159 mmHg、および ≥ 160 mmHg の4レベル、およびTC値 <180 mg/dL、180-199 mg/dL、200-219 mg/dL、および ≥ 220 mg/dL の4レベルを用い、対象者を計16カテゴリに分類した。【結果】平均15.1年の追跡期間中、73,916名（男性49.2%、平均年齢57.7歳）のうち冠動脈疾患死亡770例、脳梗塞死亡724例、および脳出血死亡345例が観察された。収縮期血圧値 <120 mmHg かつTC値 <180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧 ≥ 160 mmHg かつTC値 ≥ 220 mg/dL の群で冠動脈疾患死亡ハザード比（95%信頼区間）は、4.39（2.68-7.18）、 $P < 0.0001$ と最大を示した。脳卒中について、血圧値は脳出血および脳梗塞死亡リスクと正に関連していた一方、TC値と脳出血死亡リスクとの間に負の関連が認められた。【考察】日本人において、血圧高値は冠動脈疾患死亡リスクおよび脳卒中死亡リスクのいずれとも関連し、TC高値は冠動脈疾患死亡リスクと正に関連していた。また、血圧高値とTC高値の複合により冠動脈疾患死亡リスクがさらに増大することが示唆された。

A. 目的

アジアおよびオセアニアのコホート研究を統合した Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) の結果から、血圧高値および総コレステロール (TC: Total cholesterol) 高値の両者が、冠動脈疾患死亡リスクを高める要因であることが示された。¹⁾しかし、APCSCには白人が含まれており、また、追跡期間は平均約 7 年と比較的短期である。本研究では、日本人における血圧値および TC 値と脳心血管死亡の病型別リスクとの関連を、15 年の観察期間に基づいて検討した。

B. 研究方法

対象者

統合データベース「EPOCH-JAPAN」に含まれる対象者 101,250 名のうち、40 歳以上 90 歳未満の対象者は 90,438 名であった。このうち、血圧値、TC 値、または補正項目に欠損のあった 8,656 名、さらに脳心血管疾患既往歴のある 6,184 名、さらに脳心血管疾患既往歴に関する情報が欠損の 1,682 名を除外し、最終的に 73,916 名 (男性 49.2%、平均年齢 57.7 ± 10.4 歳) を解析対象者とした。

アウトカム

アウトカム (ICD-10 コード) を、冠動

脈疾患死亡 (I20-I25)、脳梗塞死亡 (I63)、および脳出血死亡 (I61) の 3 種類と定義した。血圧値カテゴリを収縮期血圧値によって <120、120-139、140-159、および ≥ 160 mmHg の 4 レベルに分類した。さらに、TC 値カテゴリを <180、180-199、200-219、および ≥ 220 mg/dL と定義し、血圧値および TC 値の各カテゴリを用いて対象者を計 16 カテゴリに分類した。

統計解析

統計解析には SAS Version 9.3 (SAS institute) を用いた。血圧値および TC 値と各種疾患による死亡との関連を年齢、性別、body mass Index、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒を補正項目として加えた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。コホートの影響を Strata ステートメントによるハザード層別によって調整した。

C. 研究結果

対象者特性を表に示す。平均 15.1 年の追跡期間中、冠動脈疾患死亡 770 例、脳梗塞死亡 724 例、および脳出血死亡 345 例が観察された。収縮期血圧値 <120 mmHg かつ TC 値 <180 mg/dL の群を基準としたとき、収縮期血圧 ≥ 160 mmHg かつ TC 値 ≥ 220 mg/dL の群で冠動脈疾患死亡ハザード比 (95%信頼区間) は、4.39 (2.68-7.18)、

$P < 0.0001$ と最大であった (図 1)。収縮期血圧高値は脳梗塞および脳出血死亡リスクと正に関連していた (図 2)。さらに、脳出血死亡リスクでは、TC 低値が関連し、血圧値 ≥ 160 mmHg かつ TC 値 < 180 mg/dL の群でそのリスクが最大であった (図 2b)。

収縮期血圧値 1 標準偏差上昇毎の冠動脈疾患死亡ハザード比は、TC 値 < 180 mg/dL 群で 1.24 ($P=0.001$)、180-199 mg/dL 群で 1.26 ($P=0.002$)、200-219 mg/dL 群

