

「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」

Non-HDL コレステロールの臨床的意義に関するメタアナリシス

分担研究者 岡村智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
木山昌彦 大阪がん循環器病予防センター
宮本恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部 / 予防医学疫学情報部
藤吉 朗 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門

研究協力者 杉山大典 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
村木 功 大阪がん循環器病予防センター
竹上未紗 国立循環器病研究センター 予防医学疫学情報部
伊藤隆洋 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学
丹野高三 岩手医科大学 衛生学公衆衛生学
田中文隆 (岩手医科大学医学部内科学講座 心血管・腎・内分泌内科分野)
岩手県北地域コホート研究グループ *
(* 章末にリストを記載)

研究要旨: LDL コレステロール(LDLC)と Non-HDL コレステロール(Non-HDLC)の脳・心血管疾患に対する発症・死亡イベントに対する予測能について、国内4か所の地域住民のコホート研究の結果から、メタアナリシスの手法を用いて比較検討した。対象としたのは、NIPPON DATA90、吹田コホート、CIRCS(Circulatory Risk in the Communities)、岩手県北コホートの4コホートであり、エンドポイントは心筋梗塞、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞、全循環器疾患の発症または死亡とした。解析対象者数は41,662名(男性15,372名 / 女性26,290名)、追跡期間は6年(岩手)～18年(NIPPON DATA90)である。除外基準は、40歳未満もしくは75歳以上、脳・心血管疾患の既往、脂質低下薬の服用、欠損値のある者、トリグリセライド400mg/dl以上、である。相対リスクの推計はCoxの比例ハザードモデルで行い、性別(男女計のみ)、年齢、HDLコレステロール、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、BMIを調整変数として用いた。個々のコホートから得られた多変量調整ハザード比をDerSimonian-Liard法で統合した。異質性の検討はCochrane Q検定及びI²値にて行い、Cochrane Q検定の結果がp<0.05もしくはI²値が40%を超える場合、異質性を無視できないとした。男性においては39mg/dl増加に対するリスク、JAS基準に基づくリスク、ATP III基準に基づくリスク、いずれの場合もLDL、Non-HDLともにエンドポイントと有意な関連を示し、異質性も確認されなかった。女性においてはエンドポイントとの有意な関連が明瞭ではなかった。男女計では、イベント数の多い男性と同様となったが、39mg/dl増加に対するリスクでは男女差による顕著な異質性が見られた。LDLCとNon-HDLCの心筋梗塞に対する相対リスクは、39mg/dl増加に対して約1.5、各学会基準のカットオフ値以上で約2.0であり、両者で差を認めなかった。

A. 研究目的

『動脈硬化性疾患ガイドライン2012年版』
では^[1]、Non-HDL コレステロール(Non-HDLC)

をLDLCの管理目標達成後の二次目標としている。また食後採血の場合やTG高値の場合には、LDLCではなくNon-HDLCによるリスク評価を推奨している。血清総コレステロールとHDLCは、食事の影響を比較的受けにくく、また、日本の臨床検査室における測定精度も高く、LDLCに比べて運用性・妥当性の高い検査項目と考えられる。さらにNon-HDLCはレムナトリポ蛋白に代表される動脈硬化惹起性リポ蛋白を全て含む指標となるため、健診などプリマリアケア時のスクリーニング指標としてLDLCに代わりNon-HDLCを用いることも一考の余地がある。特に条件を選ばず使いやすい指標として登場したLDLCの直接測定法の精度が不十分であるとの指摘がなされた現状においては^[2]、Non-HDLCの重要性はますます高まっている。しかしNon-HDLCとLDLCの発症予測能について国内で比較した研究は少ない。

そこで国内の4つの研究:吹田コホート、NIPPON DATA90、岩手県北コホート、CIRCS (Circulatory Risk in the Communities)の結果から、LDLコレステロール(LDLC)とNon-HDLコレステロール(Non-HDL)の循環器イベントに対する発症予測能をメタアナリシスの手法を用いて比較検討することとした。

なお、今回協力を要請した4つのコホートはすべて日本の代表的なコホートとして、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版で紹介されている。

B. 研究方法

本研究のエンドポイントは心筋梗塞、冠動脈疾患(少なくとも心筋梗塞を含む)、脳卒中(=脳梗塞+脳出血+くも膜下出血+分類不能)、脳梗塞、全循環器疾患(少なくとも脳卒中と心筋梗塞を含む)の死亡(NIPPON

DATA90)または発症(その他の3コホート)とした。

LDLC、Non-HDLCについては、39mg/dl(1mmol/L)増加に対するエンドポイント増加の相対リスク 日本動脈硬化学会(JAS)のカットオフ基準(スクリーニング基準)に基づくエンドポイント増加の相対リスク(LDLC:140mg/dl未満に対する140mg/dl以上の相対リスク/Non-HDLC:170mg/dl未満に対する170mg/dl以上のエンドポイント増加の相対リスク) ATP-IIIのカットオフ基準に基づくエンドポイント増加の相対リスク(LDLC:160mg/dl未満に対する160mg/dl以上の相対リスク/Non-HDLC:190mg/dl未満に対する190mg/dl以上のエンドポイント増加の相対リスク)の3パターンについて検討した。また、参考として総コレステロール(TC)についても、JAS基準(カットオフ値220mg/dl)、ATP-III基準(カットオフ値240mg/dl)に基づく相対リスクを推定した。

