

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

「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」

（H25-循環器等（生習）-一般-015）研究班 分担研究報告書

Non-HDL コレステロールの循環器疾患発症に対する予測 LDL コレステロールと総コレステロールとの比較 -吹田研究-

分担研究者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部

研究協力者 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

研究要旨：吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、都市部における日本人の循環器病疾患のリスクについての研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして追跡をしている。今回の解析ではこの集団を用いた。

都市部住民コホート研究のベースラインデータを用いて、LDL-C、non-HDL-C、TC それぞれについて、アウトカムを心筋梗塞、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞、全循環器疾患の発症とした Cox 回帰分析を行った。その際、性別、年齢、HDL-C、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、BMI を調整変数として用いた。同様の解析を男女別に実施した。冠動脈疾患については、男性では 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-C、Non-HDL-C ともに有意な関連を示した。女性では、関連がある傾向がみられたが、統計的な差はみられなかった。脳卒中は、男女とも LDL-C、Non-HDL-C と関連は見られなかった。

A. 研究目的

1) 吹田研究

吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、都市部における日本人の循環器病リスクの研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして追跡をしている。

対象者は隔年に国立循環器病研究センターで循環器健診を受診することになっており、対象者の同意のもと、さまざまな追加検査が実施されている。たとえば、糖負荷検査や頸部超音波検査、心臓超音波検査に加えて、運

動や栄養などの生活習慣についての質問紙調査も実施されている。

吹田研究のエンドポイントは、脳卒中および心筋梗塞の発症である。吹田研究では従来の循環器疾患（脳血管障害・心筋梗塞）の発症をエンドポイントとした追跡にくわえ、冠動脈バイパス術や血管形成術（バルーンやステント留置）も含めて虚血性心疾患としてエンドポイントの拡大を行っている。

発症調査は以下の方法で行っている。

毎年、脳血管障害・心筋梗塞発症状況調査票を送付して、脳血管障害・心筋梗塞の発症を把握する。調査票が未返送の場合、電話等で確認する。隔年の健診受診時に

発症の既往を聞き取る。人口動態統計(死因統計)から循環器疾患死亡を確認する。

～の内容を医師研究者が確認し、同意が得られた者を対象に入院時のカルテ調査を行って確定診断を得る。なおカルテ調査が不能または人口動態統計では循環器疾患死亡が確認できるが発症歴が確認できなかったものは「疑い」扱いとして分類している。

吹田研究での冠動脈疾患と脳卒中の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部では冠動脈疾患の比率が高くなっている可能性が考えられる。吹田市は大阪市に隣接した都市であり、商工業地域とベットタウンで構成され、人口密度は平方キロメートルあたり1万弱である。市区町村の区域内で人口密度が4,000人/km²以上の基本単位区が互いに隣接して人口が5,000人以上となる地区を人口密集地区とされるが、日本の人口の3分の2は人口密集地区に居住しており、都市部でのコホート研究としての吹田研究の意義は大きい。これまでに、吹田研究から血圧¹⁾、血糖²⁾、脂質³⁾などの古典的リスク要因についての報告がある。

2) 研究の背景

『動脈硬化性疾患ガイドライン 2012年版』では⁴⁾、LDL (Low-density lipoprotein) コレステロール (LDL-C) の管理目標達成後の二次目標として、総コレステロール (TC) から HDL (high-density lipoprotein) コレステロール (HDL-C) を減じた non-HDL コレステロール (Non-HDL-C) を LDL (Low-density lipoprotein) コレステロール (LDL-C) の管理目標達成後の二次目標

としている。また空腹時採血でない場合や中性脂肪 (TG) の値が高い場合は、Non-HDL-C によるリスク評価を推奨している。TC と HDL-C は、食事の影響を比較的受けにくく、一般住民や職域での健診では、LDL-C に比べて運用性の高い。しかしながら、Non-HDL-C と LDL-C の発症リスクの予測能について検討した研究は国内では少ない。