で 1.36 ($P < 0.0001$)、および ≥ 200 mg/dL 群で 1.52 (1.36-1.71) と TC 値が高値の群でより高値を示した (交互作用 $P=0.04$)。同様に、TC 値 1 標準偏差上昇毎の冠動脈疾患死亡ハザード比は、収縮期血圧値 < 120 mmHg 群で 0.94 ($P=0.6$) であった一方、 ≥ 160 mmHg 群で 1.50 ($P < 0.0001$) と収縮期血圧高値の群でより高値を示した (交互作用 $P=0.0006$)。脳梗塞および脳出血死亡に対する血圧と TC の有意な交互作用は認められなかった (交互作用 $P \geq 0.09$)。

表. 収縮期血圧値および TC 値で分類された各群内の性別・年齢・死因別死亡率

		収縮期血圧, mmHg			
		< 120	120-139	140-159	≥ 160
TC, mg/dL < 180	n	6,496	9,597	4,908	2,279
	男性, %	41.4	54.4	59.9	62.3
	年齢, 歳	52.6 ± 10.2	56.3 ± 10.8	60.5 ± 10.5	63.6 ± 10.5
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	21 (0.4)	72 (0.6)	64 (0.9)	41 (1.1)
	脳梗塞	28 (0.6)	68 (0.7)	77 (1.0)	74 (1.9)
	脳出血	18 (0.3)	51 (0.4)	45 (0.7)	32 (1.0)
180-199	n	4,241	6,651	3,510	1,530
	男性, %	36.9	44.9	47.8	49.7
	年齢, 歳	53.3 ± 9.8	56.5 ± 10.3	60.5 ± 10.1	63.3 ± 10.0
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	17 (0.5)	52 (0.6)	54 (0.9)	36 (1.2)
	脳梗塞	15 (0.5)	46 (0.6)	48 (0.8)	45 (1.5)
	脳出血	8 (0.2)	20 (0.3)	29 (0.5)	20 (0.7)
200-219	n	3,682	6,360	3,469	1,497
	男性, %	33.7	39.2	39.8	40.0
	年齢, 歳	54.3 ± 9.7	57.2 ± 9.9	60.9 ± 9.7	63.0 ± 9.8
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	14 (0.4)	50 (0.6)	56 (1.0)	38 (1.5)
	脳梗塞	10 (0.3)	37 (0.4)	47 (0.8)	46 (1.6)
	脳出血	5 (0.1)	16 (0.2)	20 (0.3)	19 (0.7)
≥ 220	n	4,735	8,950	5,399	2,482
	男性, %	27.3	31.5	29.3	28.2
	年齢, 歳	55.6 ± 9.1	58.2 ± 9.4	61.0 ± 9.3	63.3 ± 9.4
	死亡数 (発症率, 対 1000 人年)				
	冠動脈	13 (0.3)	75 (0.7)	87 (1.1)	80 (2.0)
	脳梗塞	18 (0.5)	55 (0.5)	63 (0.7)	47 (1.2)
	脳出血	5 (0.1)	14 (0.1)	22 (0.3)	21 (0.5)

年齢は平均値 \pm 標準偏差として示す。TC、総コレステロール。

初期 3 年のイベントを打ち切り例とした場合、および血圧値カテゴリとして拡張期血圧を用いた場合も同様の結果が得られた。年齢（非高齢[≥ 65 歳]/高齢[< 65 歳]) および性別による層別解析を行ったが、有意な交互作用は認められなかった（交互作用 $P \geq 0.06$ ）。

D. 考察

本研究は、日本人における血圧高値と

TC 高値が複合的に冠動脈疾患死亡リスクを上昇させる可能性を示した初めての研究である。血圧高値と脳梗塞および脳出血死亡リスクとの関連が認められた一方、TC 値と脳出血死亡リスクの間には負の関連が認められた。

APCSC から、収縮期血圧高値および TC 高値が冠動脈疾患発症と関連することが報告されている。¹⁾しかし、本研究の結果とは反対に、血圧低値群で TC 値と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が、TC 低値群

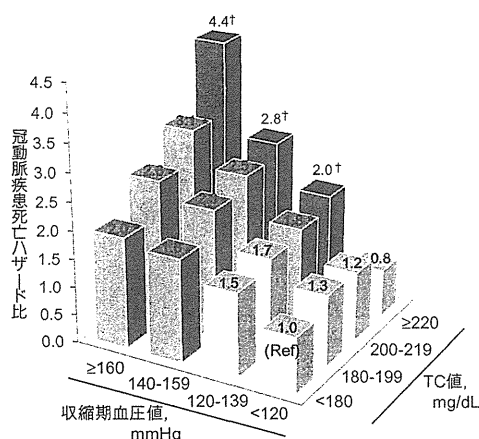


図 1. 収縮期血圧値および TC 値と冠動脈疾患死亡との関連

収縮期血圧値 < 120 mmHg かつ TC 値 < 180 mg/dL を基準としたハザード比を示す。補正項目を年齢、性別、body mass Index、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒とした。

* $P < 0.05$, † $P < 0.0001$ 。

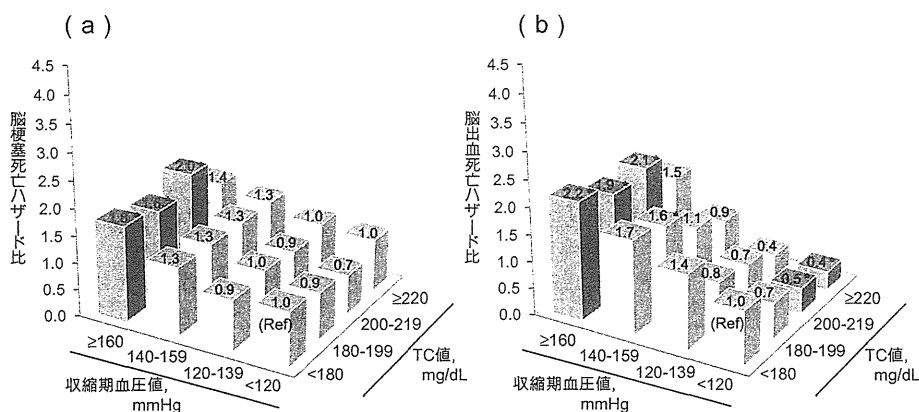


図 2. 収縮期血圧値および TC 値と (a) 脳梗塞および (b) 脳出血死亡との関連
解析方法は図 1 と同様。* $P < 0.05$ 。

で血圧値と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が認められている。¹⁾ APCSCには白人、さらにはアジア人の中でも韓国や中国からの対象者が多く含まれており、日本人はAPCSC対象者全体のわずか6.5%である。

¹⁾近年、日本人に比べ、欧米人において血圧以外のメタボリック危険因子と脳心血管死亡の関連が明瞭であることが示されている。²⁾したがって、生活習慣の差異またはメタボリック危険因子の感受性の人種差が、結果の相違に影響している可能性がある。¹⁾

一方、TC値は脳出血死亡リスクと負に関連していた。これは、19コホートを含むメタ解析の結果と一致している。³⁾本研究およびメタ解析に含まれるコホート研究は全て観察研究である。³⁾このことから、本研究におけるTC低値と脳出血死亡リスクとの関連には栄養状態や全身状態が影響している可能性がある。介入研究を統合した近年のメタ解析の結果では、スタチン治療と脳出血死亡リスクが関連しておらず、むしろ全脳卒中死亡リスクの低下に寄与することが示されている。⁴⁾ことより、脂質異常症の治療は脳心血管疾患予防の観点から必要と考えられる。

E. 結論

日本人において、血圧高値とTC高値の両者の複合により冠動脈疾患死亡リスク

が増大することが示唆された。一方、TC低値が脳出血死亡のリスクが関連していた。血圧管理と共に、栄養状態にも注意を置いた脂質管理が必要と考えられる。

参考文献

1. Asia Pacific Cohort Studies C. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.
2. Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Nakamura Y, Ohkubo T, Okayama A, Okamura T, Ueshima H. Impact of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. *Am J Cardiol*. 2013.
3. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.
4. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
『大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と
個人リスク評価に関するエビデンスの構築』

新規統合研究課題

2. Isolated low HDL と循環器疾患による死亡との関連

EPOCH-JAPAN 脂質異常症解析グループ (○：グループリーダー)

