

2. 論文要約: 血圧と総コレステロールの脳心血管疾患の病型別死リスクに対する複合効果

Michihiro Satoh, Takayoshi Ohkubo, Kei Asayama, Yoshitaka Murakami, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa, Hiroyasu Iso, Akira Okayama, Katsuyuki Miura, Yutaka Imai, Hirotsugu Ueshima, Tomonori Okamura (the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan [EPOCH-JAPAN] Research Group) *Hypertension*. 2015;65:517-524.

【目的】

血圧および総コレステロールの複合効果と冠動脈疾患死リスクの関連が、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)¹ や欧米諸国²⁻⁴ において示されているが、アジア人種のみを対象とした結果は明確に示されていない。日本では吹田コホートで検討されているが、限られた対象者数とイベント数のため結論に至っていない。⁵ 本研究では、コホートを統合したメタ解析によって、日本人における血圧および総コレステロールの複合効果と病型別脳心血管死の長期リスクとの関連を検討した。

【方法】

対象者

統合データベース「EPOCH-JAPAN」に含まれる 12 コホート (対象者 101,250 名)のうち、脳心血管疾患既往歴に関する情報のない 1 コホート (1,682 名) を除外した 11 コホート (99,488 名) を対象とした。このうち、40 歳未満または 90 歳を超える 10,741 名、血圧、総コレステロール、または補正項目に欠損のあった 8,647 名、および脳心血管疾患既往歴のある 6,184 名を除外し、73,916 名 (男性 41.1%、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(国際疾病分類第 9 / 10 版コード)を、冠動脈疾患死(410-414 / I20-I25)、脳梗塞死(433 or 434 or 437.8 / I63 or I69.3)、脳実質内出血死(431-432 / I61 or I69.1)、および総脳心血管死(390-459 / I00-I99)の 4 種類と定義した。血圧カテゴリを収縮期血圧によって < 120、120-139、140-159、および ≥ 160 mmHg の 4 レベルに分類した。さらに、総コレステロールカテゴリを < 180、180-199、200-219、および ≥ 220 mg/dL と定義し、各カテゴリを用いて対象者を計 16 カテゴリに分類した。

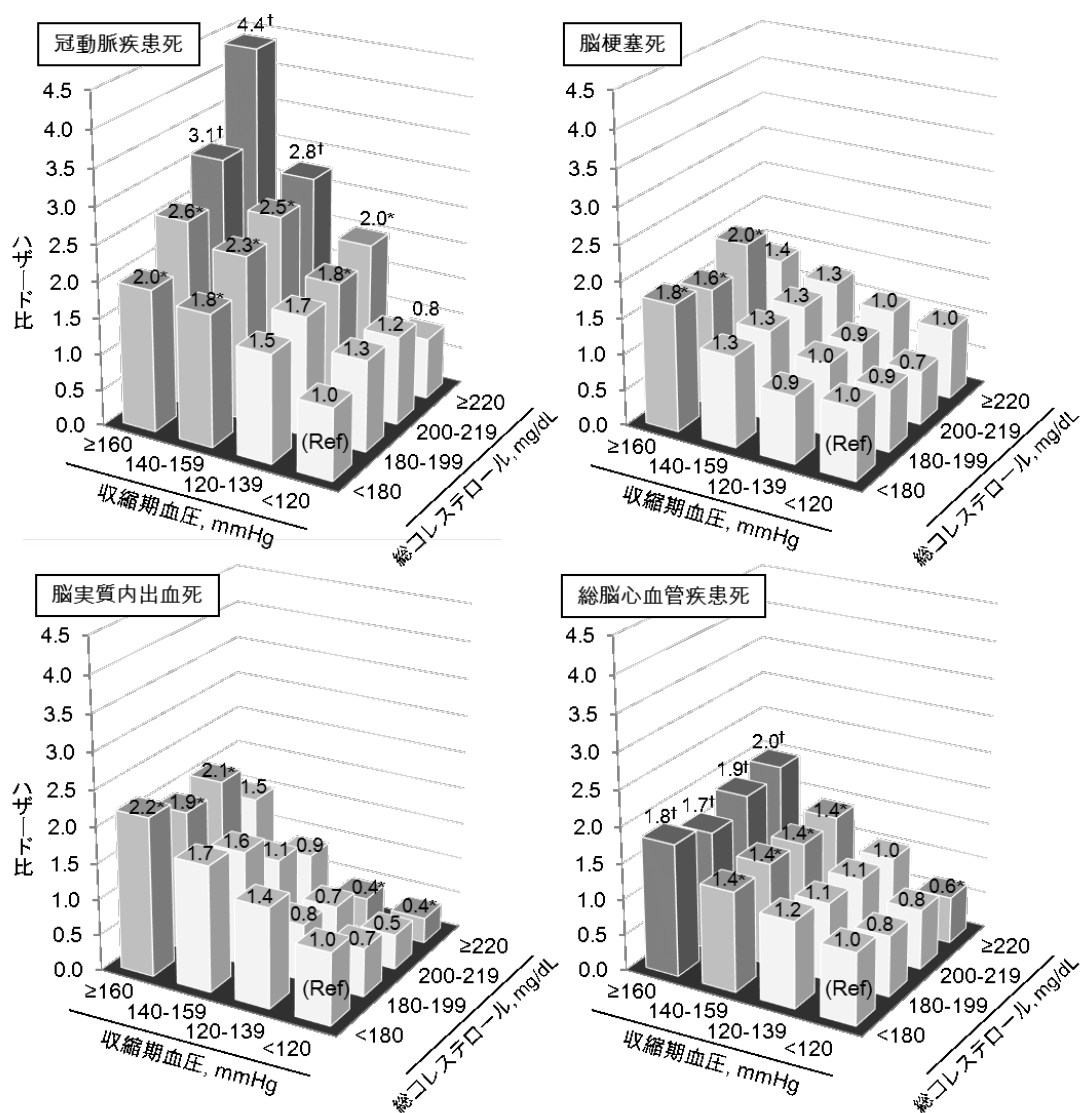
統計解析

血圧および総コレステロールと各種脳心血管疾患死との関連を年齢、性別、body mass Index、過去喫煙、現在喫煙、過去飲酒、および現在飲酒を調整した 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．解析には SAS Ver 9.3 (SAS institute)を用いた．