各コホートにおける除外基準として、以下の条件を設定した。

ベースライン時点で40歳未満もしくは75歳以上の参加者(対象者を特定健診の年齢範囲に合わせるため)。

ベースライン時点で心血管疾患の既往のある参加者(一次予防のセッティングにするため)。

ベースライン時点で脂質降下薬を服用している参加者。

使用すべき変数に欠損値のある参加者。

トリグリセライド400mg/dl以上の参加者。

また、～の条件に空腹条件を加えた対象者に対する解析も同時に実施した。

個々のコホート研究での相対リスク(ハザード比)は男女計及び男女別にCox比例ハザードモデルを用いて推定し、性別(男女計の

み) 年齢、HDL コレステロール (HDLC)、高血圧の有無 (収縮期血圧 140mmHg or 拡張期血圧 90mmHg or 降圧薬服用)、糖尿病の有無 (随時血糖 200mg/dl or 空腹時血糖 126mg/dl or HbA1c 6.1% (JDS 値) or 血糖降下薬等の使用)、現在喫煙の有無、現在飲酒の有無、BMI を調整変数として用いた。また、サンプルサイズ的に可能であれば 65 歳未満と 65 歳以上の群に層別化して、同様の解析を行った。

上記の手法を用いて個々のコホートから得られた多変量調整ハザード比は、Random effect model である DerSimonian-Liand 法を用いて結果の統合を行い、異質性の検討は Cochrane Q 検定及び I² 値にて行い、Cochrane Q 検定の結果が p<0.05 もしくは I² 値が 40% を超える場合、異質性を無視できないと考えた。

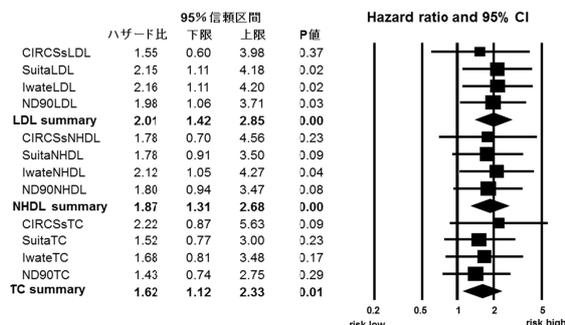
C. 研究結果

解析対象者の総数は 41,662 名 (男性 15,372 名 / 女性 26,290 名)、追跡期間は 6 年 (岩手) ~ 18 年 (NIPPON DATA90) であった。表 1 (1) ~ 1 (5) にエンドポイント別の対象者数及びイベント発生数をまとめた。

非空腹時条件におけるエンドポイント別の統合結果の要約を表 2 (1) ~ 2 (5) にまとめた。

その中から、心筋梗塞に対する JAS 基準を基にした男性の解析結果を示す (図 1)。

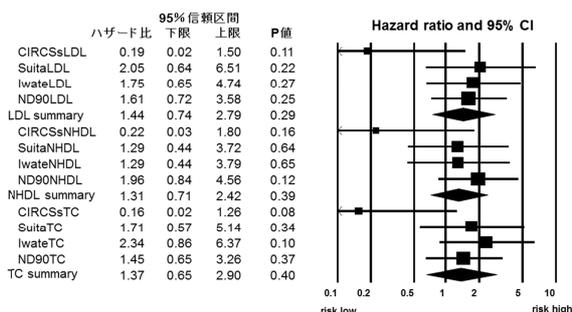
図 1. 心筋梗塞: JAS 基準 (男性・非空腹)



JAS 基準によるスクリーニング値を閾値とした解析では、LDLC、Non-HDLC、HDLC、TC の心筋梗塞に対する予測能は同程度であると考えられる。また、ATP-III 基準を用いた解析でも同様の結果であった。

次に心筋梗塞に対する JAS 基準を基にした女性の解析結果を示す (図 2)。

図 2. 心筋梗塞: JAS 基準 (女性・非空腹)



女性では、男性と異なり LDLC、Non-HDLC、TC のいずれも心筋梗塞と有意な関連が見られなかった。また、女性では男性と比べて研究間の異質性が高い傾向にあった。