研究分担者 ○岡村 智教 (慶應義塾大学衛生学公衆衛生学)

上島 弘嗣 (滋賀医科大学アジア疫学研究センター)

齋藤 重幸 (札幌医科大学保健医療学部)

岡山 明 (結核予防会第一健康相談所)

磯 博康 (大阪大学公衆衛生学)

入江 ふじこ (茨城県保健福祉部保健予防課)

西連地 利己 (獨協医科大学公衆衛生学)

宮本 恵宏 (国立循環器病研究センター予防健診部)

山田 美智子 (放射線影響研究所臨床研究部)

実務担当者

平田 匠 (先端医療センター研究所先制・予防医療研究開発部)

杉山 大典 (慶應義塾大学衛生学公衆衛生学)

長澤 晋哉 (金沢医科大学健康管理センター)

1. 背景・目的

HDL コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) が循環器死亡の独立した危険因子であることはこれまで数多くの報告で示されているが、総コレステロールなど他の脂質指標が正常範囲にある場合 (いわゆる Isolated low HDL) が循環器死亡と関連するかについては一定の見解を得られておらず、またアジア人集団におけるエビデンスも十分であるとはいえない。そこで本研究では Isolated low HDL と循環器死亡との関連について、EPOCH-JAPAN データベースを用いた解析を行った。

2. 方法

EPOCH-JAPAN データベース登録者 (12 コホート, 101,250 名) のうち、循環器疾患の既往を有さない 40 歳以上 90 歳未満の登録者 (81,585 名) を対象とした。また各種データが欠損している者 (40,379 名) は解析対象より除外した。その結果、解析対象者は 9 コホート, 41,206 名 (男性: 18,165 名、女性: 23,041 名) となった。

主要アウトカム (エンドポイント) は循環器疾患 (Cardiovascular disease; CVD)

による死亡ならびに虚血性心疾患 (Coronary heart disease; CHD) による死亡とした。また副次アウトカムとして、全脳卒中 (Stroke) による死亡、脳梗塞による死亡、脳出血による死亡を設定した。主たる要因である脂質に関しては、欧米で用いられている診断基準に基づき、総コレステロール (Total cholesterol; TC)、中性脂肪 (Triglycerides; TG) ならびに HDL-C の値により以下の 3 群に分類した。

[1] Isolated (I) 群 : HDL-C<40mg/dl (男性) または<50mg/dl (女性) , かつ TG<150mg/dl, TC<240mg/dl

[2] Non-isolated (NI) 群 : HDL-C<40mg/dl (男性) または<50mg/dl (女性)、かつ TG>=150mg/dl または TC>=240mg/dl

[3] Normal 群 : HDL-C>=40mg/dl (男性) または>=50mg/dl (女性)

すべての解析は男女別で行った。ハザード比 (Hazard ratio; HR) の推定は Normal 群を Reference とし、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。交絡因子は年齢、喫煙歴 (非喫煙、過去喫煙、喫煙)、飲酒歴 (非飲酒、過去飲酒、飲酒)、Body mass index、収縮期血圧、コホートとした。

3. 結果

平均追跡期間は男性 12.9 年、女性 13.0 年であった。同追跡期間における死亡者数は、CVD による死亡が男性 796 名 (死亡率 1,000 人年あたり 3.4)、女性 675 名 (死亡率 1,000 人年あたり 2.3)、CHD による死亡が男性 219 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.9)、女性 136 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.5) であった。また全脳卒中による死亡が男性 299 名 (死亡率 1,000 人年あたり 1.3)、女性 297 名 (死亡率 1,000 人年あたり 1.0)、脳梗塞による死亡が男性 153 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.7)、女性 133 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.4)、脳出血による死亡が男性 74 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.3)、女性 64 名 (死亡率 1,000 人年あたり 0.2) であった。

CVD による死亡に関して、normal 群を reference とした I 群ならびに NI 群における多変量調整 HR および 95%信頼区間 (Confidence interval; CI) は、男性で I 群 1.13 (95%CI : 0.91-1.41)、NI 群 0.99 (95%CI : 0.79-1.25)、女性で I 群 0.98 (95%CI : 0.81-1.20)、NI 群 0.99 (95%CI : 0.82-1.21) であった (図 1)。

