

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

non-HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究

研究分担者 西村 邦宏 国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部室長

研究要旨

循環器疾患の発症リスクを予測するスコアである Framingham Risk Score の発表以降も新たな CHD リスク要因が指摘されている。また日本人における循環器発症リスクは欧米人と大きくことなり、喫煙率もアジア人で高いことが知られている。日本人の発症リスクに関して先行研究は農村部のデータを中心としており、一般に都市部住民より循環器発症リスクの低いことが知られている。日本人の循環器疾患発症リスクの予測のために吹田研究のデータ（5886人）の1989年から2007年までのフォローアップデータにより、フラミンガムリスクスコアに習った予測スコア（吹田スコア）を開発した。慢性腎臓病の有無、を含めた場合のリスクスコア診断能改善についても検討した。解析にはCox比例ハザードモデルによる調整ハザード比を用い、変数選択にはstepwise法を用いた。更にLDLのカテゴリー分類を動脈硬化学会ガイドラインの2012年版に基づき分類を行った。

フラミンガムスコアに含まれる変数、およびCKDはすべて有意な予測因子となった。吹田スコアはフラミンガムスコアより有意に良好なCHDの予測能を示し、CKDをカテゴリーとして加えた場合により有効であった。オリジナルのフラミンガムスコアは特にリスクの高い対象者で心リスクを過剰に予測していた。

**A . 研究目的 - 燃え尽き症候群に関して**

フラミンガム研究は、古典的リスクによる10年間の冠動脈疾患発症のリスクスコアを発表しており、広く臨床応用されている。(Circulation. 1998;97:1837-1847)しかし、99%が白人であるコホートによるため、他の人種には必ずしも当てはまらず、リスクの低い国では過大評価となることが知られている。(Eur Heart J. 2003;24:937-945)。日本人では、発症のリスクが欧米人に比べて低いことから、過大評価の程度が大きいことが予想されるが、これまで日本人に対して、フラミンガムリスクスコアの妥当性に関して検討は行われてい

なかった。今回我々は吹田研究のデータを用いた同種のリスクスコアを作成し、フラミンガムスコアと比較して、その予測精度を検討した。

**B . 研究方法**

吹田研究は、1989年より12200人の吹田市民をランダム抽出し同意を得た30才から79才の参加者6485人を1989年から1994年にかけてベースライン調査を行い、その後フラミンガム研究と同じく2年ごとの追跡調査を行っている。今回は追跡を行った5,866人の参観者(男性2,788、女性3,078)の追跡データをもとに研究を行った。

総コレステロール、HDL、TG、空腹時血糖、  
血圧、喫煙歴、Creを用いた。

年齢、Creにより次のようにeGFRを計算  
した

$$\begin{aligned} \text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2) &= \\ 0.881 \cdot 186 \cdot \text{age} - 0.203 \cdot \text{Cre} - 1.154 & \text{ (for men)} \\ \text{eGFR} &= 0.881 \cdot 186 \cdot \text{age} - 0.203 \cdot \text{Cre} - 1.154 \\ & \cdot 0.742 \text{ (for women).} \end{aligned}$$

CKD stageはK/DOQI clinical practice  
guidelinesにより計算し、CKDは次のよう  
に分類した。

Stage 3 CKD (eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
Stage 4 / 5 CKD (eGFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

これに加えて、Freidewald式によるLDL  
をもとに、コックス比例ハザードモデルを  
作成した。10年間の発症リスクに関しては、  
次の式を用いて発症確率を計算した。

$$\text{式 1 } P=1-S(t) \hat{\exp}(X, M)$$

$$f(X, M) = 1 \cdot (X_1 - M_1) + \dots + n \cdot (X_n - M_n),$$

S(t)は吹田コホートにおける生存関数、;

1 . . . nはコックスモデルによる回  
帰係数であり、M1 . . . Mnは吹田研究に  
おける各リスクファクターの平均値である。

予測精度に関しては、コックスモデルの  
C-statisticsと、モデルのd Bayesian  
information criteria (BIC)により比較し  
た。更にCKDを変数に組み入れた場合など  
予測性能向上にかんして、臨床的な再分類  
向上の程度を、より正確に診断能を測定で  
きるnet reclassification improvement  
(NRI)を用いて分類した。(Clinical  
chemistry. 2008;54:17-23)

