

(meta-analysis)

内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
エネルギー制限の上での高たんぱく・低脂肪食と高炭水化物・低脂肪食の比較	24 の RCT を抽出	12.1 ± 9.3 wk の実施期間を設けた RCT	RCT Meta-analysis 1063 名 (年齢 ≥ 18 歳) について評価を実施	Energy-restricted, isocaloric, ①high-protein, low-fat diet (HP); Protein 30.5 ± 2.4%, 炭水化物 41.6 ± 3.5%, Fat 27.8 ± 3.2% standard-protein, low-fat diet (SP) Protein 17.5 ± 1.5%, 炭水化物 56.9 ± 3.3%, Fat 25.1 ± 3.1% Total energy: ①6593 ± 1130 kJ ②6379 ± 1110 kJ Protein contents:	SP に比べて HP は、body weight loss (-0.79 kg, 95%CI: -1.50, -0.08); fat mass (-0.87 kg, 95%CI: -1.26, -0.48); TG (-0.23 mmol/L, 95%CI: -0.33, -0.12) SP に比べて HP は、Free fat mass (FFM) 0.43 kg, 95%CI 0.09, 0.78), REE (595.5 kJ/d, 95%CI 67.0, 1124.1) 両群間で、TC, LDL-C, HDL-C, SBP, DBP, FPG, fasting insulin 有意差なし	○エネルギー制限下での高たんぱく食は、標準食に比べ体重減少と脂肪量、TG 低下に有効であった	Wycherley TP et al, Am J Clin Nutr. 2012; 96(6): 1281-98

				① 1.25±0.17 g/kg/d ② 0.72±0.09 g/kg/d			
内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
食事性脂肪とCHDリスクの影響について	11の cohort 研究を抽出	—	Cohort Meta-analysis これまでの主要な食事性脂肪とCHDリスクを評価した論文から11cohort研究を抽出、評価	N=344,696名 心血管イベント=5,249名, 心血管死=2,155名	5% (総エネ比) SFA を下げ、PUFA に置き換えると、PUFA と心血管イベントと心血管死には、有意な逆相関を示した。 * PUFA vs SFA : イベント HR 0.87 (95%CI: 0.77-0.97), 心血管死 HR 0.74 (95% CI 0.61-0.89) 5% (総エネ比) SFA を下げ、炭水化物に置き換えると、心血管イベントには、若干の有意な正相関を示した。 * Carb vs SFA : イベ	○CHD 予防のために、SFA に置き換えるのは、MUFA や炭水化物よりも、むしろ PUFA の方が好ましいことが示唆された。	Jakobsen MU, et al, Am J Clin Nutr. 2009; 89(5): 1425-32

					ント HR 1.07 (95%CI 1.01-1.14), 心血管死 HR 0.96 (95%CI 0.82-1.13) MUFAとCHDに関連性は認められなかった。		
内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
食事性の飽和脂肪酸(SFA)を多価不飽和脂肪酸(PUFA)に置換した場合の“hard”冠動脈疾患発症リスクの評価	8つのRCTを抽出	最低1年以上	RCT Meta-analysis 8つのRCT、 13,614名の被験者から “hard”冠動脈疾患を発症した被験者 1,042名を評価	全て(8つ)のRCTは、成人、n=6 PUFAを最低1年間、摂取量増加の介入を実施。 *“hard”冠動脈疾患をend point評価。*PUFAからn=3系は除いた。 PUFA介入群 vs Control群: PUFA摂取量 14.9% /総エネ比,	PUFA消費群では、Control群に比べ、冠動脈疾患全体のリスクが19%低下した RR 0.81 (95%CI] 0.70-0.95, p=0.008) PUFAエネルギー比が5%増加すると、CHDリスクが10%低下した (RR 0.90 (95%CI] 0.83-0.97) PUFA消費は、CHDリスク減少の独立したリスク減少因子(p=0.017)か	○SFAをPUFAに置き換えることで、CHDイベントの減少がmeta-analysisの結果で得られた。 ○これは、低PUFA摂取より、むしろSFAをPUFAに置き換えることで、CHDイベント減少の傾向が有意に低下することが示唆された。	Mozaffarian D, et al, PLoS Med. 2010; 7(3): e1000252

