

L-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コレステロール (LDL-C) やnon-HDL-Cなど他の脂質マーカーも用い、CKDの有無別にみた脂質マーカーと総死亡あるいは病型別心血管病死亡の関連をより詳細に検討する必要がある。

#### E. 結論

CKDに合併する低HDL-C血症は総死亡の独立した危険因子であることがうかがわれ、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可能性がある。

#### 参考文献

1. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: Effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 18: 304- 311, 2007.
2. 日本動脈硬化学会(編)：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版。杏林舎, 2012.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Chapter 2: Pharmacological cholesterol-lowering treatment in adults. *Kidney International Supplements* 3: 271- 279, 2013.
4. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki

T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, The NIPPON DATA90 Research Group. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 184: 143- 150, 2006.

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

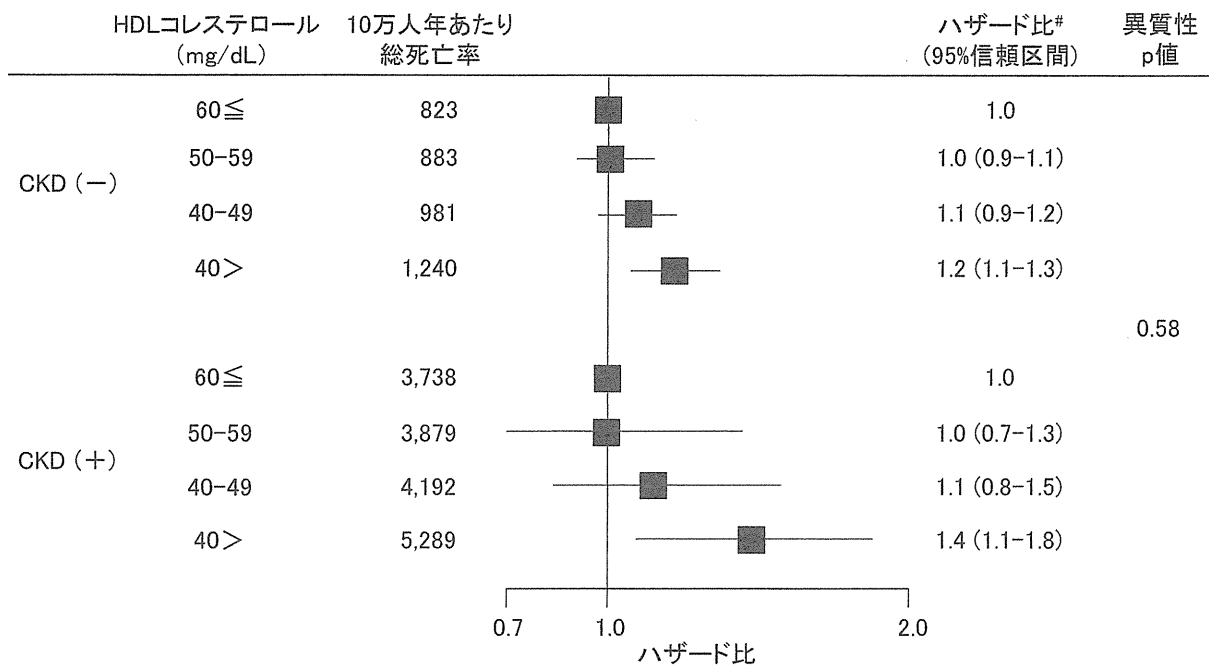


図1, CKDの有無別にみたHDLコレステロールレベルが総死亡に及ぼす影響

EPOCH-JAPAN研究 33,180名, 40-89歳, 多変量調整#

# 調整変数: 年齢, 性, 収縮期血圧, BMI, 糖尿病, 喫煙, 飲酒, 心血管病既往歴, 尿蛋白

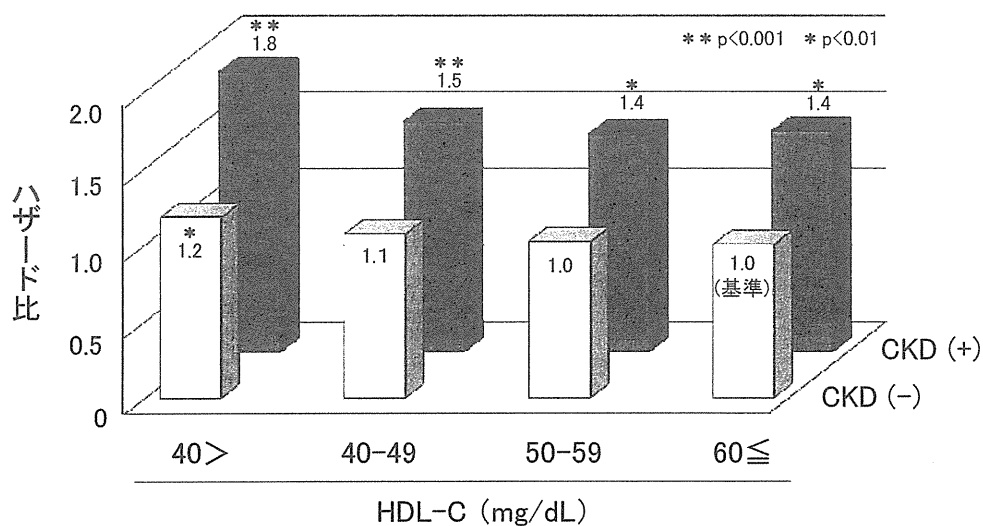


図2, CKDおよびHDLコレステロールと総死亡の関係

EPOCH-JAPAN研究 33,180名, 40-89歳, 多変量調整#

# 調整変数: 年齢, 性, 収縮期血圧, BMI, 糖尿病, 喫煙, 飲酒, 心血管病既往歴, 尿蛋白

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（H23-循環器等（生習）一般-005）」

#### 4. 循環器疾患死亡に対する喫煙と

慢性腎臓病（糸球体濾過量の低下および蛋白尿）の複合効果

中川 秀昭（リーダー）、中村 幸志（実務担当）（金沢医科大学医学部公衆衛生学）  
辻 一郎（東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野）  
北村 明彦（（財）大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター）  
坂田 清美（岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座）  
村上 義孝（滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門）

#### 【目的】

慢性腎臓病（糸球体濾過量の低下および蛋白尿）は近年注目されている循環器疾患（冠動脈疾患および脳卒中）の危険因子である。欧米諸国と比べると我が国の男性の喫煙率は高いため、循環器疾患のハイリスク状態である喫煙者における慢性腎臓病の循環器疾患への影響を把握する必要がある。しかし、喫煙と慢性腎臓病が合併した場合の循環器疾患への影響に関するいくつかの先行研究でアジア人を対象にしたものや脳卒中への影響を検討したものは乏しい。また、喫煙は蛋白尿の危険因子でもあるため、喫煙によって蛋白尿と循環器疾患の関係が修飾されるかもしれない。日本人における循環器疾患および各病型による死亡に対する喫煙と慢性腎臓病の複合効果を検討した。

#### 【方法】

日本の14コホートの大規模統合データセット EPOCH-JAPAN の中で、喫煙習慣、血清クレアチニン、尿蛋白および循環器疾患死亡に関する情報を有する8コホート（大崎国保、大迫（一部）、YKK、放射線影響研究所、久山町、NIPPON DATA80、NIPPON DATA90、CIRCS）の統合データセット（n=57,578）を用いた。

57,578名のうち、40歳未満または90歳以上の者（n=9,212）、循環器疾患の既往のある者（n=3,682）、データ（喫煙習慣、血清クレアチニン、尿中蛋白、Body Mass Index、飲酒習慣、血圧、血清総コレステロール、糖尿病、循環器疾患既往歴）欠損のある者（n=10,044）、CKD-EPI式（日本人係数0.813）に基づく推定糸球体濾過量（eGFR）<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>の者（n=18）を除外した40-89歳の34,622名（男性15,468名、女性19,154名）を解析対象者とした。