3) 目的

本研究の目的は、non-HDL-C が動脈硬化性疾患危険因子として健診等で、LDL-C の代わりとして活用可能かどうかを検討するために、LDL-C、non-HDL-C、TC と循環器イベントとの関連を比較検討することとした。

B. 研究方法

1) 対象者

吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして設定しており、今回の解析ではこの集団を用いた。本研究では、ベースライン調査 (1989 年 4 月から 1994 年 3 月) 参加者を対象とし、除外基準を下記とした。

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

ベースライン時点で心血管疾患の既往のある参加者

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。

2) LDL-C と Non-HDL-C

LDL-C の測定は homogeneous method による測定キット (デンカ生研、東京) を用いて日立 7180 自動分析器でおこなった。LDL-C はフリードワルド式により計算した。

LDL-C、Non-HDL-C 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 (LDL-C : 140mg/dl 未満に対する 140mg/dl 以上の相対リスク / Non-HDL-C : 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) National Cholesterol Education Program (NCEP) の Adult Treatment Panel (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 (LDL-C : 160mg/dl 未満に対する 160mg/dl 以上の相対リスク / Non-HDL-C : 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 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。

3) エンドポイント

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は含む) 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は含む) の発症 (死亡

を含む) とした。

4) 統計解析

Non-HDL-C、および LDL-C とエンドポイントとの関連は Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。その際、性別、年齢、HDL-C、高血圧の有無 (収縮期血圧 140mmHg or 拡張期血圧 90mmHg または降圧薬服用) 糖尿病の有無 (随時血糖 200mg/dl または空腹時血糖 126mg/dl または HbA1c 6.1% [JDS 値] または血糖降下薬等の使用) 現在喫煙の有無、現在飲酒の有無、BMI で調整した。

男女別、年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) に同様の解析を行った。

4) 倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

空腹条件 (食後 8 時間) を満たした対象者は、4,144 名 (男性 1,965 名) であった。空腹条件を満たさない参加者を含めた場合の解析対象者数は 4,424 名 (男性 2,089 名) であった。それぞれの解析対象者の特性を表 1-1 (空腹条件あり) 表 1-2 (空腹条件なし) に示す。

空腹条件を満たした対象における全循環器疾患、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞のそれぞれをエンドポイントとした Cox 比例ハザードモデルで推定したハザード比 (HR) と 95% 信頼区間 (95%CI) を表 2-1 ~ 2-5 に示す。

男性において LDL-C、Non-HDL-C、TC とも 39mg/dl (1mmol/L) 増加と冠動脈疾患、

統計的に有意な関連があった (LDL-C: HR=1.33, 95%CI: 1.05-1.68, Non-HDL-C: HR=1.27, 95%CI: 1.01-1.59, TC: HR=1.27, 95%CI: 1.01-1.59)。 Non-HDL-C は、ATP 基準において冠動脈疾患と有意な関連があった (HR=1.71, 95%CI: 1.05-2.78) が、JAS 基準では有意な関連はみられなかった。一方、心筋梗塞においては、39mg/dl (1mmol/L) 増加と統計的に有意な関連があったのは LDL-C のみであったが、JAS 基準で LDL-C (HR=2.13, 95%CI: 1.10-4.714) と ATP 基準で Non-HDL-C と有意な関連があった (HR=2.14, 95%CI: 1.04-4.42)。特に、40-64 歳の男性において、強い関連がみられた。

女性については、すべての疾患において、LDL-C、Non-HDL-C との有意な関連は見られなかったが、LDL-C、Non-HDL-C とともに ATP-

基準において冠動脈疾患と関連がある傾向があった (LDL-C: HR=1.76, 95%CI: 0.95-3.24, Non-HDL-C: HR=1.75, 95%CI: 0.93-3.29)。一方、TC は冠動脈疾患と有意な関連があった (HR=1.96, 95%CI: 1.07-3.60)。心筋梗塞をエンドポイントとした解析においても、同様の傾向がみられた (LDL-C: HR=2.59, 95%CI: 0.88-7.58, Non-HDL-C: HR=2.67, 95%CI: 0.88-8.11, TC: HR=3.82, 95%CI: 1.25-11.68)。