			(心筋梗塞、冠動脈疾患死、心突然死)	(8.0-20.7%) vs 5.0% (4.0-6.0%)	つ、長期間の有益な効果を持っていた。		
内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
飽和脂肪酸摂取と心血管疾患リスクの関連性評価(冠動脈疾患、脳血管疾患、脳血管疾患、心血管疾患)	21の前向き cohort 研究を抽出(冠動脈疾患、脳血管疾患、心血管疾患に対する)	5-23年間 Follow up	前向き Cohort Meta-analysis	21の前向き cohort、5-23年間の follow up を実施できた、347,747名の被験者における、飽和脂肪酸摂取と心血管リスクを評価	全対象者のうち、11,006名が冠動脈疾患もしくは脳血管疾患を発症した。 飽和脂肪酸の摂取増加は、CHD, stroke, CVD 発症リスク増加との関連性は見られなかった。 飽和脂肪酸摂取との関連性についての、quantile 値を求めた結果、冠動脈疾患 1.07 (95%CI] 0.96-1.19, p=0.22), 脳血管疾患 0.81 (95%CI] 0.62-1.05, p=0.11), 心血管疾患	○前向きコホート研究における meta-analysis を行った結果、食事性-飽和脂肪酸摂取量増加と CHD, CVD のリスク増加との関連性に対し、統計学的に有意性のあるエビデンスは得られなかった。 ○CVD 発症リスクは、飽和脂肪酸に換わる特定の栄養素によって影響を受けている可能性がある。	Siri-Tarino PW, et al, Am J Clin Nutr. 2010;91(3):535-46.

					1.00 (95%CI] 0.89-1.11, p= 0.95)であった。		
					年齢、性別、学歴は、この結果に影響を与えなかった。		
内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
炭水化物と脂質摂取に対する動脈硬化性疾患のリスク	27 trials a meta-anal ysis	-	1970-91年に報告された、27 trials から抽出して meta-anal ysis を実施した。	炭水化物 vs 脂肪酸の摂取量の違いによる動脈硬化リスクを評価	Carbohydrate を脂肪酸 (FA) に変換すると、すべての FA において HDL-C は上昇するが、不飽和脂肪酸ではその効果は減弱される。 Carbohydrate を fat に置換することにより、TG は低下する。 SFA を PUFA に置換することにより、HDL-C/LDL-C 比は上昇する。	○摂取総脂肪量を減らして、Carb を増やさなくても、SFA を不飽和脂肪酸に置換することで、CHD に好ましい血清脂質 profile が得られる可能性がある。	Mensink RP, et al, Arterioscler Thromb. 1992; 12(8):911-9.
内容	対象	観 察 期	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌

		間					
Glucemic index(GI)食, Glycemic Load (GL)食と慢性疾患罹患との関連性について評価	37の 前向き cohort 研究を抽出	4-20年 間 follow up	前向き cohort Meta-analysis	37の 前向き cohort、40,129名について GI食, GL食と慢性疾患罹患率について評価を実施 *end point 慢性疾患罹患	Highest vs Lowest 分位 : Lowest GI食/GL食では、有意に2型糖尿病のリスクが増加した。 GI RR 1.40 (95%CI 1.23-1.59) GL RR 1.27 (1.12-1.45) Lowest GI食/GL食では、有意にCHDのリスクが増加した。GI RR 1.25 (95%CI 1.00-1.56)	○Low GI/ Low GL食は、特定の慢性疾患のリスクを減少させる独立因子であった。 ○全粒穀類、高食物繊維食は、糖尿病と心疾患を予防する可能性がある。	Barclay AW, et al, Am J Clin Nutr. 2008;87(3):627-37.
内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
GI, GL食による冠危険因子の影響を評価	5つの RCTから抽出 2012年12月までの GI, GLに	-	RCT Meta-analysis	GI, GL食への介入とCVDリスクについて評価 (血糖値代謝、脂質、炎症について評価)	GI/GL食により ①糖代謝: fasting insulin は有意な変化を認めていない。HbA1c, OGTTは施行していない。 Fasting C-peptide,	○異なる条件でのGI, GL食による5つのtrialでは、CVDリスク(脂質関連項目)に関しては意見の一致を見ない。	Kristo AS, et al, Nutrients. 2013; 5(4):1071-80.