一方、脳卒中および脳梗塞については、男女共に有意な関連は見られなかった (表 2 - (4)、(5) 参照)。

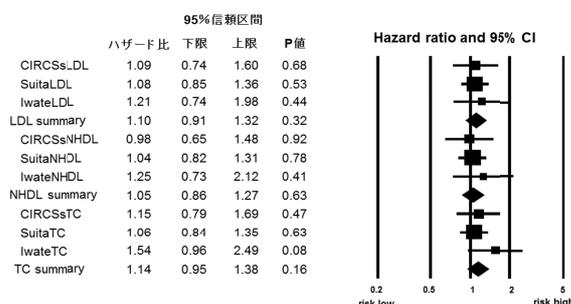
また、65 歳未満及び 65 歳以上に対する年齢階層別の検討では、個々の年齢層におけるイベント発生数が十分ではないために、安定した結果を得ることができなかった (表 2 (1) ~ 2 (5))。

空腹条件を加えた場合、NIPPON DATA90の対象者のほとんどが非空腹条件での採血であることに加えて、その他の3つのコホートでも解析対象者数が大幅に減ってしまうことになった(表3(1)~2(5))。

そのため、結果を統合した場合にほとんどの場合で有意差が消失することとなった(表4(1)~2(5))。

一例として、全循環器疾患に対するJAS基準を基にした結果を示す(図3)。

図3. 全循環器疾患:JAS基準(男女計・空腹)



また、空腹条件を加えた場合、イベント発生数がさらに少なくなるため、年齢階層別の検討は困難であった(表4(1)~2(5))。

D. 考察

本メタアナリシスの結果から、心筋梗塞の発症もしくは死亡に対するLDLとNon-HDLの予測能は、特に男性においてほぼ同等と考えられた。その一方、女性では各研究間の異質性が高く、いずれの脂質、いずれのカットオフポイントを用いても統合結果は心筋梗塞のリスク上昇に対して有意とはならなかった。これらの結果は国内の先行研究の結果とほぼ合致していた。また、異質性が高いものの男女計の統合結果では男性と同様の傾向となった。しかしながら、この傾向は女性のイベント数が少ないため男性の結果の影響を受けていると考えられる。日本人女性については、特にJAS基準やNCEP基準よりも高

いレベルの脂質上昇が心筋梗塞のリスクとなるかどうかについて、更なる検証が必要であると考えられた。

一方、脳梗塞を含む脳卒中との関連は、これも国内の先行コホート研究と同様、本研究においてもいずれの脂質とも有意な関連は見られなかった。先行研究から、脳梗塞の一病型あるアテローム血栓性脳梗塞と脂質異常症の関連が示唆されているが、個々の研究において脳梗塞の病型まで同定する事は困難であり、また我が国においてアテローム血栓性脳梗塞が脳梗塞に占める割合は25~30%程度といわれており、以上2つの理由から本研究で脳梗塞と脂質異常症の関連を評価する事は非常に難しいと推測された。

本研究では、Non-HDLのカットオフ値を、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版に従って、「LDL-C+30mg/dl」と設定したが、

海外において「LDL-C+30mg/dl」と設定している事が一般的であること

わが国でも臨床現場をベースにした検討においても「LDL-C+30mg/dl」が妥当であること^[3]

以上の2点が根拠となっている。しかしLDLCプラス30mg/dlとされているのは、Non-HDLがLDLCの管理目標値達成後の二次目標とされているためであり、対象者のTGが150mg/dl以上あることが前提となっている。そのためわが国の一般健診において同様のカットオフ値で良いのかどうかについては議論が必要である。

E. 結論

本研究の結果から、男性ではコレステロール 1 mmol/L (39mg/dl)の増加に対するリスク、JAS基準に基づくリスク、ATP III基準に基づくリスク、いずれの場合もLDLC、Non-HDLとも特に心筋梗塞の発症もしくは

は死亡と有意な関連を示し、異質性も確認されなかった。女性においてはそもそもエンドポイントとの有意な関連が明瞭ではなく、異質性も高かった。

男女計では、イベント数の多い男性と同様となったが、39mg/dl 増加に対するリスクでは男女差による顕著な異質性が見られた。

また、LDLC と Non-HDLC の心筋梗塞の発症もしくは死亡に対する相対リスクは、39mg/dl 増加に対して約 1.5、各学会基準のカットオフ値以上で約 2.0 であり、両者で差を認めず、ほぼ同等の予測能であることが示された。

<参考文献>

[1] 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 2012.

該当せず

* 岩手県北地域コホート研究グループ

田中文隆 (岩手医科大学医学部内科学講座 心血管・腎・内分泌内科分野)

丹野高三 (岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座)

小笠原邦昭 (岩手医科大学医学部脳神経外科学講座)

中村元行 (岩手医科大学医学部内科学講座 心血管・腎・内分泌 j 内科分野)

岡山 明 (生活習慣病予防研究センター)

[2] Miida T, et al. Atherosclerosis. 225:208-15. 2012.

[3] Shimano H, et al. J Atheroscler Thromb. 15:116-21, 2008.

G. 研究発表

1. 岡村智教. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症の管理: 最新の疫学知見と日米のガイドラインから. 東京都医師会雑誌 67(10): 1283-1290, 2014.

H. 知的所有権の取得状況

なし