CHD による死亡に関して、I 群ならびに NI 群における多変量調整 HR ならびに 95%CI は、男性で I 群 1.16 (95%CI : 0.76-1.78)、NI 群 1.37 (95%CI : 0.93-2.02)、女性で I 群 0.51 (95%CI : 0.29-0.89)、NI 群 1.26 (95%CI : 0.85-1.86) であった (図 2)。また、非喫煙者に限定すると、男性で NI 群の多変量調整 HR が 1.90 (95%CI : 1.03-3.90) と有意に高かった。

一方、Stroke による死亡に関して、I 群ならびに NI 群における多変量調整 HR ならびに 95%CI は男性で I 群 1.25 (95%CI : 0.88-1.78)、NI 群 0.81 (95%CI : 0.54-1.22)、女性で I 群 1.05 (95%CI : 0.78-1.41)、NI 群 0.99 (95%CI : 0.73-1.33) であった。(図

3)

また、脳梗塞による死亡に関して、I群ならびにNI群における多変量調整HRならびに95%CIは、男性でI群0.98(95%CI:0.59-1.62)、NI群0.72(95%CI:0.40-1.27)、女性でI群0.63(95%CI:0.38-1.04)、NI群1.02(95%CI:0.66-1.56)であった。(図4)

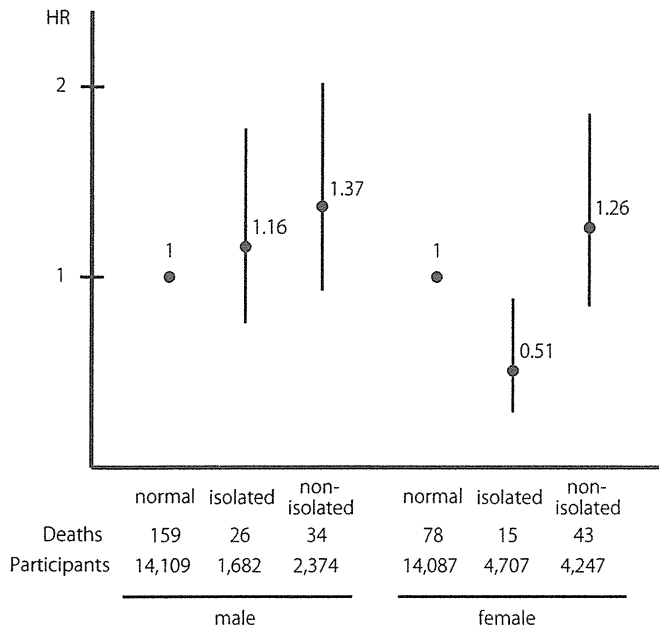
最後に、脳出血による死亡に関して、I群ならびにNI群における多変量調整HRならびに95%CIは、男性でI群1.94(95%CI:1.01-3.73)、NI群1.04(95%CI:0.46-2.36)、女性でI群1.40(95%CI:0.77-2.56)、NI群1.15(95%CI:0.60-2.22)であった。(図5)

4. 考察

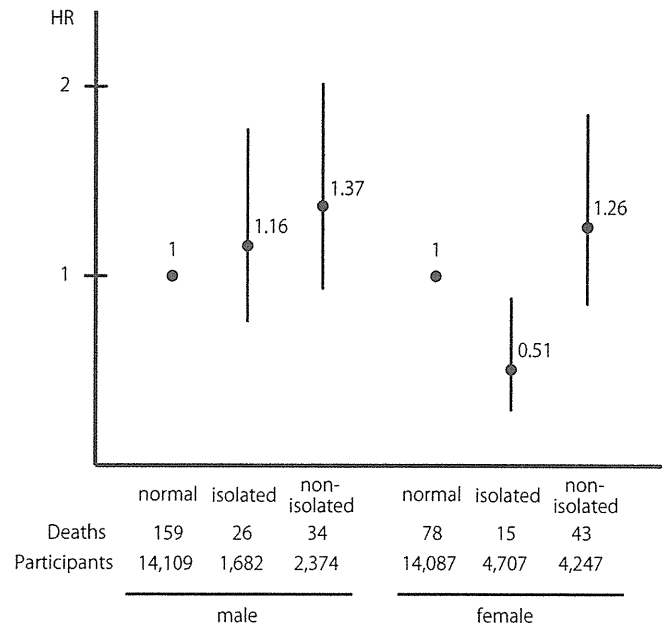
本研究の結果、CHDによる死亡に関して、男女ともにnon-isolated群がisolated群より死亡ハザードが高く、特に女性ではisolated群の死亡ハザードがnormal群と比較し有意に低いことが示された。また非喫煙者では男性でnon-isolated群の死亡ハザードがnormal群と比較し有意に高かった。一方、Strokeによる死亡に関しては、男女ともにisolated群がnon-isolated群より死亡ハザードが高く、中でも脳出血に関しては男性でisolated群の死亡ハザードがnormal群と比較し有意に高いことが示された。その結果、CVD全体としては男女ともnormal群と比較し、isolated群、non-isolated群の死亡ハザードに有意な差を認めなかった。

以上の結果から、isolated low HDLがCHDやCVDによる死亡を有意に増加させるという知見は得られず、特に総コレステロールや中性脂肪などHDL-C以外の脂質指標がCHD死亡リスクと関連している可能性が示唆された。また、Strokeによる死亡に関してもisolated low HDLが有意に死亡リスクを増加させるという結果は得られなかった。脳出血に関しては男女ともisolated low HDLによる死亡リスクが高くなっているが、これはisolated low HDL群では総コレステロールも低く、以前から指摘されている低コレステロール群における脳出血死亡リスクの上昇を反映していると考えられた。

今後CHDによる死亡を抑制するためにはHDL-Cのみをターゲットとした介入ではなく、他の脂質指標も含めた複合的な脂質異常症の治療戦略を考慮する必要があると考えられた。

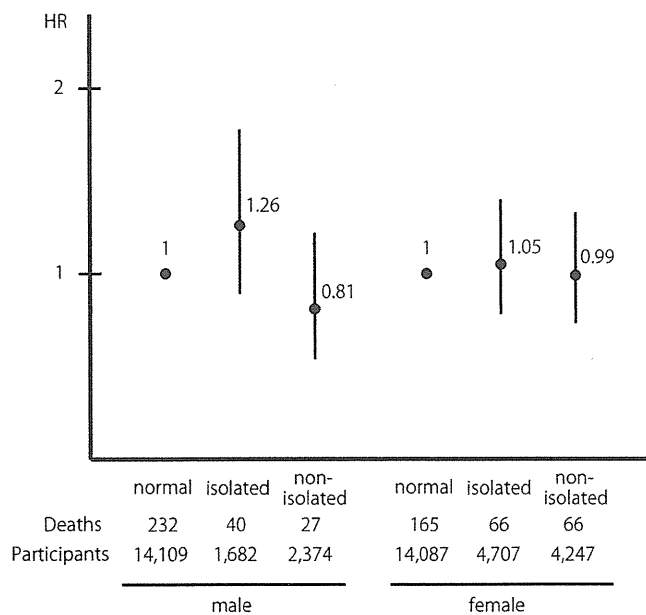


【図 1】 HDL カテゴリ別 CVD 死亡リスク
死亡リスク

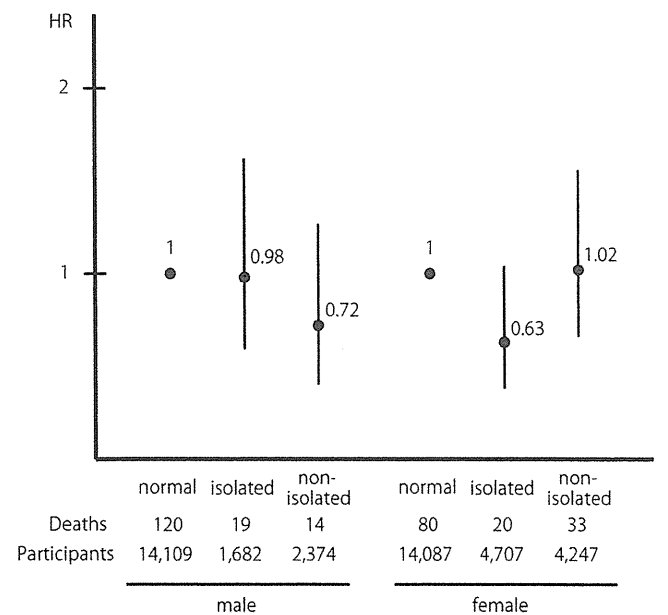


【図 2】 HDL カテゴリ別 CHD

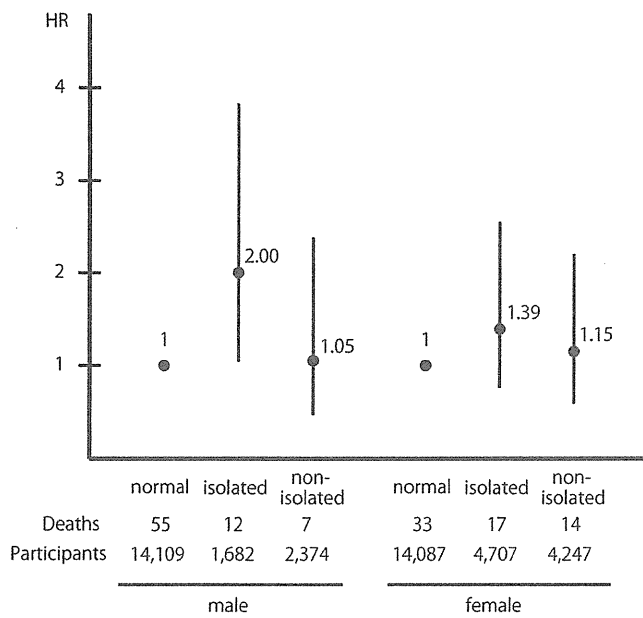
各カテゴリにおける多変量調整ハザード比 (HR) ならびに 95%信頼区間を示す。
多変量調整ハザード比は normal 群を reference とし、年齢、喫煙歴 (非喫煙、過去喫煙、喫煙)、飲酒歴 (非飲酒、過去飲酒、飲酒)、Body mass index、収縮期血圧、コホートで調整した。



【図 3】 HDL カテゴリ別 Stroke 死亡リスク
死亡リスク



【図 4】 HDL カテゴリ別脳梗塞死



【図 5】 HDL カテゴリ別脳出血死亡リスク

各カテゴリにおける多変量調整ハザード比（HR）ならびに 95%信頼区間を示す。

多変量調整ハザード比は normal 群を reference とし、年齢、喫煙歴（非喫煙、過去喫煙、喫煙）、飲酒歴（非飲酒、過去飲酒、飲酒）、Body mass index、収縮期血圧、コホートで調整した。

厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
『大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と
個人リスク評価に関するエビデンスの構築』

新規統合研究課題

CKDライティンググループ

3. 「慢性腎臓病(CKD)患者において血清HDLコレステロールが総死亡に及ぼす影響」

研究分担者	九州大学大学院医学研究院環境医学分野 (グループリーダー)	清原 裕
	滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門	村上 義孝
	国立循環器病研究センター予防健診部	宮本 恵宏
	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学	磯 博康
	東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想講座	今井 潤
	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	三浦 克之
	滋賀医科大学アジア疫学研究センター	上島 弘嗣
	慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	岡村 智教
研究協力者	九州大学大学院医学研究院環境医学分野 (実務担当)	永田 雅治

要 旨 日本人の既存コホートを統合した大規模コホート共同研究 (EPOCH-JAPAN研究)の成績を用いて、慢性腎臓病 (CKD) に合併する血清HDLコレステロール (HDL-C) 低下が生命予後に及ぼす影響を検討した。EPOCH-JAPAN研究に参加した6つの地域・職域追跡研究のうち、腎不全者を除いた40-89歳の33,180人を平均12.5年追跡した。CKDはeGFR 60mL/分/1.73m²未満と定義し、評価項目は総死亡とした。追跡期間中の総死亡数は4,273例であった。CKD(-)群における総死亡の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、HDL-C(mg/dL):60≤群に比べ50-59群1.0(0.9-1.1)、40-49群1.1(0.9-1.2)、40>群1.2(1.1-1.3)と40>群で有意に高く、CKD(+)群でもそれぞれ1.0(0.7-1.3)、1.1(0.8-1.4)、1.4(1.1-1.8)と40>群で有意に上昇した。CKDにHDL-C低下が合併すると、総死亡のリスクは相加的に上昇したが、両者の間に交互作用は認めなかった (異質性p値=0.58)。