男女別に対象者を喫煙習慣（非喫煙、過去喫煙、現在喫煙）およびCKD-EPI式に基

づく eGFR の低下 ( $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) の有無によって 6 つのカテゴリに分けて、循環器疾患による死亡のリスクを比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、「非喫煙・eGFR 低下なし」を基準にした他の 5 つのカテゴリのハザード比を計算した。この際、コホートで層別化し、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、収縮期血圧、血清総コレステロール、糖尿病の有無、蛋白尿の有無を調整した。そして、喫煙と eGFR 低下の循環器疾患死亡リスクに対する交互作用の有無を検定した。喫煙率が高く、循環器疾患死亡率の高い男性に関しては、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞による死亡についても同様な検討を行った。

次に、eGFR 低下の代わりに蛋白尿 (ディップスティック+~+++ ) の有無に関して、喫煙習慣も考慮した 6 つのカテゴリを設定して、循環器疾患死亡リスクを比較した。「非喫煙・蛋白尿なし」を基準にした他の 5 つのカテゴリのハザード比を計算した。ここでは共変量として蛋白尿の有無の代わりに eGFR を Cox 比例ハザードモデルに投入した。そして、喫煙と蛋白尿の循環器疾患死亡リスクに対する交互作用の有無を検定した。男性に関しては、各病型死亡についての検討も行った。

## 【結果】

平均追跡期間 14.8 年という期間中に、男性では 944 例、女性では 1,031 例の循環器疾患死亡が発生した。

男性では喫煙習慣と eGFR に関する 6 つのカテゴリの中で「現在喫煙・eGFR 低下あり」の循環器疾患死亡リスクが最も高く、「非喫煙・eGFR 低下なし」を基準にしたそのハザード比は 2.12 (95%信頼区間, 1.55-2.91) であった (図 1a)。女性では「過去喫煙・eGFR 低下あり」の循環器疾患死亡リスクが最も高く、そのハザード比は 2.64 (1.51-4.62) であった (図 1b)。なお、女性の「現在喫煙・eGFR 低下あり」のハザード比は 1.43 (0.86-2.37) であった。男性の各病型死亡リスクは「現在喫煙・eGFR 低下あり」で最も高く、これの冠動脈疾患、脳卒中および脳梗塞による死亡のハザード比はそれぞれ 2.79 (1.47-5.33)、1.68 (1.02-2.79) および 1.86 (0.98-3.55) であった (図 1c, d、脳梗塞については図示省略)。女性での循環器疾患死亡を除いて、喫煙と eGFR 低下の間に交互作用は検出されなかった。

男女とも喫煙習慣と尿中蛋白に関する 6 つのカテゴリの中で「現在喫煙・蛋白尿あり」の循環器疾患死亡リスクが最も高く、「非喫煙・蛋白尿なし」を基準にしたそのハザード比はそれぞれ 3.30 (2.40-4.53) と 2.32 (1.09-4.90) であった (図 2a, b)。男性の各病型死亡リスクに関しても同様なパターンを呈し、最もリスクが高かった「現在喫煙・eGFR 低下あり」の冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞による死亡のハザード比はそれぞれ 3.38 (1.77-6.46)、2.47 (1.42-4.29) および 2.66 (1.27-5.57) であった (図 2c, d、脳梗塞については図示省略)。男性での循環器疾患死亡を除いて、喫煙と蛋白尿の間に交互作用は検出されなかった。

づく eGFR の低下 ( $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) の有無によって 6 つのカテゴリーに分けて、循環器疾患による死亡のリスクを比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、「非喫煙・eGFR 低下なし」を基準にした他の 5 つのカテゴリーのハザード比を計算した。この際、コホートで層別化し、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、収縮期血圧、血清総コレステロール、糖尿病の有無、蛋白尿の有無を調整した。そして、喫煙と eGFR 低下の循環器疾患死亡リスクに対する交互作用の有無を検定した。喫煙率が高く、循環器疾患死亡率の高い男性に関しては、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞による死亡についても同様な検討を行った。

次に、eGFR 低下の代わりに蛋白尿 (ディップスティック+~+++ ) の有無に関して、喫煙習慣も考慮した 6 つのカテゴリーを設定して、循環器疾患死亡リスクを比較した。「非喫煙・蛋白尿なし」を基準にした他の 5 つのカテゴリーのハザード比を計算した。ここでは共変量として蛋白尿の有無の代わりに eGFR を Cox 比例ハザードモデルに投入した。そして、喫煙と蛋白尿の循環器疾患死亡リスクに対する交互作用の有無を検定した。男性に関しては、各病型死亡についての検討も行った。

## 【結果】

平均追跡期間 14.8 年という期間中に、男性では 944 例、女性では 1,031 例の循環器疾患死亡が発生した。

男性では喫煙習慣と eGFR に関する 6 つのカテゴリーの中で「現在喫煙・eGFR 低下あり」の循環器疾患死亡リスクが最も高く、「非喫煙・eGFR 低下なし」を基準にしたそのハザード比は 2.12 (95%信頼区間, 1.55-2.91) であった (図 1a)。女性では「過去喫煙・eGFR 低下あり」の循環器疾患死亡リスクが最も高く、そのハザード比は 2.64 (1.51-4.62) であった (図 1b)。なお、女性の「現在喫煙・eGFR 低下あり」のハザード比は 1.43 (0.86-2.37) であった。男性の各病型死亡リスクは「現在喫煙・eGFR 低下あり」で最も高く、これの冠動脈疾患、脳卒中および脳梗塞による死亡のハザード比はそれぞれ 2.79 (1.47-5.33)、1.68 (1.02-2.79) および 1.86 (0.98-3.55) であった (図 1c, d、脳梗塞については図示省略)。女性での循環器疾患死亡を除いて、喫煙と eGFR 低下の間に交互作用は検出されなかった。

男女とも喫煙習慣と尿中蛋白に関する 6 つのカテゴリーの中で「現在喫煙・蛋白尿あり」の循環器疾患死亡リスクが最も高く、「非喫煙・蛋白尿なし」を基準にしたそのハザード比はそれぞれ 3.30 (2.40-4.53) と 2.32 (1.09-4.90) であった (図 2a, b)。男性の各病型死亡リスクに関しても同様なパターンを呈し、最もリスクが高かった「現在喫煙・eGFR 低下あり」の冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞による死亡のハザード比はそれぞれ 3.38 (1.77-6.46)、2.47 (1.42-4.29) および 2.66 (1.27-5.57) であった (図 2c, d、脳梗塞については図示省略)。男性での循環器疾患死亡を除いて、喫煙と蛋白尿の間に交互作用は検出されなかった。

喫煙と eGFR 低下の循環器疾患死亡に対する複合効果に関して、eGFR を CKD-EPI 式ではなく JSN-CKDI 式と MDRD 式（日本人係数 0.808）で推算した場合も、同様なパターンを呈した（全て図示省略）。

#### 【考察】

男女とも喫煙の有無に関わらず eGFR 低下や蛋白尿は循環器疾患死亡リスクを上昇させるが、ハイリスク状態である喫煙者が eGFR 低下や蛋白尿を合併した場合にはそのリスクはかなり高かった。病型別の検討が可能であった男性の結果から、冠動脈疾患に対しても脳梗塞に対してもこれが当てはまる可能性が高い。

女性で喫煙と eGFR 低下の間の循環器疾患死亡に対する交互作用の検定が有意であった一方、男性で喫煙と蛋白尿の間の循環器疾患死亡に対する交互作用の検定が有意であった。しかし、この結果についてハザード比の結果をみながら吟味すると、交互作用が存在すると結論づけることは難しい。まず、女性において eGFR 低下の有無に起因する循環器疾患死亡リスクの差が非喫煙者と現在喫煙者であまり変わらないものの、過去喫煙者では大きなリスク差が観察され、この過去喫煙者の結果が交互作用の検出に繋がったかもしれない。過去喫煙者の健康状態は過去の喫煙量や禁煙理由と密接に関係しながら不均一であることが知られており、これが原因であるかもしれない。次いで、男性において非喫煙者で蛋白尿が循環器疾患死亡リスクをむしろ低下させる傾向が観察され、この非喫煙者の結果が交互作用の検出に繋がったかもしれない。しかし、男性の「非喫煙・蛋白尿あり」での死亡例数はわずか 4 例であり、また、このようなリスク低下の理由の説明も困難であることから、このハザード比および交互作用の結果は偶然かもしれない。なお、先行研究において喫煙と eGFR 低下の間に循環器疾患や冠動脈疾患の発症や死亡に対する交互作用はみられていない。

#### 【結論】

喫煙している慢性腎臓病（糸球体濾過量の低下および蛋白尿）患者の循環器疾患死亡リスクはかなり高いと推測される。両危険因子間の交互作用は明らかではない。

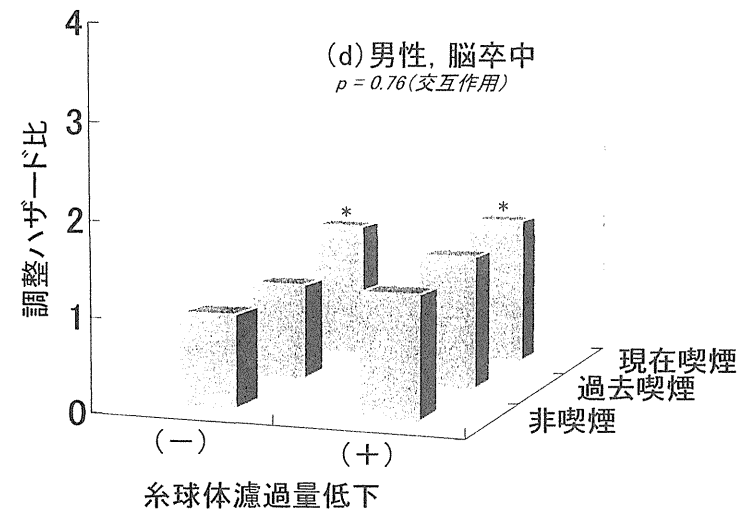
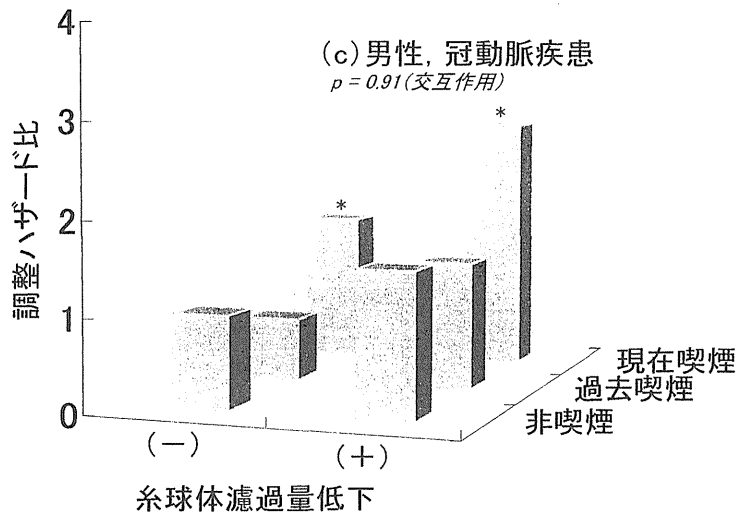
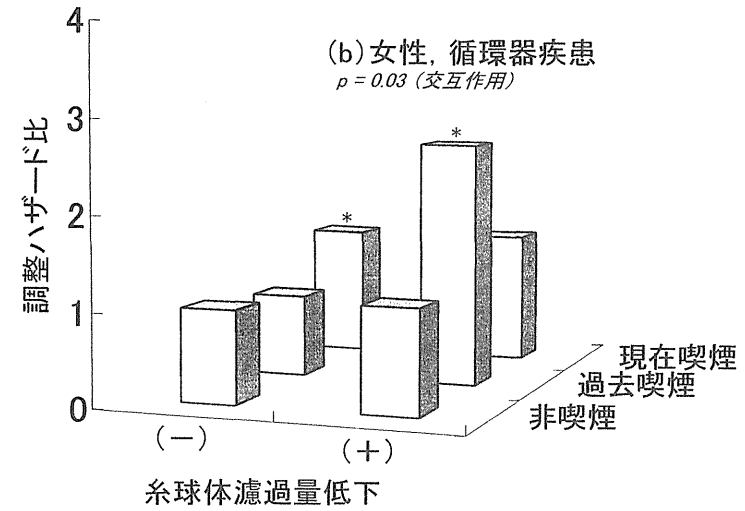
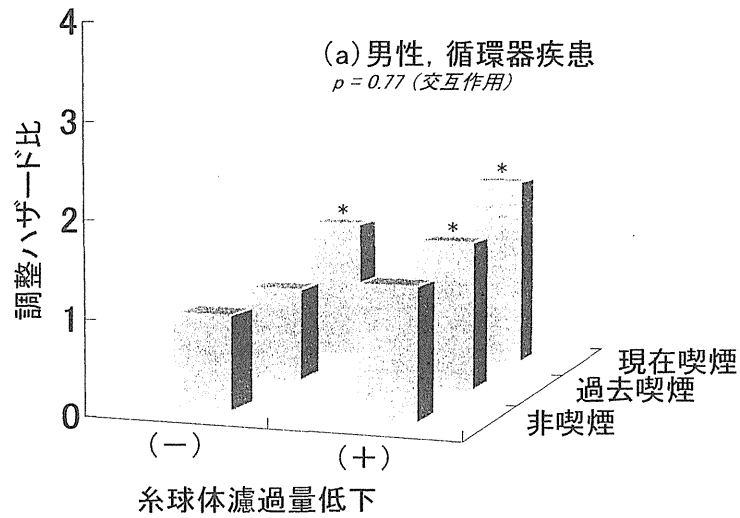


図1. 喫煙習慣、糸球体濾過量と循環器疾患および各病型の死亡リスク (ハザード比はCox比例ハザードモデルを用いて、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、収縮期血圧、血清総コレステロール、糖尿病の有無、蛋白尿の有無を調整して計算 (\* :  $p < 0.05$ , vs 非喫煙・糸球体濾過量低下なし))

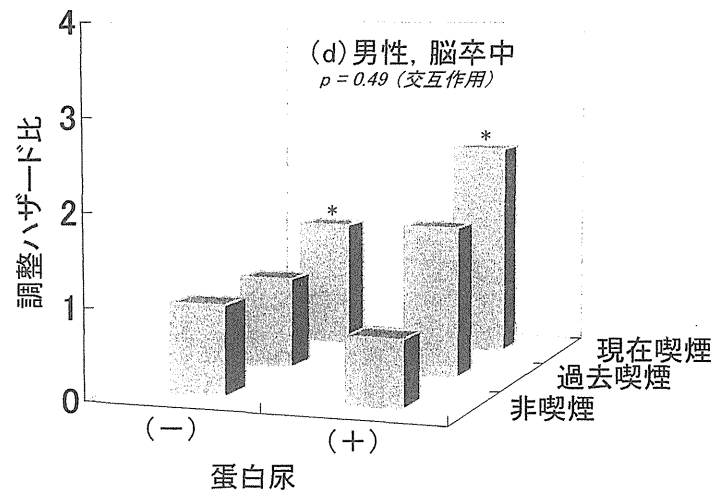
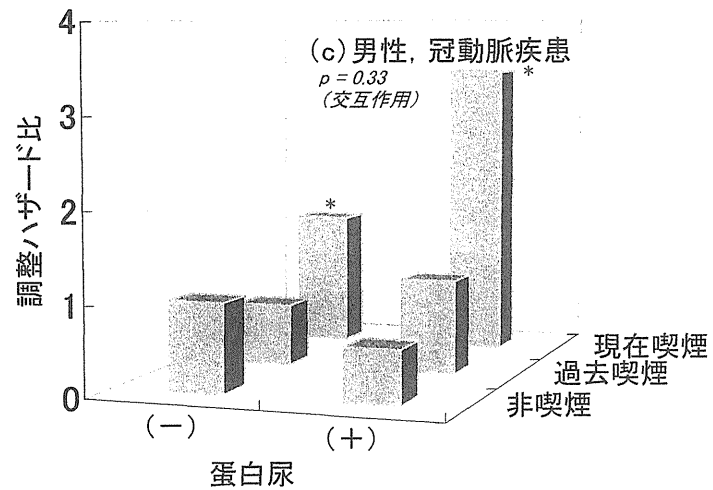
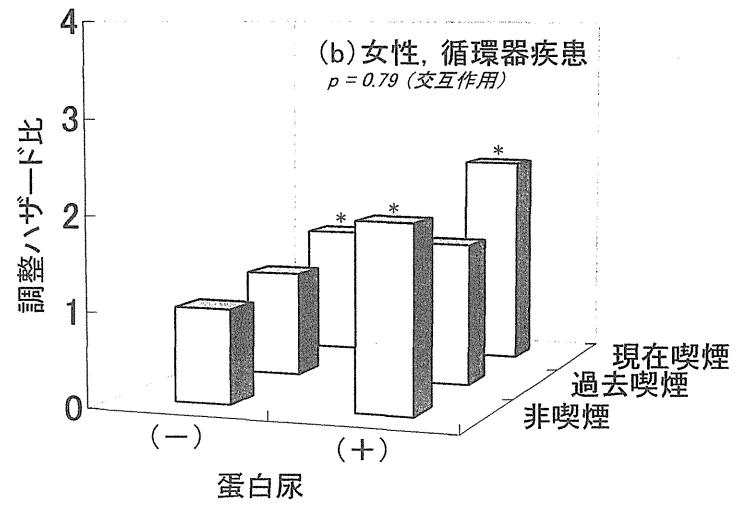
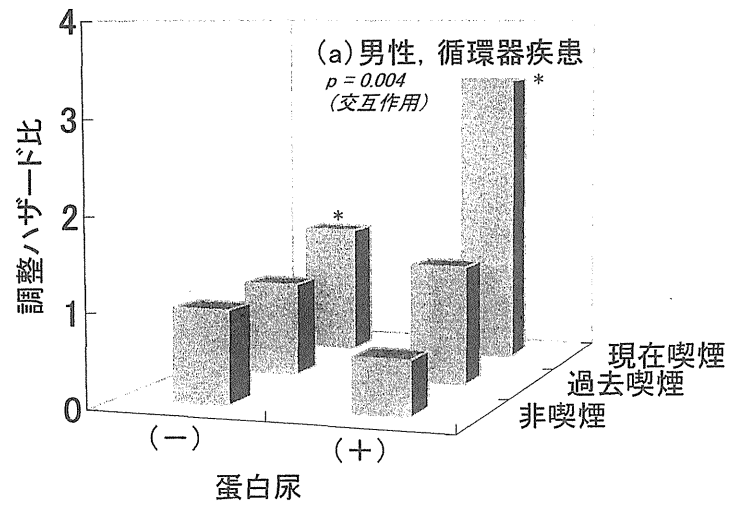


図2. 喫煙習慣、蛋白尿と循環器疾患および各病型の死亡リスク (ハザード比はCox比例ハザードモデルを用いて、年齢、Body Mass Index、飲酒習慣、収縮期血圧、血清総コレステロール、糖尿病の有無、糸球体濾過量を調整して計算 (\* :  $p < 0.05$ , vs 非喫煙・蛋白尿なし))



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（H23-循環器等（生習）一般-005）」

#### 5. 日本動脈硬化学会における絶対リスクスコアの外的妥当性の検証

研究分担者	宮本 恵宏	所属：国立循環器病研究センター
研究分担者	斎藤 重幸	所属：札幌医科大学 保健医療学部
研究分担者	磯 博康	所属：大阪大学医学系研究科 公衆衛生学
研究分担者	坂田 清美	所属：岩手医科大学医学部 衛生学公衆衛生学講座
研究分担者	岡村 智教	所属：慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者	中井 陸運	所属：国立循環器病研究センター
研究協力者	西村 邦宏	所属：国立循環器病研究センター
研究協力者	東山 綾	所属：兵庫医科大学

#### 要旨

EPOCH-JAPAN のコホート集団から NIPPON DATA80 を除き、脳卒中または冠動脈疾患の既往がある者、各変数の外れ値や欠損値を有する者を除いた 40～74 歳の 33,673 名を対象とした。解析は、NIPPON DATA80 から算出された 10 年間の脳卒中と心筋梗塞による死亡確率（絶対リスク）の予測値と EPOCH-JAPAN の死亡数を 10 分位・4 分位・また日本動脈硬化学会のガイドライン別（10 年間の死亡確率 0.5%未満、0.5 以上 2.0%未満、2.0%以上または糖尿病患者）で分類し、検証した。

#### A. 目的

米国の NCEP-ATPIII ではフラミンガムスコアに基づく 10 年間の致死性冠動脈疾患と非致死性心筋梗塞の発症リスク 20%以上をハイリスクとしている<sup>1)</sup>。日本動脈硬化学会でも 2012 年にガイドラインを 5 年振りに改訂し、リスクの重積によってカテゴリ分類を行っていた相対リスクから絶対リスクによる患者の層別化が実施された。これにより従来指摘されていた女性に対して過剰介入を招きやすいという性差の問題が解消され、リスクに最も影響を及ぼす年齢がより細かく反映されることになった。

この絶対リスクの算出には、NIPPON DATA80 のデータが使用されており<sup>2-5)</sup>、2007 年版の参考資料「動脈硬化性疾患死亡のリスク評価チャート」にも引用された<sup>2)</sup>。また、絶対リスクの導入により、欧米との比較も可能になった。既に、サブクリニカルなデータを用いた検証は行われているが<sup>6)</sup>、日本の循環器コホート研究のデータを用いた検証はまだ実施されていない。そこで、EPOCH-JAPAN に参加しているコホート集団を用いて、NIPPON DATA80 で算出された脳卒中死亡と冠動脈疾患死亡の絶対リスクスコアの妥当性を検証する。

## B. 研究方法

EPOCH-JAPAN のコホート集団から NIPPON DATA80 を除く計 39,242 名から、各変数の外れ値（収縮期血圧 230mmHg 以上または 70mmHg 以下、随時血糖 600mg/dl 以上または 60mg/dl 以下）、脳卒中または冠動脈疾患の既往歴があるもの、欠損値を有するものを除いた 33,673 名を対象とした。危険因子として年齢、総コレステロール、収縮期血圧、随時血糖値、喫煙を用い、男女別に NIPPON DATA80 から算出された 10 年間の脳卒中と冠動脈疾患による死亡確率（絶対リスク）の予測値と EPOCH-JAPAN の実際の死亡率を 10 分位、4 分位、また日本動脈学会のカテゴリー区分（0.5%未満、0.5 以上 2.0%未満、2.0%以上または糖尿病患者）で比較した。解析手法は米国で使用されているフラミンガムスコアを作成するのと同様の手法で予測モデルを作成した<sup>7)</sup>。さらに、予測値の精度評価として ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行った。

## C. 研究結果

図 1 の脳卒中の死亡確率においては、予測値と実際の死亡率は、概ね一致しており、男女別での比較でも、同様の傾向を示した。図 2 の冠動脈疾患の死亡確率においても、予測値と実測値がほぼ一致していた。男女別の比較では、男性において予測値と実測値に多少の違いが見られた。さらに、死亡確率が高くなるにつれ、予測値が実測値より高い傾向が見られた。追加解析として、各コホート別でも行ったが、予測値と比較する十分な死亡数がなく、どのコホートが全体解析に影響を及ぼしているのかの検討は困難であると考え。さらに、図 3 において、脳卒中と冠動脈疾患の予測値と実測値の ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行った。脳卒中の

AUC (Area Under the curve) は、0.75 (全体)・0.73 (男性)・0.76 (女性) であり、冠動脈疾患の AUC は、0.77 (全体)・0.74 (男性)・0.80 (女性) といずれも良好な精度を示した。

## D. 考察

今回、脳卒中死亡と冠動脈疾患死亡において整合性があるかの検証を NIPPON DATA80 を除く EPOCH-JAPAN のコホート集団で行った。全体的に、予測値と実際の死亡率において、大きな差異はなく、ガイドラインに使用された NIPPON DATA80 の回帰式の正当性が示された。しかし、男女別の結果から、冠動脈疾患死亡確率の男性のリスクが高いグループにおいて、予測値の方が上回っている傾向を示した。

## E. 結論

日本動脈硬化学会のガイドラインに使用された NIPPON DATA80 の回帰式の外部妥当性が示された。しかし、死亡確率が高くなるにつれて、死亡率を過大評価している可能性も示された。

## 参考文献

1. 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 16; 285(19):2486-97
2. Okayama A, et al. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80), J Hypertens. 2006;

24(3):459-62.

3. Ueshima H, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80, Stroke. 2004; 35(8):1836-41.

4. Kadowaki S, et al. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80, Diabetologia. 2008; 51(4):575-82.

5. Okamura T, 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(1):216-23.

6. Kadota A, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Apparently Healthy Japanese Individuals with an Estimated 10-Year Absolute Risk of CAD Death According to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines 2012: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA), J Athero and Thromb. 2013; 20(10): 755-766.

7. Wilson P, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories, Circulation. 1998; 97; 1837-1847.

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

第46回 日本動脈硬化学会総会・学術集会  
発表予定

図1：EPOCH-JAPANにおける脳卒中死亡確率を(A)～(D)で分類したときの予測値と実際の死亡率を示した

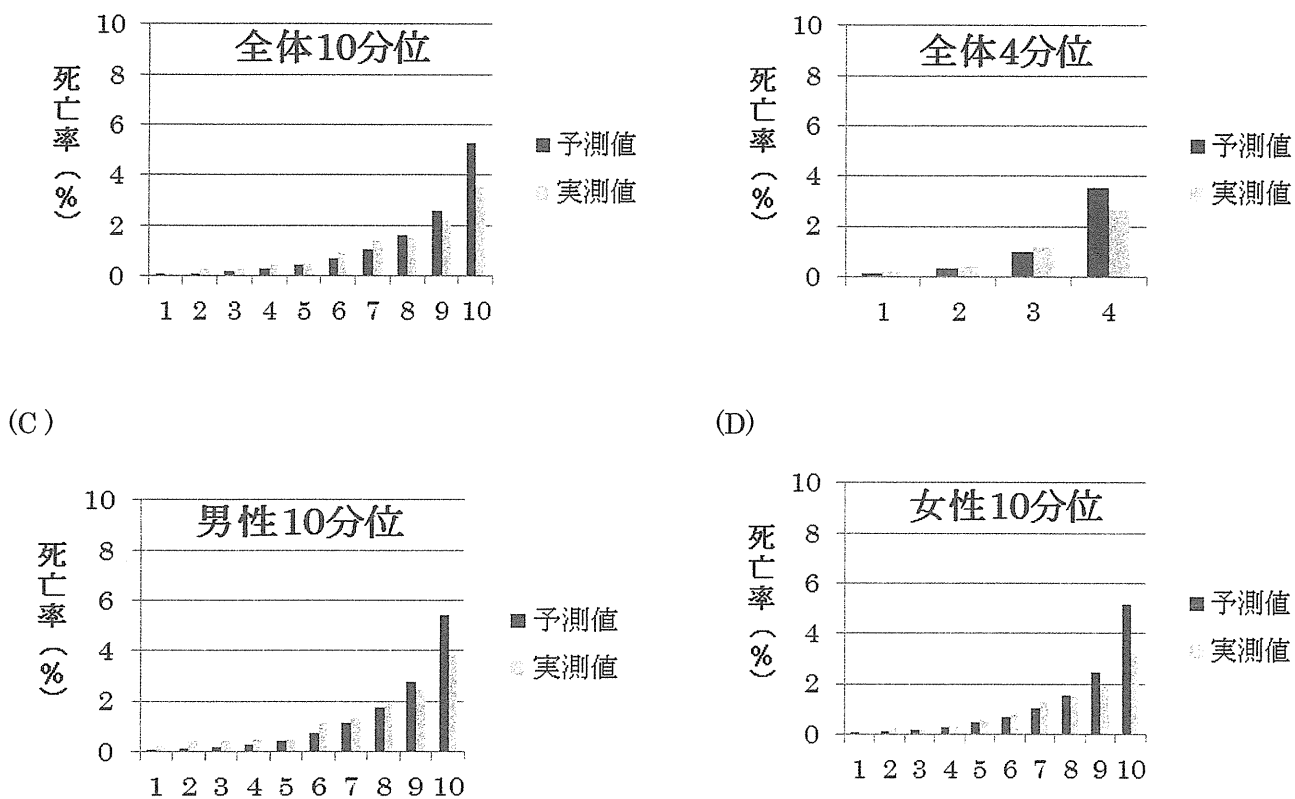
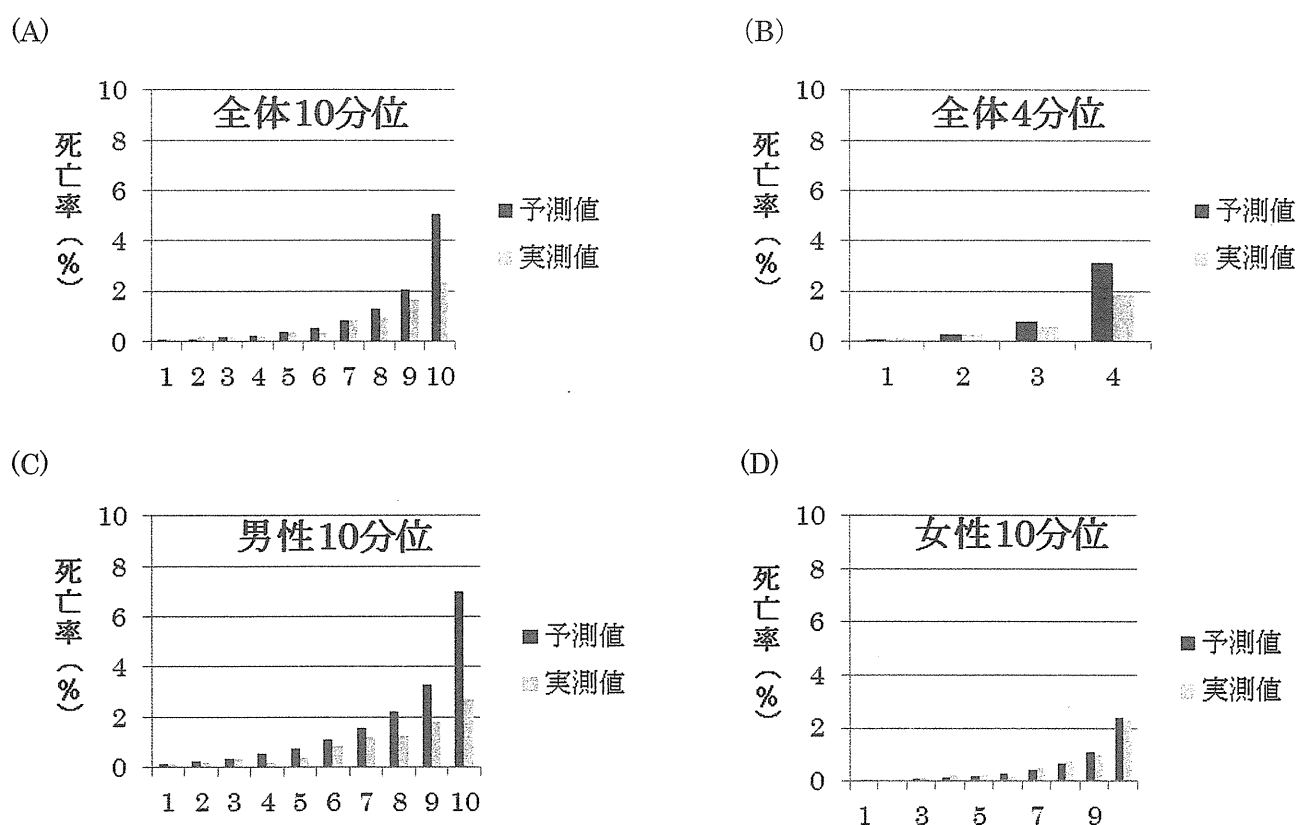
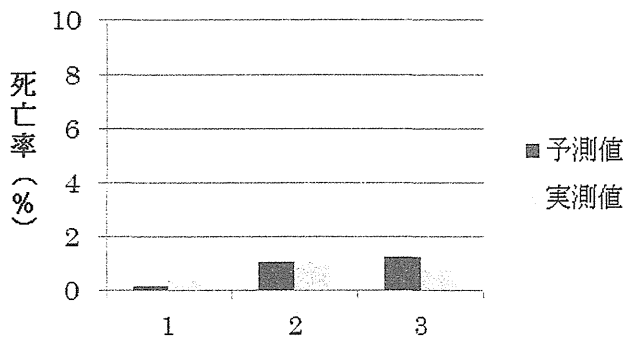


図2：EPOCH-JAPANにおける冠動脈疾患死亡確率を(A)～(E)で分類したときの予測値と実際の死亡率を示した



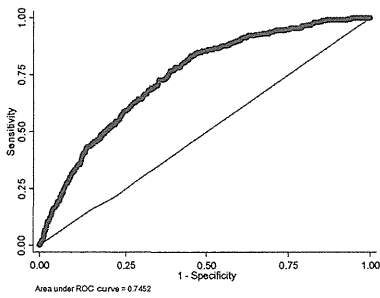
(E)



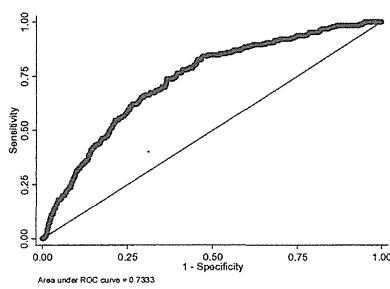
日本動脈硬化学会のガイドラインに沿って、  
1 : 10年間の死亡確率 0.5%未満、2 : 10年間の死亡確率 0.5%以上 2.0%未満、3 : 10年間の死亡確率 2.0%以上または糖尿病患者と定めた

図3 : Epoch-Japan における予測値の精度評価による ROC 解析

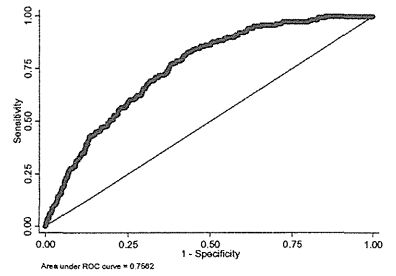
(A)脳卒中全体(AUC=0.75)



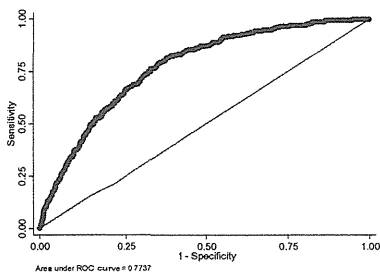
(B)脳卒中男性(AUC=0.73)



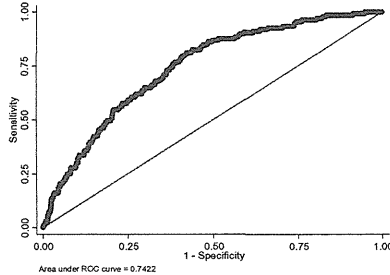
(C)脳卒中女性(AUC=0.76)



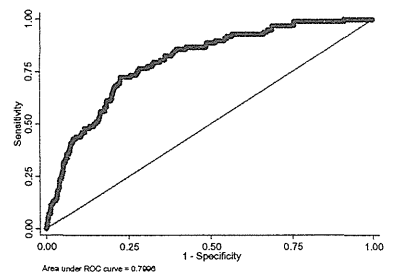
(D)冠動脈疾患全体(AUC=0.77)



(E)冠動脈疾患男性(AUC=0.74)



(F)冠動脈疾患女性(AUC=0.80)



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（H23-循環器等（生習）-一般-005）」分担研究報告書

## 6. 血清総コレステロールとがん死亡の関連

研究分担者	玉腰 暁子	北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野・教授
	上島 弘嗣	滋賀医科大学アジア疫学研究センター・特任教授
	清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授
	山田 美智子	放射線影響研究所臨床研究部・主任研究員
	三浦 克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・教授
研究協力者	鵜川 重和	北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野・助教
	永井 雅人	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・特任助教

要旨 国内の12コホート研究に登録された101,977名（40～79歳）の統合データベースを用いて、血清総コレステロール値とがん死亡の関連を検討した。その結果、男女とも対象者を登録から5年以上追跡可能者に限定しても低血清総コレステロール値の者は全がん、肝がん死亡のリスクが高く、男性では、血清総コレステロール値が増加するにつれて直腸がんのリスクが高くなることが明らかになった。一方で、全がんから肝臓がん死亡者を除外すると、関連の有意差が消失した。50歳以上の女性では、全がん、肝臓がん、肝臓がんを除いた全がん死亡でも、低血清総コレステロール値は、これらがん死亡のリスクが高かった。

### A. 目的

低血清総コレステロール値が全がん、胃がん、肝臓がん等の発症や死亡と関連するという報告があるが、関連がないとする報告もあり、これまでのところ一致した見解がない。そこで本研究では、血清総コレステロール値と全がんおよび主要な部位別がん死亡との関連を検討した。

### B. 研究方法

対象者は、Evidence For Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN) で統合された15コホート研究のうち、がん死亡

の情報が得られる12コホート研究に登録された101,977(男性：41,886、女性：60,091)人である。このうち、(1)がん既往歴あり(n=6,762)(2)40歳未満または80歳以上(n=12,895)(3)血清総コレステロール値が欠損または、500mg/dl以上10(n=2,052)の者を除外した79,768(男性：32,515、女性：47,253)人を本研究の解析対象者とした。

アウトカムとして、全がんの他に、男女それぞれ100例以上の死亡を認めた胃がん、肺がん、肝臓がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がんを主要な部位としてとりあげた。血清総コレステロール値は、<160、160-179、

180-199、200-219、220-239、 $\geq 240$  mg/dl の 6 群に分けた。血清総コレステロール値と全がん、または主要な部位別がん死亡のハザード比(HR)と 95%信頼区間(CI)を、年齢(連続値)、喫煙習慣(現在喫煙習慣あり、過去に喫煙習慣あり、非喫煙)、飲酒習慣(現在飲酒習慣あり、過去に飲酒習慣あり、非飲酒)、body mass index(BMI:<18.5、18.5-24.4、 $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup>)、収縮期血圧(連続値)を調整し、男女別にコホートによる層別コックス比例ハザードモデルにより算出した。二次解析として、登録から 5 年未満の死亡または打ち切り者(n=4,439)を除外して同様の解析を実施した。1990 年代の平均閉経年齢は 50 歳であり、閉経に伴うエストロゲン値の低下で血清総コレステロール値が上昇することが知られていることから、女性のみ 50 歳未満と 50 歳以上の 2 群に分けたサブグループ解析を行った。血清総コレステロール 1 標準偏差(36.9 mg/dl) 値を用いてがん死亡との傾向性を検討した。

### C. 研究結果

男性 474,372、女性 719,624 人年の観察期間のうち、全がん、胃がん、肺がん、肝臓がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん死亡者は、それぞれ男性で 2,945、604、752、306、224、135 人、女性で 1,911、351、252、189、181、140 人、男性のみ直腸がん 119 人、食道がん 104 人であった。交絡要因調整後も血清総コレステロール値が 180-199 mg/dl と比較して 160 mg/dl 未満の者は、男性の全がん(HR: 1.34, 95%CI: 1.19-1.50)、胃がん(HR: 1.32, 95%CI: 1.03-1.70)、肝臓がん(HR: 4.27, 95%CI: 3.04-5.98)、女性の全がん(HR: 1.43, 95%CI: 1.20-1.71)、肝臓がん(HR: 3.89, 95%CI: 2.44-6.20)、160-179 mg/dl の男性で

肝臓がん(HR: 2.26, 95%CI: 1.44-3.54)、240 mg/dl 以上の男性で直腸がん(HR: 1.87, 95%CI: 1.00-3.51)死亡のリスクが有意に高かった。全がん死亡者のうち、肝臓がんによる死亡者を除外後も結果は同様であった(男性: HR: 1.16, 95%CI: 1.03-1.31; 女性: HR: 1.24, 95%CI: 1.02-1.51)。一方、女性では、血清総コレステロール値が 180-199 mg/dl と比較して、220-239 mg/dl の者は、肝臓がん(HR: 0.37, 95%CI: 0.20-0.70)、膵臓がん(HR: 0.57, 95%CI: 0.35-0.93)、240 mg/dl 以上の者で肝臓がん(HR: 0.22, 95%CI: 0.11-0.45)死亡のリスク比が低かった。血清総コレステロール値が 1 標準偏差上昇する毎のがん死亡 HR は、男性の全がん(HR: 0.89, 95%CI: 0.86-0.93)、胃がん(HR: 0.90, 95%CI: 0.82-0.99)、肝臓がん(HR: 0.42, 95%CI: 0.37-0.49)、直腸がん(HR: 1.36, 95%CI: 1.12-1.65)、女性の全がん(HR: 0.86, 95%CI: 0.82-0.90)、肝臓がん(HR: 0.38, 95%CI: 0.32-0.46)、肝臓がんを除く全がん(HR: 0.92, 95%CI: 0.87-0.97)と有意な関連を認めた。

登録から 5 年未満のがん死亡と打ち切り者を除いた二次解析では、血清総コレステロール値が 180-199 mg/dl の者と比較して 160 mg/dl 未満の者は、男女とも全がん(男性: HR: 1.32, 95%CI: 1.16-1.50; 女性: HR: 1.36, 95%CI: 1.11-1.66)および、肝臓がん(男性: HR: 4.56, 95%CI: 3.14-6.63; 女性: HR: 3.11, 95%CI: 1.87-5.19)、女性のみ 160-179 mg/dl の者で肝臓がん(HR: 2.14, 95%CI: 1.34-3.43)死亡の HR が高く、血清総コレステロール値 1 標準偏差上昇する毎のリスクとも有意な負の関連を認めた(図 1, 2)。一方、全がん死亡者から肝臓がんによる死亡者を除くと、男女とも関連が弱くなり有意差が

消失した(図 3)。なお、男性の直腸がんでは、有意な正の関連を認めた。50 歳以上の女性では、全がん(HR: 1.49, 95%CI: 1.20-1.86)、肝臓がん(HR: 3.46, 95%CI: 2.06-5.81)、肝臓がんを除いた全がん(HR: 1.29, 95%CI: 1.02-1.65)に、血清総コレステロール値 1 標準偏差上昇する毎のリスクと有意な負の関連を認めた(図 4)。

#### D. 考 察

本研究は、男女とも対象者を登録から 5 年以上追跡可能者に限定しても低血清総コレステロール値の者は全がん、肝がん死亡のリスクが高く、男性では血清総コレステロール値が増加するにつれて直腸がんのリスクが高くなった。一方で、全がんから肝臓がん死亡者を除外すると、関連の有意差が消失した。50 歳以上の女性では、全がん、肝臓がん、肝臓がんを除いた全がん死亡でも、低血清総コレステロール値は、これらがん死亡のリスクが高かった。

本研究では、総コレステロール値と肝臓がん死亡との間に負の関連を認めた。この結果は、日本<sup>1-3</sup>および、韓国で実施されたコホート研究の結果と一致する。わが国では、B 型および C 型肝炎ウイルスの感染が肝臓がん発症の最大のリスク要因とされ、肝炎ウイルス感染は、肝臓のコレステロール合成を阻害することが知られている。本研究では、対象者を登録から 5 年以上観察可能者に限定後も血清総コレステロールと肝臓がん死亡に負の関連を認めたが、肝炎ウイルス感染から肝臓がん発症までには 20 年以上かかるという報告もあり、単にベースライン時に肝炎ウイルス感染者の血清総コレステロール値が低く、肝がん死亡者も多かったという状況を反映した可能性は否

定出来ない。しかし、C 型肝炎ウイルス感染の有無にかかわらず、血清総コレステロールと肝臓がん死亡との間に有意な負の関連を認めたとする報告もあり、C 型肝炎ウイルス感染の有無が本研究結果に与えた影響は小さいものと推察した。

50 歳以上の女性において、低血清総コレステロール値は全がん、肝臓がん、肝臓がんを除く全がん死亡でリスクが高かった。低コレステロールの原因としては、肝機能障害、甲状腺機能亢進症、栄養不良があげられるが、全がんから肝臓がん死亡を除いても結果は有意であったこと、甲状腺機能亢進症の有病率は 0.2%であることを踏まえると、栄養不良に起因する低血清総コレステロール値ががん死亡のリスクを高めた可能性がある。低血清総コレステロール値が、がん死亡リスクを高めるメカニズムとしては、免疫機能の低下、細胞膜の膜組成変化が考えられる。

男性のみ結腸がんにおいて、血清総コレステロール値と結腸がんに関連を認めた。この結果は、フィンランドとスウェーデンで実施されたコホート研究と一致する。高脂質が大腸がんのリスク要因とする報告もあれば、低脂質食が大腸がん予防作用がないとする報告もあり、高血清総コレステロール値が結腸がんのリスクを増加させるメカニズムについては、今後の検討課題である。

#### E. 結 論

低血清総コレステロール値の者は全がん、肝がん死亡のリスクが高く、男性では、血清総コレステロール値が増加するにつれて直腸がんのリスクが高くなること明らかになった。一方で、全がんから肝臓がん死



亡者を除外すると、関連の有意差が消失した。50歳以上の女性では、全がん、肝臓がん、肝臓がんを除いた全がん死亡でも、低血清総コレステロール値は、これらがん死亡のリスクが高かった。

参考文献

1. 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.
2. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679-86.
3. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K. Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011;21:67-74.

F. 健康危険情報

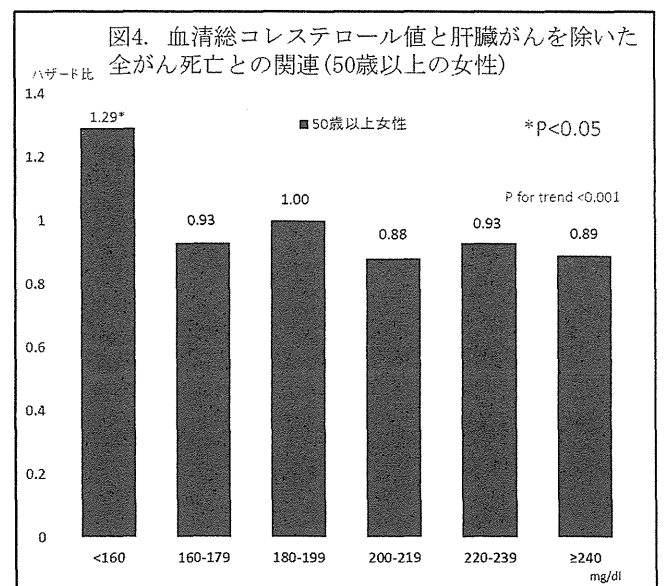
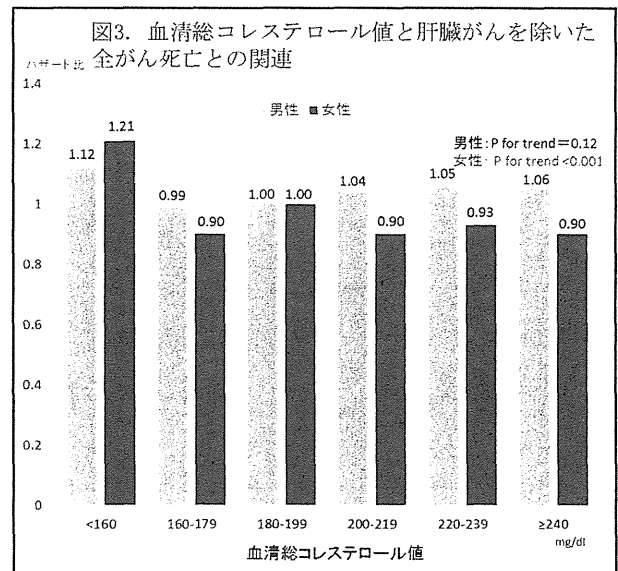
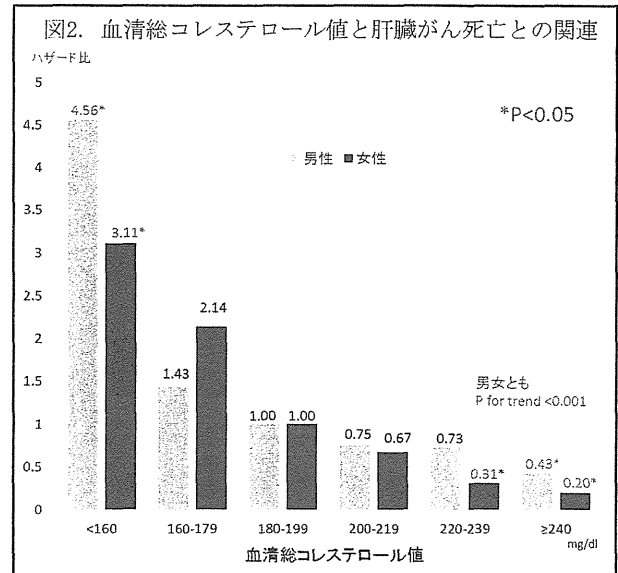
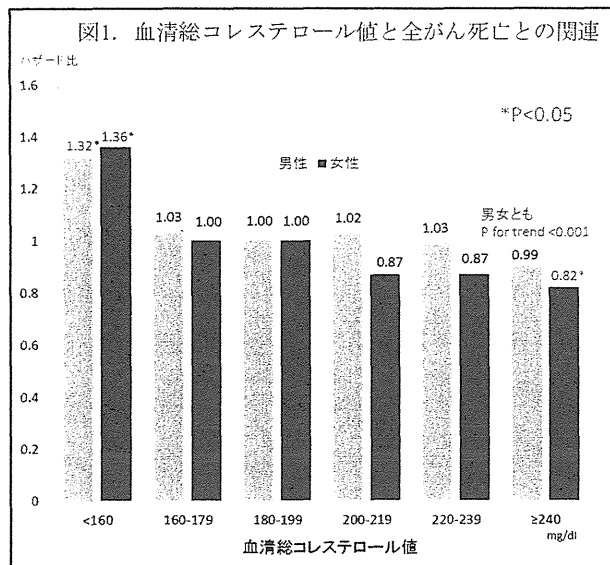
なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## IV. コホート研究成果

## 1. 新規コホート研究の支援：鶴岡メタボロームコホート研究、神戸研究

研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	杉山 大典	同上
研究協力者	桑原 和代	同上
研究協力者	武林 亨	同上
研究協力者	原田 成	同上
研究協力者	栗原 綾子	同上
研究協力者	東山 綾	兵庫医科大学環境予防医学
研究協力者	久保田 芳美	先端医療センター研究所コホート研究チーム

### 研究要旨

本邦のコホートにおいて悪性新生物の発症については地域がん登録が利用できるが、脳・心血管疾患の登録についてはゼロから組み上げる必要があり、循環器疾患疫学の専門的な見地からシステムの構築が必要とされる。そこで本研究班の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として、2012年に開始された鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡コホート）における脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。また高血圧の発症や身体機能の低下などソフトエンドポイントを対象としている神戸研究に対しても、昨年引き続き専門的な見地から追跡調査の支援を行った。その結果、鶴岡においては地元の医療機関の協力の下、継続的に脳・心血管疾患を登録し、かつその正確性を担保するシステムの構築につながった。また神戸においても90%以上の追跡率を達成し、これは検査への受診を前提にした場合、非常に高い追跡率であり、両コホートに対して研究支援という本研究班の役割を十分果たしたと考えられた。

### A. 研究目的

わが国における死亡順位の上位を占める脳・心血管疾患の発症には様々な危険因子が関わっているが、様々なバイオマーカーの探索がなされても依然として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの古典的な危険因子を凌駕するようなものは現れていない。また単に寿命ではなく健康寿命の延伸が唱えられている中、死亡や脳・心血管疾患の発症などのハードエンドポイントだけでなく、生活の質の低下をエンドポイントにしたコホート研究を行いその要因を探ることも重要である。また脳・心血管疾患の危険因子である

高血圧や糖尿病の発症要因については、生活習慣に遡って検証していく必要がある。

鶴岡メタボロームコホート研究は地域住民で新しいバイオマーカーであるメタボロームの測定を大規模に行いがんや脳・心血管疾患などの疾病の発症との関連を検討するためのコホートである（科学研究費補助金基盤研究（B）平成24～26年度 地域住民を対象とした生活習慣病疫学研究におけるメタボローム・プロファイル解析：研究代表者 武林亨）。このコホートにおいて悪性新生物の発症については地域がん登録が利用できるが、脳・心血管疾患の登録についてはゼロから組み上げる必要があり、循環器疾患疫学の専門

的な見地からシステムの構築が必要とされた。そこで本研究班の目的の一つである新規コホート研究支援の一環として脳・心血管疾患の登録システムの構築を支援した。

一方、生活の質を保つためには、がんや循環器病など重篤な生活習慣病の発症を予防することに加えて、高血圧などこれらの危険因子の進展を予防し、視聴覚機能や運動機能、メンタルヘルスなど QOL に関わる様々な機能を維持することが重要となる。しかしながら高血圧、糖尿病、脂質異常症や、視聴覚機能、運動機能を始めとした QOL に関わる障害を評価指標として、都市地域住民を対象とした調査は少なく、コホート研究として前向きに検討した研究はほとんどない。そこで上記の病態や障害とその関連要因を明らかにすることを目的に、神戸市民を対象としたコホート研究を行うこととなり、平成 22～23 年度にベースライン調査が行われた。その結果、現在、治療中の病気のない 1,134 名の新規コホート集団が設定された（神戸研究）。本研究では昨年度に引き続き、同じく新規コホート研究支援の一環として神戸研究の追跡システムの構築を支援した。

## B. 研究方法

山形県鶴岡市と兵庫県神戸市とをワールドとした対象集団の異なる 2 つのコホート（神戸研究、鶴岡メタボロームコホート研究）の追跡に対して研究支援を行った。

### 1. 対象集団について

#### 1) 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県の日本海沿岸（庄内地方）南部に位置する鶴岡市は、人口 136,623 人（2010 年国勢調査）の地方都市である。2012 年度の市医師会の人間ドック健診受診者でベースライン調査に参加したのは 4,277 名である。今年度もベースライン調査は続いており、次

年度までに合計 1 万人の参加者を集める予定である。本研究は、悪性新生物や動脈硬化性疾患の発症をエンドポイントとしたコホート研究であるが、コホートとしてはスタートしたばかりであり、がん登録以外のイベント登録システムは構築されていなかった。そこで本研究に参加している様々なコホート研究での脳・心血管疾患の発症登録システムを参考にして、現地で実施可能かつ科学的に精度が高い脳・心血管疾患の発症調査を実施できる体制を構築した。

#### 2) 神戸研究

兵庫県の県庁所在地である神戸市は、人口 1,544,200 人（2010 年国勢調査）の政令指定都市である。本解析の対象者は、2010-2011 年度のベースライン調査に参加した 1,134 名で、がん・循環器疾患の既往歴がなく、高血圧・糖尿病・高脂血症の服薬治療をしていない自覚的に健康な集団である。本研究はヘルシーボランティアの生活の質の阻害要因をみるための研究であり、ハードエンドポイントではなくソフトエンドポイントを見る研究である。そのためには参加者に検査に来所してもらう必要があり、ハードエンドポイントを用いた場合とは異なる追跡システムが必要とされる。

## C. 研究結果

### 1) 鶴岡メタボロームコホート研究

発症をエンドポイントとしている本研究に参加しているコホート研究を参照し、脳・心血管疾患のエンドポイントとして、脳血管疾患（TIA 除く）、冠動脈疾患（冠動脈インターベンション含む）、内因性急性死を想定した。特に CIRCS 研究（秋田・大阪研究はその一部）、吹田研究、久山町研究の追跡システムを参考とした。まずコホート参加者の脳・心血管疾患の受診状況を検討した。その