【結果】

平均 15.0 年の追跡で，冠動脈疾患死 770 例，脳梗塞死 724 例，および脳実質内出血死 345 例，および総脳心血管死が 3696 例観察された．収縮期血圧 < 120 mmHg かつ総コレステロール < 180 mg/dL の群を基準としたとき，収縮期血圧 160 mmHg かつ総コレステロール 220 mg/dL の群で冠動脈疾患死ハザード比（95%信頼区間）は，4.39（2.68-7.18）と最大であった（**図**）．収縮期血圧高値は脳梗塞死および脳実質内出血死リスクと正に，総コレステロールは脳実質内出血死リスクと負に関連していた（**図**）．



図．収縮期血圧 < 120 mmHg 総コレステロール値 < 180 mg/dL を基準としたハザード比を示す．* $P < 0.05$ ，† $P < 0.0001$ ．

収縮期血圧 1 標準偏差 (=20 mmHg) 上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間) は, 総コレステロール < 180 mg/dL 群, 180-199 mg/dL 群, 200-219 mg/dL 群, および 200 mg/dL 群でそれぞれ 1.24 (1.09-1.42), 1.26 (1.09-1.46), 1.36 (1.17-1.58), および 1.52 (1.36-1.71) と, 総コレステロール高値の群でより高値を示した (交互作用 $P=0.04$). 総コレステロール 1 標準偏差 (=37.0 mg/dL) 上昇毎の冠動脈疾患死ハザード比 (95%信頼区間) は, 収縮期血圧 < 120 mmHg 群, 120-139 mmHg 群, 140-159 mmHg 群, および 160 mmHg 群でそれぞれ 0.94 (0.71-1.23), 1.19 (1.05-1.35), 1.13 (1.00-1.29), および 1.50 (1.33-1.69) と, 収縮期血圧高値の群でより高値を示した (交互作用 $P=0.0006$). 同様の交互作用が, 総脳心血管死についても認められた (交互作用 $P=0.008$). 一方, 脳梗塞死および脳実質内出血死に対する血圧と総コレステロールの有意な交互作用は認められなかった (交互作用 $P=0.09$).

【考察】

本研究は, 日本人における血圧高値と総コレステロール高値が複合的に冠動脈疾患死リスクを上昇させる可能性を, 大規模な対象を基に示した初めての研究である. 脳卒中死については, 血圧高値と脳梗塞および脳実質内出血死リスクとの関連が認められた一方, 総コレステロール低値と脳実質内出血死リスクの関連が認められた.

米国の 19,189 名³ や仏国の 193,810 名² を対象に, 血圧高値と総コレステロール高値が冠動脈疾患死リスクを高めることが報告されている. 一方 APCSC における検討では, 総コレステロール低値群で血圧と冠動脈疾患リスクの明瞭な関連が認められている.¹ 血圧以外のメタボリック危険因子と脳心血管疾患の関連は, 日本人と欧米人との間で異なることが示されており, 本研究と APCSC¹ の結果の相違には特に人種差 (日本人 vs. アジア-オセアニア広域の人種) が影響していることが考えられる.

血圧高値と脳梗塞死リスクが関連した一方, 総コレステロールとの有意な関連は認められなかった. 脳梗塞病型別にみると, 日本人では総コレステロール高値がリスクとはならない心原性脳塞栓症の割合が多いことが示されている.⁶ 総コレステロール高値と強く関連するアテローム性脳梗塞がアウトカムの場合は, 結果が異なる可能性がある.

日本の各コホートや 19 コホートを含むメタ解析の結果⁷ と同様に, 本研究においても総コレステロールと脳実質内出血死リスクとの間に負の関連が認められた. この関連は, 特に死亡をアウトカムとしたコホートで示されていることより, 交絡因子として経済状態や全身状態の悪化, または低栄養状態などが影響している可能性が考えられている.⁸ したがって, 栄養状態などの詳細な因子を考慮したうえで, 脳実質内出血の発症をアウトカムとした検討が今後必要と考えられる.

【結論】

日本人において, 血圧高値と総コレステロール高値が複合的に冠動脈疾患死リスクを

増大することが示唆された。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。また、血圧高値が脳梗塞および脳実質内出血死リスクと関連することが確認された一方、総コレステロールと脳実質内出血死リスクとの間に負の関連が認められた。

【参考文献】

1. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112:3384-3390.
2. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, *et al*. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J*. 2002;23:528-535.
3. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, *et al*. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med*. 1998;158:2007-2014.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:56-64.
5. Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, *et al*. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *Am J Hypertens*. 2014;27:1362-1369.
6. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, *et al*. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40:382-388.
7. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, *et al*. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.
8. Okamura T. Low blood cholesterol and intraparenchymal hemorrhage in cohort studies. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:312-314.