以上より、わが国のCKD患者では、HDL-C低下は総死亡の有意な危険因子であり、HDL-Cの評価はCKD患者の生命予後を予測する上で重要である。

A. 目的

一般住民では、血清HDLコレステロール (HDL-C) の低下は総死亡の危険因子であることが明らかになりつつあるが、慢性腎臓病 (CKD) 患者においては、HDL-Cの低

下と総死亡の間に有意な関連は見られないことが米国の疫学研究より報告されている¹⁾。一方、わが国ではCKDの有無別にHDL-Cと総死亡の関係を検討した報告はほとんどない。

また、CKD患者における脂質管理の考え方はガイドラインによって大きく異なっており、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は、「CKD患者のHDL-C管理目標値は40mg/dL以上」としているが²⁾、腎臓専門医の国際組織であるKDIGOの脂質管理ガイドライン2013は脂質管理目標値を設定せず、「50歳以上のCKD患者は脂質レベルに関わらず、スタチンによる治療を行う」ことを推奨している³⁾。よって、一般住民を対象とした疫学研究の成績を用いて、CKDに合併するHDL-Cの低下が生命予後に及ぼす影響を明らかにすることは極めて重要である。

そこで、日本人の既存コホート研究を統合した大規模コホート共同研究（EPOCH-JAPAN）のデータベースを用いて、CKDの有無別にHDL-Cと総死亡の関連を検討し、わが国のCKD患者における脂質管理のエビデンスを構築する。

B. 研究方法

循環器疾患死亡統合データベース（11コホート、101,977人）のうち、血清クレアチニン、尿蛋白、総コレステロール、HDL-Cを測定している36,725人〔6コホート：大崎国保、大迫、富山職域（YKK）、久山、NIPPON DATA90、大阪（CIRCS）〕を対象とした。eGFR（推定糸球体濾過量）の計算にはCKD-EPI式（日本人係数0.813）を用い、 $eGFR > 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$ をCKDありと定義した。HDL-Cは日本動脈硬化学会の低HDL-Cの診断基準（ $40 > \text{mg/dL}$ ）をもとに、 10 mg/dL ずつ4つのカテゴリーに分類した。

対象者のうち、腎不全者（ $eGFR > 15 \text{ ml/分/1.73m}^2$ ）を除いた40-89歳の33,180人

を前向きに追跡した成績を用いて検討し、総死亡を評価項目とした（平均追跡期間12.5年）。ハザード比は、Cox比例ハザードモデルを用いて年齢、性、収縮期血圧、Body Mass Index、糖尿病、喫煙、飲酒、心血管病既往歴、尿蛋白の各因子を調整して算出した。

C. 研究結果

追跡期間中に4,273例の総死亡を認めた。CKD(-)群における多変量調整後のハザード比（95%信頼区間）は、HDL-C $60 \leq \text{mg/dL}$ に比べ、 $50-59 \text{ mg/dL}$: 1.0(0.9-1.1)、 $40-49 \text{ mg/dL}$: 1.1(0.9-1.2)、 $40 > \text{mg/dL}$: 1.2(1.1-1.3)と、HDL-Cの低下に伴い有意に上昇した(図1)。また、CKD(+)群においてもHDL-C $40 > \text{mg/dL}$ は $60 \leq \text{mg/dL}$ に比べ、総死亡のリスクが1.4倍有意に高かった。

さらに、CKDにHDL-C低下が合併すると、総死亡のリスクはより一層増大したが、両者の間に明らかな交互作用は認めなかった（異質性p値=0.58）(図2)。

D. 考察

わが国の既存コホート研究を統合したメタ解析の成績において、CKD患者でも低HDL-C血症は総死亡の有意な危険因子であることが示唆された。これまでも心血管病既往歴のない日本人一般住民7,175人を対象としたNIPPON DATA90の成績より、HDL-Cレベルと総死亡の間には負の関連が見られることが明らかにされているが⁴⁾、CKDの有無別にみた検討はなされていない。

今回の結果より、CKD患者においてもHDL-Cの低下は総死亡の予測に有用であることがうかがえる。今後、血清LDLコレステロー