	関わる 10 論文				GLP-1, GIP は影響されない。 ② 脂質 : LDL-C, HDL-C の結果は一致せず。TG には影響なし。		
内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
MUFA と CVD リスクへの影響	16 の RCT から抽出 1966 年から 2012 年までの MUFA と CVD に関わる論文	-	RCT Meta-analysis	MUFA の摂取により、体重、血清脂質、耐糖能、CVD について評価した、16 の RCT について評価	MUFA 摂取により、HDL-C 上昇と TG 低下を認めた。 MUFA 摂取において、TC, LDL-C の変化について意見は一致しない。 MUFA 摂取により、血圧 (SBP, DBP) 低下を認めた。 1 meta-analysis (症例数最多) で CHD イベントが増加している。その一方、抑制している	○MUFA rich 食と臨床での長期介入とその効果の検討が必要である。 ○CVD 治療において MUFA を推奨すべき関係は見られない	Schwingshackl L, et al, Nutrients. 2012;4(12):1989-2007.

内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
					meta-analysis もあるが、そのほとんどは、症例数が少ない。		
Dietary factors (食事性因子) と CHD リスクについて	前向き cohort, RCT から抽出 1950 年から 2007 年までの食事性因子と CHD リスクに関する論文	前向き cohort 平均 11 年 RCT 平均 3.7 年	前向き cohort RCT Meta-analysis * 223 の prospective cohort study 66 の RCT 305 の Other study	前向き cohort; 29,209 名, 平均観察期間 11y, mean age 53y, women 41% RCT; 7204 名, 平均観察期間 3.7y, mean age 58y, women 36% 食事内容と CHD リスクについて評価	Strong evidence Protective factors : 野菜摂取、ナッツ摂取、地中海食摂取、MUFA 摂取 Harmful factors : トランス脂肪酸摂取、高 GI, GL 食摂取	○食事性因子と食事パターンのみで CHD リスクとの関連性を見るには限界がある。 ○今後、栄養素と食品構成を含んだ、cohort 研究、RCT の評価が望まれる。	Mente A, et al, Arch Intern Med. 2009;169(7):659-69.

内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
食事性脂肪酸と炭水化物比が血清脂質に及ぼす影響	60 の RCT から抽出 1970 年から 1998 年までの、食事性脂肪酸、炭水化物比と血清脂質に関わる論文	—	RCT Meta-analysis	60 の RCT より、食事性脂肪酸、炭水化物の比と血清脂質の内容について評価	TC/HDL-C は SFA を炭水化物に置換しても変わらないが、シス型不飽和脂肪酸に置換すれば低下する。 ラウリン酸は HDL-C を増やして TC を増やす。 ミリスチン酸とパルミチン酸ではほとんど変化なく、ステアリン酸では TC/HDL-C をわずかに減らす。 TG は脂肪を炭水化物に置換すると増加する。	○トランス脂肪酸と飽和脂肪酸をシス型不飽和脂肪酸に置換することは冠疾患リスクを減らす。 ○炭水化物やラウリン酸は不確定である。	Mensink RP, et al, Am J Clin Nutr. 2003;77(5):1146-55.
内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
ナッツ摂取量と血	25 の RCT から抽出	—	RCT Meta-analysis	25 の RCT より、583 名の男女 (健常	ナッツ摂取量 平均 67 g/day より、平均概算値	○ナッツの消費量は量依存性に、血清脂質レベ	Sabate J, et al, Arch Intern Med.

清脂質レベルの変化について評価	1992年1月から2004年12月までの、ナッツ摂取量と血清脂質レベルに関する論文		ysis	者、脂質異常症)、かつ非薬物服用者を抽出。 ナッツの摂取量と潜在的な血清脂質への相互作用について評価。	として、 血清総コレステロールは -10.9 mg/dL (5.1%減)を認めた。 LDL コレステロールは、-10.2 mg/dL (7.4%減)を認めた。 LDL-C/HDL-C 比は、-0.22 (8.3%減)を認めた。 総コレステロール/HDL-C 比は、-0.24 (5.6%減)を認めた。 TG レベルが 150 mg/dL を越えている場合の、血清 TG は、-20.6 mg/dL (10.2%減)を認めた。	ルを改善した。 ○特に高 LDL-C, もしくは低 BMI の被験者に対してより効果を示した。	2010:170(9):821-7.
内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌

<p>魚油 (EPA+DHA) の摂取量と心血管疾患死亡率</p>	<p>Medline, government reports, published reports などの論文、報告書から抽出</p> <p>2006年4月までの魚油の摂取量と心血管疾患死亡率に関する報告</p>	<p>—</p>	<p>RCT cohort Meta-analysis</p>	<p>魚、魚油摂取量と冠動脈疾患リスクについて評価</p>	<p>魚 1-2 サービング/week 摂取で心血管疾患死が 36% (95%CI] 20-50%, P<0.001) , 総死亡率が 17% (95%CI] 0-32%, P=0.046) 低下した。</p> <p>250 mg/day EPA and DHA の摂取で冠動脈疾患の初期予防ができた。</p> <p>500 mg/day 以上の EPA and DHA の摂取では、冠動脈疾患の死亡率は、250-500 mg/day よりも顕著に見られなかった。</p> <p>魚介類 ≥5 サービングの摂取は、メチル水銀蓄積のリスクから妊婦は控えた方がよい。</p>	<p>○魚、魚油の摂取は有意に心冠動脈疾患の死亡率を減少させたが、魚 1-2 サービング/week, EPA and DHA 250-500 mg/day が望ましい</p>	<p>Mozaffarian D, et al, JAMA. 2006 ; 296(15):1885-99.</p>
<p>内容</p>	<p>対象</p>	<p>観察期間</p>	<p>デザイン</p>	<p>介入</p>	<p>結果</p>	<p>結論</p>	<p>著者と掲載誌</p>

魚油（薬物として）が糖尿病患者の血糖コントロールに与える影響	26 の trials から抽出 1995 年までに、報告された、魚油（薬物）と糖尿病患者（境界型を含む）に関する報告	—	1995 年までに報告された、26 trials から抽出し、meta-analysis を実施した。	糖尿病患者と魚油（薬物）の摂取量ならびに、 ω -3 脂肪酸摂取と冠動脈疾患に関連する血清中マーカー（糖・脂質関連）について評価 ①EPA/DHA 群 0.69-5.4g/0.20-3.00g/d ②placebo 群 olive oil, safflower oil, or not present	すべての trial において TG は-0.60 mmol/L (95%CI, -0.84 to -0.33, $p < 0.01$) 低下、 LDL-C は 0.18mmol/L (95%CI, 0.04-0.32, $P=0.01$) 上昇を認めた。 HbA1c に変化はなかった。 Fasting blood glucose は NIDDM で 0.43 mmol/L (95%CI, 0.00-0.87, $p=0.06$) 増加、IDDM で -1.86 mmol/L (95%CI, -3.1, -0.61, $p < 0.05$) 低下を認めた。	○Fish oil は糖尿病患者において糖代謝を悪化させず、TG を約 30% 低下させる	Friedberg GE, et al, Diabetes Care. 1998;21(4):494-500.
内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
n-3PUFA（薬物、	21 の trials から抽出	—	2003 年 4 月までに	21 trials より冠動脈疾患と魚油摂取	21 の論文において Fish oil は、	○Fish oil は血清 TG を低下させる。	Balk EM, et al, Atherosclerosis.

<p>Suppliment)が、血清脂質を含むserum markerに与える影響</p>	<p>ら抽出 2003年4月までに報告された、ω-3脂肪酸摂取量と冠動脈疾患に関する報告</p>		<p>報告された、21 trialsから抽出し、meta-analysisを実施した。</p>	<p>ならびに脂質関連マーカーについて評価 正常者、高脂血症患者、を合わせて0.1~5.4 g/d</p>	<p>TGを-27mg/dl (95%CI, -33, -20)を低下させた。 HDL-Cを、+1.6 mg/dl (95%CI, +0.8, +2.3)増加させた。 LDL-Cを、+6 mg/dl (95%CI, +3, +8)増加させたが、TCには影響がなかった。 Fish oil 量が多いほど、また、投与前の血清TG値が高いほどTG低下率は高かった。 5つの論文においてα-LA(ALA)は脂質糖代謝において意見が一致していない。</p>		<p>2006 ; 189(1):19-30.</p>
<p>内容</p>	<p>対象</p>	<p>観察期</p>	<p>デザイン</p>	<p>介入</p>	<p>結果</p>	<p>結論</p>	<p>著者と掲載誌</p>

		間					
アルコール摂取とCHD関連マーカーに与える影響	42 の trials から抽出 1965 年から 1998 年まで報告された、アルコールと CHD 関連マーカーに関する報告	—	1965 年から 1998 年まで報告された、42 trials から抽出し、meta-analysis を実施した。	アルコール摂取量と脂質関連マーカーについて評価 * 一次予防患者 100g までの摂取について * 種類：エタノール、ビール、ワイン、spirits	30 g/d のエタノール摂取は、 HDL-C 上昇 (3.99mg/dl, 95%CI:3.25-4.73), apoA1 上昇 (8.82mg/dl, 7.79-9.86) を示した。 TG 上昇 (5.69mg/L, 2.49-8.89) を示した。 fibrinogen 低下 (-0.20g/L, -0.29- -0.11) を認めた。 これらの結果から CHD の 24.7%低下が期待できる結果を得た。 * アルコール摂取は血清脂質と線溶系因子を通じて CHD を低下させる効果があることが示唆	○アルコール摂取は TG 値、HDL-C を上昇させる	Rimm EB, et al, BMJ. 1999; 319 (7224) : 1523-8

内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
アルコール摂取量とCHD関連マーカーに与える影響	63 の trials から抽出 Medline 1950 から 2009 年、 Embase 1980 から 2009 年ま でに、報告 された、ア ルコール と CHD 関 連マーカーに関する報告	—	Medline 1950 から 2009 年、 Embase 1980 から 2009 年ま でに、報告 された、 63 trials から抽出 し、 meta-anal ysis を実 施した。	アルコール摂取量と脂質関連マーカーについて評価	Alcohol は、 HDL-C 上昇 (0.094mmol/L, 95%CI;0.064-0.123), apoA1 上昇(0.101g/L, 0.073-0.129)を示した。 adiponectin 上昇 (0.56mg/L, 0.39-0.72)。 fibrinogen 低下 (-0.20g/L, -0.29- -0.11)を認めた。 TGには、影響及ぼさなかつた。 これらの結果は cross over, 試験前後で変わ らず、飲料の種類に関係 なかった。	○中等度のアルコール摂取は、CHDに間接的な保護的効果を持つ可能性がある。	Brien SE, et al, BMJ. 2011;342:d636

(review)

内容	対 象	観 察 期 間	デ ザ イ ン	介 入	結 果	結 論	著者と掲載誌
肥満、特に内臓脂肪型肥満の蓄積は、心血管疾患の危険因子であり、適正体重の維持はその予防が期待できる。	-	-	-	-	-	-	Klein S, et al, 2004, Circulation, 110(18), 2952-2967.
果糖とブドウ糖は血清脂質と糖代謝に異なる様式で影響を及ぼす。	-	-	-	-	-	-	Schaefer E.J., et al, 2009, J Nutr. 139(6), 1257S-1262S.
砂糖の摂取は2型糖尿病の発症を増加させる。	-	-	-	-	-	-	Sonestedt E., et al, 2012, Food Nutr Res. 56, 19104.
果糖の過剰摂取はTG上昇、体重を増加させる。	-	-	-	-	-	-	Mayes PA, 1993, Am J Clin Nutr, 58(5 Suppl), 754S-765S.
果糖の過剰摂取はTG上昇、体重を増加させる。	-	-	-	-	-	-	Tappy L, et al, 2010, Nutrition. 26(11-12),

							1044-1049.
低 GI 食は高 GI 食と比べて TG を 15-25%TG 低下させる。	-	-	-	-	-	-	Pelkman CL. 2001, Curr Atheroscler Rep. 3(6), 456-461.
<p>ミリスチン酸が最も強力に TC, LDL-C, HDL-C を上げる。</p> <p>ステアリン酸はほぼ neutral。</p> <p>MUFA は neutral から軽度の低下作用。</p> <p>トランス脂肪酸は SFA と PUFA の中間。</p> <p>PUFA は最もコレステロール低下作用強い。</p> <p>TG に関しては言及せず。</p>	-	-	-	-	-	-	Kris-Etherton PM, et al, 1997, Am J Clin Nutr, 65(5 Suppl), 1628S-1644S.
SFA を PUFA もしくは SFA に置換した場合、TC, LDL-C, HDL-C が低下	-	-	-	-	-	-	Siri-Tarino PW, et al, 2010, Am J Clin Nutr. 91(3), 502-509.
<p>SFA を PUFA に置換することによる CHD リスクの軽減について評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 冠疾患(CHD)を SFA 総エネルギー比 5%の置換で ~10%減少させる。 ・TC/HDL-C は、炭水化物に比べて、ミリスチン酸、パルミチン酸では有意な影響なく、ステアリン酸では有意でない減少、ラウリン酸では有意な減少認めるが、炭素鎖長の影響のエビデンスは不十分である。 ・ SFA を PUFA に置換することにより 8 つの RCT の meta-analysis から RR 0.90 (95%CI 0.83, 0.97)、11 個の観察コホートからの pooled analysis から RR 0.87 (0.77-0.97) ・ 炭水化物の置換では有効でない。MUFA との置換では未確定。 	-	-	-	-	-	-	Micha R, et al, 2010, Lipids. 45(10), 893-905.

I. 概 論

高トリグリセライド血症の動脈硬化 惹起因子としてのエビデンス

藤岡由夫

Clinical science relating atherosclerotic diseases and hypertriglyceridemia

Yoshio Fujioka

Division of Clinical Nutrition, Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

Abstract

Recent epidemiologic studies and meta-analysis with triglyceride levels are revealing that hypertriglyceridemia is associated with coronary heart diseases independent of other coronary risk factors, although the direct effect of serum triglycerides to atherosclerotic lesion is still uncertain. Multiple genetic and environmental factors from familial hyperlipidemia to food and alcohol intake are implicated in elevating triglycerides. Especially, a number of investigators demonstrated a relationship between atherosclerotic diseases and postprandial hyperlipidemia, which may lead to nonfasting TG elevation. The purpose of this article is to review several clinical studies relating serum fasting and nonfasting triglyceride levels and coronary heart disease, and to discuss whether hypertriglyceridemia initiates atherosclerosis or plays a role as a biomarker for metabolic abnormalities.

Key words: triglyceride (TG), coronary heart disease, fasting TG, nonfasting TG, biomarker

はじめに

血清高トリグリセライド(TG)血症が動脈硬化性疾患, 特に冠動脈疾患(CHD)の危険因子かどうかについては長い間の議論があった。そして粥状動脈硬化病変においてコレステロールは蓄積しているものの, TG自体が見いだされることはなく, TGが血管に直接に何をしているのかという疑問は残ったままである。またアルコールや食後など多くの因子がTG値の変動に関与する。更にHDLコレステロール値などの関連から統計学的な独立性に疑問がもたれてきた。しかし多くの疫学研究の結果, TG高

値の意義が認識され, 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’のステートメントでは, ‘TGの上昇に伴い冠動脈疾患の発症率が上昇する’¹⁾と記されている。

本稿では, 動脈硬化惹起因子としての高TG血症に関する最近の報告を紹介し, 実地医療の現場でTG値とどのように向き合うかを解説する。

1. 従来の疫学調査とTGの問題点

従来, 血清総コレステロール値やLDLコレステロール値, そしてHDLコレステロール値の重要性を示す多くの疫学調査や臨床研究が報告されてきた。そしてスタチンによる無作為化

大規模臨床試験によってLDLコレステロール値低下作用のCHDおよび虚血性脳卒中の発症予防効果や予後改善効果が確立してきた。

それに比べ、TG値の意義については意見の一致をみてこなかった²⁻⁴⁾。空腹時(fasting)および非空腹時(nonfasting)TG値ともに非常に偏った分布を示し、食事内容やアルコール摂取により変動しやすいこと、原発性だけでなく糖尿病やメタボリックシンドロームなど続発性高TG血症例も頻度が高く、つまり高TG血症を呈する病態がheterogeneousであることが理由として考えられる。更に高TG血症例では低HDLコレステロール血症を伴うことが多い。また総コレステロールには、TGに富むリポタンパク[TG-rich lipoproteins(TRL), カイロミクロンやVLDLおよびそれらのレムナント]の粒子中のコレステロールを含んでいる。このような測定値とTG値とがお互いに干渉し多変量解析で有意差が出にくいことが指摘されてきた^{2,4)}。実際にHDLコレステロール値を含んだ危険因子で補正すると有意差がなくなることが数多くみられ³⁾、最近の報告でもFramingham CHD risk scoreを組み入れた多変量モデルではTGの有意性がなくなっている⁵⁾。

また女性の方が相対的に高い危険度をもつとされてきたが⁴⁾、男性の場合、アルコール摂取が、そのTG値上昇のために交絡因子として介入してしまっている可能性が指摘されている⁶⁾。

2. Fasting TG値と nonfasting TG値の違い

大規模な疫学調査という特徴柄、食後の採血を含めた随時採血によるTG値を利用した報告が出るようになった。日本人における調査は本特集の別稿を参照していただきたいが、Isoらが11,068人(40-69歳、男性4,452人、女性6,616人)を15.5年間追跡した調査を報告している⁷⁾。236例のCHD(心筋梗塞133例、狭心症68例、突然死44例)を認め、男女とも随時TG値の上昇とともにCHDの発症が増加していた。他の危険因子と食後時間で補正した多変量解析によって、TG 1mmol/L増加による相対危険度は、

男性1.29[95% confidence interval(CI), 以下同様: 1.09-1.53, $p=0.004$]、女性1.42(1.15-1.75, $p=0.001$)であり、更に総コレステロール値が高くなくても有意差は同様で、HDLコレステロール値による補正を追加してもTGはCHD発症の独立した予知因子であった⁷⁾。

更にこれまでの多くの報告が蓄積されて大規模調査のメタ解析が報告されてきた。日本人のデータを含む26の前向き研究を解析したAsia Pacific Cohort Studies Collaboration⁸⁾では、796,671人・年(96,224例)のうち、CHD 670例、脳卒中 667例が発症、他の危険因子で補正後に5分位でみたTG最高群は最低群に比べてCHD死亡が70%(47-96)増加、致死性および非致死性CHDが80%(49-119)増加、致死性および非致死性脳卒中が50%(29-76)増加し、民族別や年齢別、性別でも同様であった(図1)。

Sarwarらは、ReykjavikコホートとEpic-Norfolkコホートの結果およびこれらを含む29の研究のメタ解析を報告している⁹⁾。変動の大きいTG値を開始時期だけで評価するにはバイアス(regression dilution bias)が生じるという懸念から、Reykjavikコホートで4年おいて再検した値、Epic-Norfolkコホートでは12年後の値を用いて個人変動の相関係数を確認しているが、血圧や総コレステロール値のそれと同等(それぞれ0.64, 0.63)であった。そして対数変換後TG値の3分位でみたTG最高群は最低群に比べて、Reykjavikコホートでハザード比(HR)1.76(1.39-2.21)、Epic-NorfolkコホートでHR 1.57(1.10-2.24)、更に欧米の29の研究を合わせたメタ解析(262,525人におけるCHD 10,158例)でHR 1.72(1.56-1.90)であり、TG値は男女差なく独立した危険因子であった⁹⁾。

Women's Health Studyのうち、fasting TG値と nonfasting TG値を比較解析した報告では¹⁰⁾、26,509人の前向き調査で、平均11.4年の追跡で1,001例(3.46/1,000人・年)のCHD(非致死性心筋梗塞276例、虚血性脳卒中265例、冠動脈血行再建628例、心血管死163例)を認めている。TG値の中央値はfastingで115mg/dL(20,118例)、nonfastingで133mg/dL(6,391例)であっ

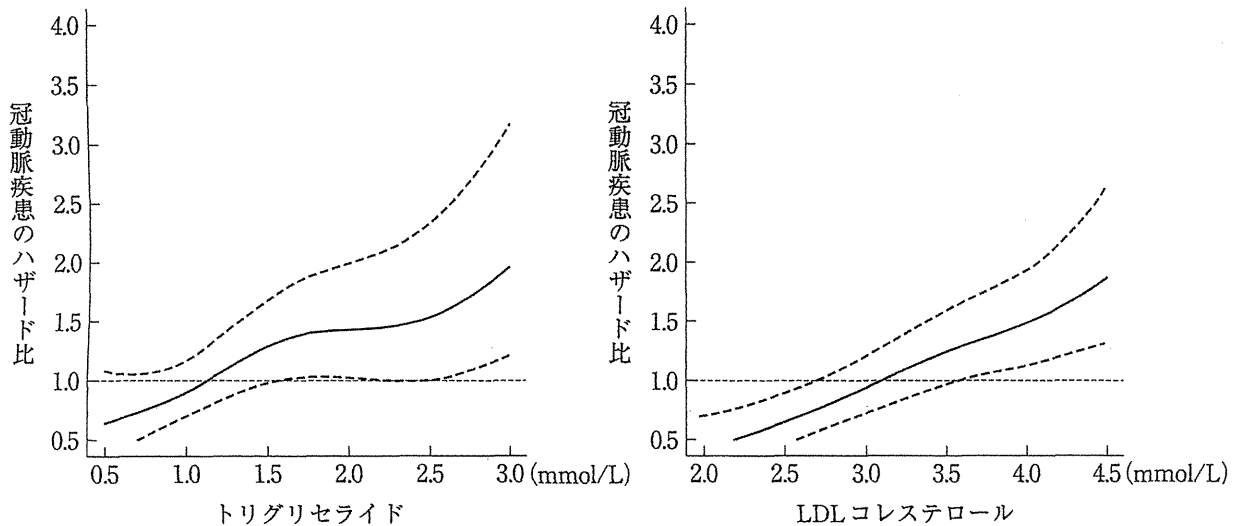


図3 トリグリセライド値とLDLコレステロール値からみた冠動脈疾患のハザード比および95% confidence interval 曲線(文献¹⁴⁾より改変)

抵抗性と強く関連している。こうしたことから、TGのCHD危険因子としての独立性にこだわるよりも、バイオマーカーとしてとらえるべきとも考えられる¹⁷⁾。健康診断を受けた日本の会社員男性294人を対象に、5年間で75gOGTTで診断した正常型から境界型および糖尿病型の糖代謝障害に進展した症例の多変量解析で、年齢38歳以上、fasting TG値200mg/dL以上、空腹時血糖100mg/dL以上、血圧140/90mmHg以上が有意な因子であった¹⁸⁾。Tiroshらは健常男性13,953人の空腹時TG(1回目)と5年後の空腹時TG(2回目)の変化から、TG(1回目)が高いほど、また空腹時TG(2回目)の増加が多いほど、CHD発症のHRが大きかったと報告して

いる¹⁹⁾。彼らは同様な手法で糖尿病発症のリスクも上昇することも報告し、TGを‘sensitive lifestyle biomarker’と提唱している²⁰⁾。

おわりに

高TG血症の病態は多彩であり、実際の臨床で高TG血症に直面したときは、遺伝的因子(家族性高脂血症、リポタンパクリパーゼ欠損症ヘテロ接合体、アポタンパクE異常など)や後天的因子(アルコール、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性など)、更にまだ明らかにされていない因子も含めて、その背景を考慮しながら診断と治療に臨むことが必要である。

■ 文 献

- 1) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版，p33-36，杏林舎，2012。
- 2) NIH Consensus conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. JAMA 269: 505-510, 1993.
- 3) Criqui MH, et al: Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 328: 1220-1225, 1993.
- 4) Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 3: 213-219, 1996.
- 5) Lindman AS, et al: Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Countries Study. Eur J Epidemiol 25: 789-798, 2010.
- 6) Nordestgaard BG, et al: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA 298: 299-308, 2007.