空腹条件を満たさない対象者を含めた同様の解析結果を表 3-1 ~ 3-5 に示す。空腹条件を満たした対象者のみの結果とほぼ同様の結果であった。

D. 考察

都市部住民において、性別、年齢階級別に LDL-C、non-HDL-C、TC と循環器疾患、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞と

の関連を検討した。

本解析の結果より、冠動脈疾患と心筋梗塞の発症において、LDL-C と Non-HDL-C の予測能は、特に男性においてほぼ同等であることが示された。その一方、女性においては、LDL-C、non-HDL-C と冠動脈疾患、心筋梗塞とも関連がある傾向はみられたが、統計的な差はみられなかった。一方、TC とは冠動脈疾患、心筋梗塞とも統計的な有意な関連がみられた。日本の都市部在住の女性については、冠動脈疾患、心疾患の予測において、TC が有用である可能性があるが、LDL-C、Non-HDL-C においては JAS 基準や NCEP 基準よりも高いカットオフ値を用いてこれらの疾患との関連を検討する必要がある。

脳卒中、脳梗塞については、LDL-C、non-HDL-C、TC とともに関連は見られなかった。吹田コホートの対象において、脳梗塞の発症した対象者が少ないことが原因とも考えられるが、脳梗塞以外の出血性のイベントは、脂質が低いほうがリスクが高いことが報告されており、関連がみられなくなった可能性もある。しかしながら、いずれも症例数の問題から検証することは難しく、より大きな集団での検討が望まれる。

LDL-C、non-HDL-C は吹田研究において、ともに日本都市住民の冠動脈疾患、心筋梗塞のリスクであることが示された。同じように心筋梗塞を予測できるのであれば、空腹時採血を必要としない TC と HDL-C の組み合わせで算出できる non-HDL-C のほうがより簡便な指標である。加えて、現行の内外の LDL-C のエビデンスはそのほとんどがフリードワルド式に基づいており、近年行われている LDL-C の直接測定値の工

ビデンスは少ない。このような状況において、non-HDL-Cは動脈硬化性疾患のリスク指標として有用である可能性が高い。

E. 結論

都市部住民コホート研究のベースラインデータからLDL-Cとnon-HDL-Cを比較した。冠動脈疾患については、男性では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-C、Non-HDL-Cともに有意な関連を示した。女性では、関連がある傾向が見られた。脳卒中は、男女ともLDL-C、Non-HDL-Cと関連は見られなかった。Non-HDL-Cは、冠動脈疾患の予測指標としてLDL-Cと遜色なく臨床上有用な指標であることが示された。

参考文献

- 1) Kokubo Y, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort The Suita Study. *Hypertension* 2008; 52: 652-9.
- 2) Kokubo Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2010; 33, 1238–1243.
- 3) Okamura T, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 290-4.
- 4) 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.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(論文公表)

- 1) Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *American journal of hypertension*. 2014;27(5):710-9.
- 2) Kosaka T, Kokubo Y, Ono T, Sekine S, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Watanabe M, Amano A, Maeda Y, Miyamoto Y. Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: the Suita study. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):123-8.
- 3) Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(5):497-503.
- 4) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(8):784-98.
- 5) Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K,

- Watanabe M, Tanigawa T, Miyamoto Y. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: the Suita study. International journal of cardiology. 2014;173(2):334-5.
- 6) Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. American journal of hypertension. 2014;27(11):1362-9.
- 7) Maruyama K, Kokubo Y, Yamanaka T, Watanabe M, Iso H, Okamura T, Miyamoto Y. The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: the Suita study. Nutrition research. 2015;35(1):14-22.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし