

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）

「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」分担研究報告書

分担研究者 木山昌彦

大阪がん循環器病予防センター副所長兼循環器病予防健診部長

#### 研究要旨

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1963 年に開始された地域住民を対象とした循環器疾患の疫学研究であり、現在も、大阪、秋田、茨城のフィールドにおいて、地域の予防対策の一環として疫学研究が続けられている。血清脂質の測定は、1975 年から現在まで、米国 CDC-NHLBI の標準化プログラムの認証を継続して得ている。

1990 年代の CIRCS における LDL コレステロール (LDLC) と non-HDL コレステロール (nonHDLc) の心筋梗塞発症ハザード比 (HR) を比較した結果、全集団の男性では LDLC140mg/dL 未満に比べ、140mg/dL で心筋梗塞発症 HR が 1.55 (95%信頼区間: 0.60-3.98) であった。また、nonHDLc170mg/dL 未満に対する nonHDLc170mg/dL 以上の心筋梗塞発症 HR は 1.78 (0.70-4.56) であった。また、空腹時採血の男性では、それぞれ 2.97 (0.76-11.59)、1.21 (0.29-5.11) であった。これらの結果から、比較的最近の年代においても男性では LDLC、nonHDLc の心筋梗塞発症リスクとの関連は同程度であった。採血条件の違いによる関連の差については更なる検討が必要である。

#### A. 研究目的

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1960 年代初頭に大阪府立成人病センター集団検診第一部 (2001 年度より大阪府立健康科学センター、2012 年度より大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門) が開始した循環器疾患の疫学研究の総称である。1963 年から大阪府八尾市の一部 (曙川・恩智・南高安地区)、秋田県井川町と本荘市 (現・由利本荘市) の石沢・北内越地区での研究が開始され、さらに 1969 年からは高知県野市町 (現・香南市野市町)、1981 年から茨城県協和町 (現・筑西市協

和地区) が加わり、現在は、大阪府八尾市南高安地区、秋田県井川町、および茨城県筑西市協和地区において、地域の予防対策の一環として疫学研究を続けている。

研究内容としては、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、脳卒中・虚血性心疾患などの発症調査を継続して行い、質の高いデータに基づく脳卒中・虚血性心疾患等の発症動向や危険因子を検討中である。血清脂質は、1975 年から現在までセンターの検査室で測定しており、米国 CDC-NHLBI の標準化プログラムの認証 (現在、国立循環器病センター脂

質基準分析室にて認証)を継続して得ている。

昨年度にCIRCSにおける1970~80年代のベースライン調査に対するその後の虚血性心疾患発症リスクについて non-HDL コレステロール(nonHDLc)と LDL コレステロール(LDLc)との関連を検討したことを踏まえ、今年度は1990年代のベースライン調査結果を用いて、nonHDLcと LDLcの心筋梗塞発症ハザード比の比較検討、および全集団および空腹時採血のみに限定した集団について結果の比較検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

秋田、大阪、高知、茨城の4地域住民の健診受診者のうち循環器疾患の既往の無い40~74歳男女を対象とした。空腹時採血者が多い時期を考慮し、ベースライン調査は、秋田、大阪、高知では1992~1997年、茨城では1998~2003年とした。脂質降下薬内服中の者、中性脂肪(TG)値400mg/dL以上の者、解析項目に欠損値を有する者は解析対象から除外した。追跡調査は秋田、大阪、茨城では2012年末まで、高知では2005年末までとした。

### 2. LDLcおよびnonHDLcの定義

LDLc値は総コレステロール(TC)値とHDLコレステロール(HDLc)値、TG値からFriedewald式( $LDLc=TC-HDLc-0.2*TG$ )を用いて算出し、nonHDLc値はTC値からHDLc値を差し引いて算出した。

Friedewald式は空腹時採血(食後採血時間8時間以上)、非空腹時採血(食後採血

時間8時間未満)を問わず、LDLc値の算出に用いた。

### 3. 心筋梗塞の定義

心筋梗塞はWHOの診断基準に基づき、典型的な症状(胸痛、胸部拘扼感など)に加え、急性期の心電図検査における冠性T波、ST上昇など心筋梗塞を示唆する所見、または血液検査における心筋酵素の逸脱の少なくとも一方を認めた場合を確実例、典型的な症状はあるものの、明らかな検査所見を認められなかった場合を疑い例と定義し、本研究では確実例および疑い例を併せて心筋梗塞発症とした。

### 4. 統計解析

LDLc値は140mg/dl未満、140mg/dl以上、160mg/dl未満、160mg/dl以上に区分し、nonHDLc値は170mg/dl未満、170mg/dl以上、190mg/dl未満、190mg/dl以上に区分し、それぞれ低値群に対する高値群の心筋梗塞発症ハザード比(HR)をCOX比例ハザードモデルにより算出した。同様に、LDLcおよびnonHDLcの連続量を用いて、39mg/dlの差毎に対する心筋梗塞発症HRも併せて算出した。交絡因子として、年齢、性別(男女計のみ)、BMI(連続量)、現在飲酒(あり、なし)、現在喫煙(あり、なし)、HDLc値(連続量)、高血圧(収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、降圧薬服用のいずれかを満たす:あり、なし)、糖尿病(非空腹時血糖200mg/dl以上、空腹時血糖126mg/dl以上、血糖降下薬等の使用のいずれかを満たす:あり、なし)を調整した。

### 5. 倫理面への配慮

本研究は、大阪がん循環器病予防センター倫理審査委員会の承認を得ており、「疫学研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイドラインや指針等に則ってデータ解析を行なった。

## C . 研究結果

### 1 . 解析対象者の特性 (表 1 )

本研究における全集団の解析対象者数は 12,432 人(男性 : 4,510 人、女性 7,922 人)であり、平均 13.9 年の追跡期間中に心筋梗塞を 28 例(男性 19 例、女性 9 例)で認めた。また、空腹時採血のみに限定した集団の解析対象者数は 5,298 人(男性 : 2,119 人、女性 : 3,279 人)であり、平均 14.4 年の追跡期間中に心筋梗塞を 13 例(男性 9 例、女性 4 例)で認めた。

空腹時採血のみに限定した集団では、全集団よりも TG 値、血糖値が低く、糖尿病合併者の割合がやや高かった。その他の特性に大きな違いは認められなかった。

### 2 . 全集団における LDLC、nonHDLc の心筋梗塞発症ハザード比 (表 2 )

男性では LDLC140mg/dL 未満に対する 140mg/dL 以上の HR は 1.55 (95%信頼区間 : 0.60-3.98)であり、160mg/dL 未満に対する 160mg/dL 以上の HR は 1.45 (0.42-5.05)であった(表 3)。同様に、nonHDLc170mg/dL 未満に対する 170mg/dL 以上の HR は 1.78 (0.70-4.56)であり、190mg/dL 未満に対する 190mg/dL 以上の HR は 0.90 (0.21-3.97)であった。女性では高値群からの発症者数が 0 例または 1 例と極めて少ないため、検討困難であった。

### 3 . 空腹時採血のみの集団における LDLC、nonHDLc の心筋梗塞発症ハザード比 (表 3 )

男性では LDLC140mg/dL 未満に対する 140mg/dL 以上の HR は 2.97 (0.76-11.59)であった。同様に、nonHDLc170mg/dL 未満に対する 170mg/dL 以上の HR は 1.21 (0.29-5.11)であった。LDLC 160mg/dL 以上、nonHDLc190mg/dL 以上での発症数 0 例または 1 例と極めて少ないための LDLC160mg/dL 未満、160mg/dL 以上および nonHDLc190mg/dL 未満、190mg/dL 以上の 2 区分での検討は困難であった。同様に、女性では高値群からの発症者数が 0 例であったため、検討困難であった。

## D . 考察

本検討から全集団では男性において、LDLC、nonHDLc による心筋梗塞発症リスクが同等であった。この結果は CIRCIS 公表論文における LDLC、nonHDLc による虚血性心疾患リスクが同等であったことと一致した結果であった。

空腹時採血のみに限定した集団においても点推定値が 1 を超えていることから、全集団における結果とリスク上昇という関連の方向としては一致していた。しかし、解析対象を空腹時採血のみに限定すると、対象者が約半分となり、心筋梗塞発症者数も半分となるため、結果がさらに不安定となることから、全集団で得られた心筋梗塞発症リスクが同程度である結果が採血条件による影響かを受けているか否かについては明らかにはできなかった。

CIRCS 公表論文では、対象者の多くが非空腹であることから、本検討では全集団と空腹時採血に限定した集団での比較を行うため、空腹時採血が多い時期をベースラインとした（本検討：ベースライン 1992～2003 年、追跡期間約 14 年；公表論文：ベースライン 1975～1987 年、追跡期間）。その結果、十分な追跡期間を得られず、心筋梗塞の発症者が少なかった。また、公表論文の結果から、LDLC は 120mg/dL 程度、nonHDLC は 140mg/dL 程度から虚血性心疾患リスクが上昇し始めることが報告されており、本検討で用いた LDLC140mg/dL、nonHDLC170mg/dL のそれぞれ 2 区分の検討では発症リスクが不明瞭になり易かった可能性が考えられる。今後の課題として、女性における LDLC、nonHDLC の心筋梗塞発症リスクへの関連、および採血条件が LDLC、nonHDLC の心筋梗塞発症リスクに影響を与えるか否かについては追跡期間をさらに延長し、心筋梗塞発症者数が増加した上で再度検討する必要がある。

#### E . 結論

比較的最近の集団においても、少なくとも男性では LDLC と nonHDLC による心筋梗塞発症リスクは同程度であることが示唆

された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 ) 論文発表

なし

##### 2 ) 学会発表

なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

〔研究協力者〕

村木功(大阪がん循環器病予防センター)

表1 . 解析対象者の特性 ( 全集団および空腹時採血のみに限定した集団 )

	全集団		空腹時採血のみ	
	男性	女性	男性	女性
年齢 (歳)	59.2 ± 9.2	57.9 ± 9.1	58.1 ± 9.0	56.9 ± 9.0
LDL-コレステロール値 (mg/dL)	117.4 ± 31.5	130.6 ± 31.8	121.9 ± 31.9	135.5 ± 31.5
non HDL コレステロール値 (mg/dL)	142.8 ± 34.5	152.8 ± 34.8	144.4 ± 34.7	154.7 ± 35.1
総コレステロール (mg/dL)	198.8 ± 33.8	213.7 ± 34.8	202.2 ± 34.2	216.9 ± 34.7
HDL コレステロール値 (mg/dL)	56.1 ± 14.8	60.9 ± 14.1	57.8 ± 15.2	62.3 ± 14.1
中性脂肪値 (mg/dL)	107[77-160]	97[70-136]	95.0 [69-137]	85 [63-115]
収縮期血圧値 (mmHg)	132.7 ± 19.1	128.8 ± 19.0	132.9 ± 18.8	130.1 ± 18.5
拡張期血圧値 (mmHg)	81.4 ± 11.5	78.0 ± 11.0	82.8 ± 11.2	79.3 ± 10.8
降圧薬服用 (%)	17.3	15.9	17.2	15.5
高血圧合併 (%)	43.1	34.3	43.7	35.9
血糖値 (mg/dL)	109.1 ± 32.8	101.6 ± 26.0	104.1 ± 21.4	97.5 ± 18.6
血糖降下薬等使用 (%)	2.7	1.7	2.6	1.3
糖尿病合併 (%)	7.1	3.3	9.1	4.1
現在喫煙 (%)	47.5	5.3	46.8	5.2
現在飲酒 (%)	72.4	14.5	74.5	13.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 2.9	23.2 ± 3.2	23.4 ± 2.9	23.3 ± 3.2
フォローアップ期間 (年)	13.3 ± 4.7	14.3 ± 4.3	13.5 ± 4.8	14.9 ± 4.3
8時間以上の空腹採血率 (%)	47.0	41.4	100	100

値は平均 ± 標準偏差、中央値[25%点-75%点]または割合である。

表2 . 全集団における LDL コレステロール値、Non-HDL コレステロール値に対する心筋梗塞発症ハザード比

性別	脂質検査種類	解析区分	対象者数	イベント発生数	ハザード比 (95%信頼区間)
男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4510	19	1.56 (0.90-2.70)
		<140mg/dl	3452	12	1
		140mg	1058	7	1.55 (0.60-3.98)
	Non-HDL コレステロール	<160mg/dl	4111	16	1
		160mg	399	3	1.45 (0.42-5.05)
		39mg/dl 増加あたり	4510	19	1.41 (0.83-2.39)
女性	LDL コレステロール	<170mg/dl	3496	11	1
		170mg/dl	1014	8	1.78 (0.70-4.56)
		<190mg/dl	4103	17	1
	Non-HDL コレステロール	190mg	407	2	0.90 (0.21-3.97)
		39mg/dl 増加あたり	7922	9	0.31 (0.12-0.76)
		<140mg/dl	5076	8	1
女性	LDL コレステロール	140mg	2846	1	0.19 (0.02-1.50)
		<160mg/dl	6561	9	1
		160mg	1361	0	-
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	7922	9	0.28 (0.12-0.66)
		<170mg/dl	5580	8	1
		170mg/dl	2342	1	0.22 (0.03-1.81)
女性	Non-HDL コレステロール	<190mg/dl	6762	9	1
		190mg	1160	0	-

表3 . 空腹時採血のみに限定した集団における LDL コレステロール値、Non-HDL コレステロール値に対する心筋梗塞発症ハザード比

性別	脂質検査種類	解析区分	対象者数	イベント発生数	ハザード比 (95%信頼区間)
男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2119	9	1.24 (0.55-2.79)
		<140mg/dl	1518	4	1
		140mg	601	5	2.97 (0.76-11.59)
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2119	9	1.04 (0.48-2.26)
		<170mg/dl	1603	6	1
		170mg/dl	516	3	1.21 (0.29-5.11)
女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3279	4	0.12 (0.02-0.66)
		<140mg/dl	1922	4	1
		140mg	1357	0	-
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3279	4	0.15 (0.03-0.82)
		<170mg/dl	2250	4	1
		170mg/dl	1029	0	-