## C. 研究結果

### リスクスコアの作成

吹田研究の参加者の特性を表1に示した。

表2にCKDを加えた吹田研究によるコ

ックスモデルの回帰係数を示した。オリジ  
ナルのFRSにくらべ、高血圧のリスクによ  
り大きな重みがあり、日本人のリスクにお  
いて、高血圧の比重が高いことが示唆され  
た。LDL、HDLのカットオフに関しては、  
日本動脈硬化学会のガイドラインに準じた。  
この回帰係数を10倍し、各参加者の測定  
値に掛けた値を合算した後、10分の1に割  
り戻して式1に代入し発症確率を計算した  
ものをもとに、臨床用に簡易に10年後の  
発症確率を計算できるスコアを開発した  
(吹田スコア) (表2)

LDLを用いた吹田スコアのC-statistics  
(生存解析におけるAUCに相当)は0.831  
であった。これはTCを用いたスコアと同  
様の結果であった。(P=0.256)。

CKDを用いた場合と用いない場合の  
C-statisticsは前者が若干高く、(0.835 vs.  
0.833)。NRIでは約40%精度が向上してい  
た。

### フラミンガムリスクスコアとの比較

図1に吹田研究とフラミンガム研究の絶  
対リスクの差を示す。吹田研究の発症率が  
フラミンガムコホートにくらべ、非常に低  
いことがわかる。フラミンガムコホートの  
発症率は1000人年あたり8.94であるの対  
して、吹田研究では2.81である。

図2に、フラミンガムスコア(FRS)、吹  
田研究の平均値により補正したフラミンガ  
ムスコア(recalibrated FRS)、吹田スコア  
と実際の発症確率を示す。

Hosmer-Lemeshow chi<sup>2</sup> testにより比較  
を行うと、FRS、recalibrated FRSの予測  
精度は吹田スコアに比べて有意に低かった。  
(both p < 0.001)。実際の発症確率にくらべ  
て、吹田研究のリスクの平均値で補正した

場合、もっともリスクの高いグループで、13.9%発症確率を過大評価していた。オリジナルのFRSでは14.5%過大評価していた。それに対して、吹田スコアと実際の発症確率には有意な差はなかった。(p=0.18)各分位で一番大きくずれた場合でも2%以内の差であった

#### **D . 考察**

今回の研究で、日本人を対象としたCKDをリスク因子として含む、新しい冠動脈疾患発症のリスクスコアを開発した。NIPPON DATA 80のリスクスコアが、死亡をアウトカムとしているのに対して、発症をアウトカムしていることから、補完する役割を果たすと考えられる。日本人は、フラミンガム研究の対象より循環器疾患の発症リスクが低いことから、フラミンガムリスクスコアを用いた場合には、過大評価となることを日本人に置いて初めて、定量的に示すことができた。吹田研究のリスクの平均値で補正した場合を含めても、吹田スコアはより良好な予測能をしめし、更に従来のリスクスコアに含まれないCKDを予測因子として組み入れることが有用であることを示せた。

本研究については、J Athero Thromb にアクセプトとされており、近日公開予定である。

#### **E . 結論**

吹田スコアはフラミンガムスコアより有意に良好なCHDの予測能を示し、CKDをカテゴリーとして加えた場合により有効であった。オリジナルのフラミンガムスコアは特にリスクの高い対象者で心リスクを過剰に予測していた。

#### **F . 研究発表**

##### 1. 論文発表

1)Yokoyama Yoko, Nishimura K. et al. Vegetarian diets associated with lower blood pressure. JAMA Internal Medicine. (in press)

2)Sasaki Yoshihito, Nishimura K. et al. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1500 g at Birth in Japan. Neonatology. (in press)

3)Nishimura K, Okamura T, et al. Predicting Coronary Heart Disease by Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population and Comparison with the Framingham Risk Score: Suita Study J Athero Thromb (in press)

4)Miyashita F, Yokota C, Nishimura K, Amano T, Inoue Y, Shigehatake Y, Sakamoto Y, Tani S, Narazaki H, Toyoda K, Nakazawa K, Minematsu K. The Effectiveness of a Stroke Educational Activity Performed by a Schoolteacher for Junior High School Students. J Stroke Cereb D 2014. Epub ahead 2014/01/07.

5)Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, Yasuda S, Goto Y, Ishihara M, Nishimura K, Miyamoto Y, Node K, Koga N.

High-Intensity Signals in Coronary Plaques on Non-contrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. J Am Coll Cardiol. 2013. Epub 2013/12/19.

6)Shinjo H, Sato W, Imai E, Kosugi T, Hayashi H, Nishimura K, Nishiwaki K, Yuzawa Y, Matsuo S, Maruyama S.

Comparison of Kidney Disease: Improving Global Outcomes and Acute Kidney Injury Network criteria for assessing patients in intensive care units. Clin Expe Nephrol. 2013. Epub ahead 2013/11/28

7)Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Ishikawa KB, Suzuki A, Mori H, Nakamura F, Collaborators JAS. The Impact of Comprehensive Stroke Care Capacity on the Hospital Volume of Stroke Interventions: A Nationwide Study in Japan: J-ASPECT Study. J Stro Cereb D 2013. Epub ahead 2013/10/10

8)Ishii D, Satow T, Murao K, Nishimura K, Iihara K. Efficacy of Cilostazol in Prevention of Bradycardia during Carotid Artery Stenting. J Stro Cereb D 2013. Epub ahead 2013/07/10.

9)Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Effect of age on the association between waist-to-height ratio and incidence of cardiovascular disease: the Suita study. J Epidemiol. 23(5),351-9, 2013.

10)Sekikawa A, Willcox BJ, Usui T, Carr JJ, Barinas-Mitchell EJ, Masaki KH, Watanabe M, Tracy RP, Bertolet MH, Evans RW, Nishimura K, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Miyamoto Y. Do differences in risk factors explain the lower rates of coronary heart disease in Japanese versus U.S. women? J Women Health. 22(11),966-77,2013.

11)Ohnishi H, Iihara K, Kaku Y, Yamauchi K, Fukuda K, Nishimura K, Nakai M, Satow T, Nakajima N, Ikegawa M. Haptoglobin phenotype predicts cerebral vasospasm and clinical deterioration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Stro Cereb D 22(4),520-6,2013.

12)Nakamura K, Miura K, Nakagawa H, Okamura T, Okuda N, Nishimura K, Yasumura S, Sakata K, Hidaka H, Okayama A. Treated and untreated hypertension, hospitalization, and medical expenditure: an epidemiological study in 314 622 beneficiaries of the medical insurance system in Japan. J Hypertension. 31(5),1032-42,2013.

13)Mori K, Ishida T, Yasuda T, Monguchi T, Sasaki M, Kondo K, Hasokawa M, Nakajima H, Haraguchi Y, Sun L, Shinohara M, Toh R, Nishimura K, Hirata KI. Fasting serum concentration of apolipoprotein B48 represents residual risks in patients with new-onset and chronic coronary artery disease. Clin Chim Acta. 421C,51-6, 2013..

14) 32) 三井田孝、西村邦宏. LDL コレステロール直接法の現在の課題. (『脂質異常症-基礎・臨床研究の最新知見-』, 東京, 日本臨床社), 日本臨床, 71(Suppl 3), p439-443, 2013.

\* 下線論文は主要論文なので、「研究成果の刊行に関する一覧表」に掲載する。

## 2. 学会発表

ISC 2014 2014.2.14 San diego

## **G . 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**表 1 吹田研究の参加者特性**

	Men	Women
	(n=2796)	(n=2725)
<b>Age(years, mean ± SD)</b>	<b>56.1 ± 13.3</b>	<b>54.5 ± 12.9</b>
<b>DM (%)</b>	<b>6</b>	<b>5.8</b>
<b>Current Smoking (%)</b>	<b>49.67</b>	<b>11.91</b>
<b>Blood pressure (mmHg, %)</b>		
<b>Optimal (SBP&lt;120, DBP&lt;80)</b>	<b>30.74</b>	<b>41.68</b>
<b>Normal (SBP&lt;130, DBP&lt;85)</b>	<b>19.31</b>	<b>17.30</b>
<b>High normal(SBP&lt;140, DBP&lt;90)</b>	<b>17.98</b>	<b>15.69</b>
<b>Stage (SBP&lt;160, DBP &lt;100)</b>	<b>20.39</b>	<b>15.94</b>
<b>Stage to (SBP&lt;160, DBP 100)</b>	<b>11.59</b>	<b>9.40</b>
<b>Total cholesterol (mg/dl, %)</b>		
<b>&lt;160</b>	<b>10.12</b>	<b>6.88</b>
<b>160-199</b>	<b>39.75</b>	<b>30.52</b>
<b>200-239</b>	<b>37.41</b>	<b>39.60</b>
<b>240-279</b>	<b>10.98</b>	<b>18.51</b>
<b>280</b>	<b>1.74</b>	<b>4.49</b>
<b>LDL cholesterol (mg/dl, %)</b>		
<b>130&lt;</b>	<b>55.54</b>	<b>45.78</b>
<b>130-159</b>	<b>28.19</b>	<b>30.86</b>
<b>&gt;160</b>	<b>16.26</b>	<b>23.34</b>
<b>HDL cholesterol (mg/dl, %)</b>		
<b>&lt;35</b>	<b>11.40</b>	<b>3.28</b>
<b>35-44</b>	<b>28.71</b>	<b>16.36</b>
<b>45-49</b>	<b>15.87</b>	<b>12.25</b>
<b>50-59</b>	<b>23.82</b>	<b>29.95</b>
<b>60</b>	<b>20.20</b>	<b>38.14</b>
<b>Creatinine (mg/dl, mean ± SD)</b>	<b>0.91 ± 0.21</b>	<b>0.69 ± 0.22</b>
<b>eGFR (mean ± SD)</b>	<b>64.7 ± 24.9</b>	<b>90.6 ± 29.3</b>
<b>CKD( Stage 3) (%)</b>	<b>46.2</b>	<b>11.3</b>

**表2 吹田研究によるコックスモデルの回帰係数**

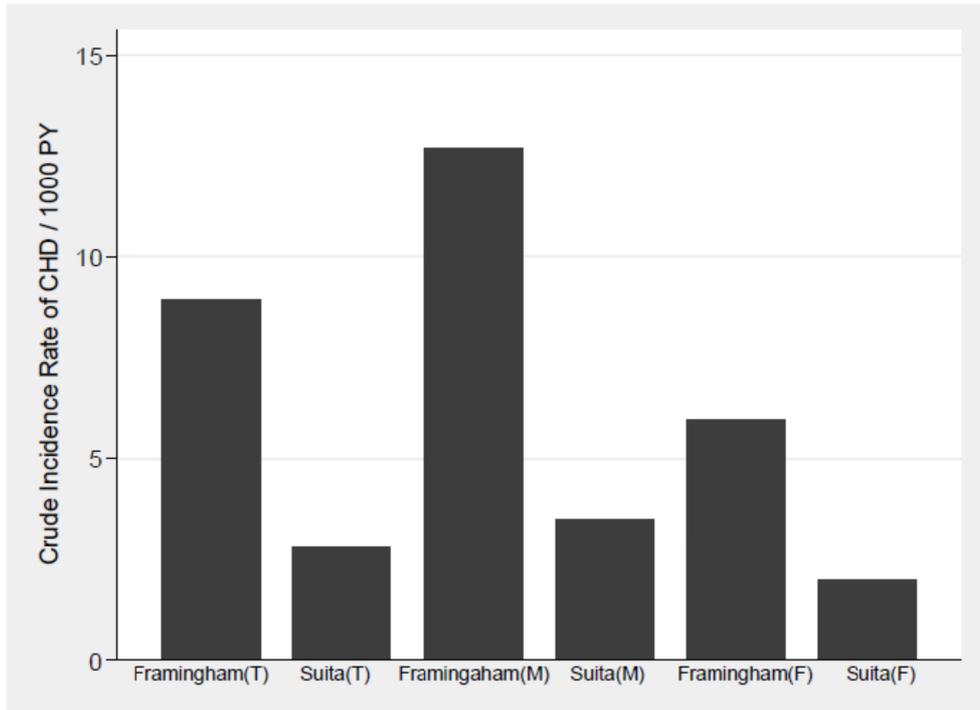
		<i>HR</i>	<i>P-value</i>	<i>95% CI</i>
<b>Age ,years</b>	<b>0.0760078</b>	<b>1.08</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.06 -1.10</b>
<b>Female</b>	<b>-0.6619839</b>	<b>0.52</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.36-0.74</b>
<b>Smoking</b>	<b>0.5031949</b>	<b>1.65</b>	<b>0.002</b>	<b>1.20 -2.28</b>
<b>DM</b>	<b>0.5533678</b>	<b>1.74</b>	<b>0.031</b>	<b>1.05-2.88</b>
<b>Blood Pressure</b>				
<b>Optimal</b>	<b>-0.6763825</b>	<b>0.51</b>	<b>0.005</b>	<b>0.32-0.82</b>
<b>Normal and high normal</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>
<b>Stage 1 hypertension</b>	<b>0.4189501</b>	<b>1.52</b>	<b>0.019</b>	<b>1.07-2.16</b>
<b>Stage 2 hypertension</b>	<b>0.5935986</b>	<b>1.81</b>	<b>0.001</b>	<b>1.22-2.68</b>
<b>LDL(mg/dl)</b>				
<b>100&lt;</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>
<b>100-140</b>	<b>0.5319015</b>	<b>1.70</b>	<b>0.039</b>	<b>1.03-2.81</b>
<b>140-160</b>	<b>0.6837867</b>	<b>1.98</b>	<b>0.015</b>	<b>1.14-3.43</b>
<b>160-180</b>	<b>1.021015</b>	<b>2.78</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.57-4.91</b>
<b>Over 180</b>	<b>1.128479</b>	<b>3.09</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.69-5.66</b>
<b>HDL(mg/dl)</b>				
<b>&lt;40</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>	<b>Referent</b>
<b>40-59</b>	<b>-0.4730423</b>	<b>0.62</b>	<b>0.005</b>	<b>0.45-0.87</b>
<b>&gt; = 60</b>	<b>-0.5822414</b>	<b>0.56</b>	<b>0.007</b>	<b>0.37-0.85</b>
<b>CKD</b>				
<b>Stage 3</b>	<b>0.2893668</b>	<b>1.34</b>	<b>0.071</b>	<b>0.98-1.83</b>
<b>Stage 4 or 5</b>	<b>1.388216</b>	<b>4.01</b>	<b>0.008</b>	<b>1.43-11.25</b>

表3 CKDを含む10年間の冠動脈疾患の発症リスクスコア

Risk Factor	
Variable	Score
<b>Age</b>	
35-44	<b>30</b>
45-54	<b>38</b>
55-64	<b>45</b>
65-69	<b>51</b>
>=70	<b>53</b>
<b>Female</b>	<b>- 7</b>
<b>Current Smoker</b>	<b>5</b>
<b>DM</b>	<b>6</b>
<b>Blood pressure</b>	
Optimal Blood pressure	<b>- 7</b>
Stage 1 hypertension	<b>4</b>
Stage2 hypertension	<b>6</b>
<b>LDL(mg/dl)</b>	
<100	<b>0</b>
100-139	<b>5</b>
140-159	<b>7</b>
160-179	<b>10</b>
> = 180	<b>11</b>
<b>HDL(mg/dl)</b>	
<40	<b>0</b>
40-59	<b>- 5</b>
> = 60	<b>- 6</b>
<b>CKD</b>	
eGFR>60	<b>0</b>
Stage 3	<b>3</b>
Stage 4 or 5	<b>14</b>
<b>Total Score</b>	<b>A</b>

Predicted Probability of CHD in 10 years	
Total Score	Probability (%)
<b>35&lt;=</b>	<b>&lt;1</b>
<b>36-40</b>	<b>1</b>
<b>41-45</b>	<b>2</b>
<b>46-50</b>	<b>3</b>
<b>51-55</b>	<b>5</b>
<b>56-60</b>	<b>9</b>
<b>61-65</b>	<b>14</b>
<b>66-70</b>	<b>22</b>
<b>71&lt;</b>	<b>&gt; 28</b>

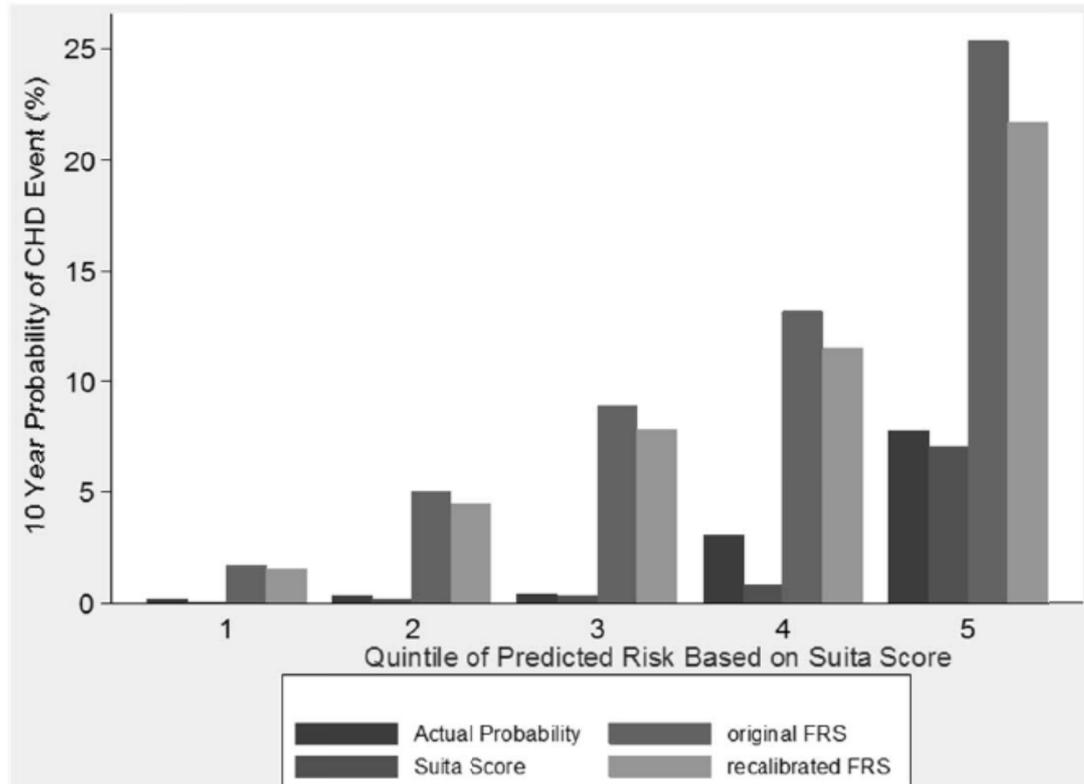
**図1 吹田研究**



**フラミンガム研究のデータはWilsonの論文による**

CHD, coronary heart disease; PY, person years; Framingham(T), total Framingham cohort; Framingham(M), Framingham cohort male; Framingham(F), Framingham cohort female; Suita(T), total Suita cohort; Suita (M), Suita cohort male; Suita (F), Suita cohort female;

図2 吹田研究参加者とリスクスコアによる予測発症確率の比較



Graphical presentation of actual 10-year risk of cardiac outcomes in Suita cohort along with predicted risk, Framingham risk function with and without recalibration for means of Suita cohort stratified by quintile of predicted Suita cohort risk. The Suita participants were divided into quintiles of 10-year CHD risk predicted by the Suita score functions with CKD in Table 3. In each quintile, mean predicted 10 year probabilities and actual probabilities were estimated. Suita Score, Suita score with CKD in table 3. FRS, Framingham risk score. CHD, coronary heart disease.