

分担研究報告書

一般住民における non-HDL-C の長期冠動脈疾患予測能および、潜在性冠動脈硬化との関連の検討

研究分担者 藤吉 朗 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・准教授

研究協力者 久松隆史 滋賀医科大学アジア疫学研究センター・特任助教

研究協力者 伊藤隆洋 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・大学院

研究要旨

日本の一般住民を対象とした二つのコホート・データを用いて、Non-HDL-コレステロール (Non-HDL-C) の一次予防における有用性を次の2点より検討した。(1) 非空腹時採血によるベースライン時のNon-HDL-Cが冠動脈疾患の長期予後を予測するか?(2) Non-HDL-Cはその他の脂質指標と比べて潜在性冠動脈硬化レベル(疾患発症前段階)でも関連を認めるか?

(1) 日本全国の一般住民を対象にしたコホート研究NIPPON DATA90の参加者のうち心血管病の既往なくかつ高脂血症治療中でない男女(40-74歳)5181人を対象とした。ベースライン時のNon-HDL-Cレベルは冠動脈疾患の長期予後(20年追跡期間中の冠動脈疾患死亡)と有意な正の関連を示し、その強さは総コレステロール(TC)に勝るとも劣らぬ値であった。(2) 滋賀県草津市の一般住民男性(40-79歳)で心血管病の既往なくかつ高脂血症治療中でない1851人を対象に、潜在性動脈硬化指標である冠動脈石灰化との横断的関連を検討した。TC, LDL-コレステロールのみならず各種リポ蛋白と比較してもNon-HDL-Cは冠動脈石灰化とより強い関連を示した。

今回の検討にて、(1) Non-HDL-Cは非空腹時採血でも冠動脈疾患死亡の長期予後予測能を有すること、(2) 疾患発症前の段階においてもNon-HDL-Cは冠動脈硬化と強く関連していること、が明らかとなった。これらは一般住民を対象とした結果であり、一次スクリーニングにおけるNon-HDL-Cの有用性を支持する所見である。

A. 研究目的

健診などの一次予防目的のスクリーニング指標として従来の LDL コレステロール (LDL-C) に代わり Non-HDL コレステロール (Non-HDL-C) を用いることを考慮し、一般住民における

Non-HDL-C の循環器イベント予測能をメタアナリシスの手法を用いて検討することが本研究班の疫学グループの骨子の一つである。

本分担研究では、われわれ滋賀医科大学公衆衛生学部門が中心的役割を果たしている一般

住民対象の二つのコホートをを用いて、以下の2点を検討した。

(1) 非空腹時採血によるベースライン時の Non-HDLc が冠動脈疾患の長期予後を予測するか？(研究 : Non-HDLc と循環器疾患長期リスクの検討 : 日本人一般集団コホートの 20 年追跡研究 NIPPON DATA90 より)(2) Non-HDLc はその他の脂質指標と比べて潜在性冠動脈硬化の段階でも関連があるか？(研究 : 一般住民男性における Non-HDLc, LDLc と潜在性冠動脈硬化との関連の検討)

「研究」では、日本全国からの抽出集団である NIPPON DATA90 コホートをを用いて Non-HDLc の長期予後(冠動脈疾患死亡)予測能を総コレステロールとの比較も交えて検討した。「研究」では、滋賀県草津市の地域住民男性における潜在性動脈硬化と Non-HDLc を含む脂質指標との関連を検討した。以下、研究方法・結果・考察は研究、ごとに記述する。

B . 研究方法 (研究)

研究 : Non-HDLc と循環器疾患長期リスクの検討 : 日本人一般集団コホートの 20 年追跡研究 NIPPON DATA90 より

NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) は、昭和 55 年(1980 年)および平成 2 年(1990 年)に行われた循環器疾患基礎調査参加者を長期に追跡したコホート研究である。そのうち 1990 年をベースラインとした後者を NIPPON DATA 90 と呼ぶ。今回の検討では、その参加者のうち、40 歳以上 75 歳未満、心血管疾患既往のない者、高脂血症の治療を受けていない者を対象とした。

高脂血症の治療は、「高脂血症又は高コレス

テロール血症について、医師の治療を受けたことがありますか」という質問に「あり」と回答した者への追加質問である「現在の治療はどうしていますか 1: 通院していない、2: 通院(月 1 回未満)している、3: 通院(月 1 回以上)している、4: 入院している、5: その他」において 2~4 のいずれかを選択した者を治療中とした。エンドポイントは虚血性心疾患死亡(International Classification of Diseases, 9th (ICD9): 410 - 414, ICD10: I20-25)とした。

国内外のこれまでの研究ではコレステロールまたは Non-HDLc と脳卒中のリスクとに明らかかな関係を認めていないものが多いため^{1,2}、今回の解析では脳卒中はエンドポイントには含めなかった。説明変数としては Non-HDLc 連続変数 1 標準偏差(SD)あたり、及び 170mg/dL 以上・未満を用いた。また総コレステロール(TC)を説明変数として同様の解析(TC 1 SD あたりおよび 220mg/dL 以上・未満)を行った。Non-HDLc および TC のカットオフ値 170mg/dL、220mg/dL は動脈硬化学会のガイドランに準拠した。

調整変数には、年齢(連続変数)、高血圧(収縮期/拡張期血圧 \geq 140/90mmHg または降圧薬服用)の有無、糖尿病(随時血糖 200mg/dl 以上、空腹時血糖 126 以上、HbA1c6.1%(JDS)以上、血糖降下剤使用)の有無、喫煙の有無、飲酒の有無、body mass index (BMI、kg/m²)、性を用いた。総コレステロールを説明変数とした場合と比較するため、HDL-コレステロールは説明変数に加えなかった(この点は、総括研究と異なる)。男女別で解析した結果、傾向が同じであったため両者を併合したものを提示した。

(倫理面への配慮)

本コホート研究は1994年から追跡調査として継続されており、関係省庁の承認と滋賀医科大

学倫理委員会の承認を経て、継続した疫学コホート研究として実施されている。

C . 結果 (研究)

解析対象者は 5181 人 (うち男性 2217 人) である。20 年追跡期間中に虚血性心疾患死亡を 69 名に認めた。ベースライン時の対象者特性を男・女別に述べると、平均年齢 : 男 55.2 歳・女 54.5 歳、NON-HDLc : 男 147 mg/dL・女 154mg/dL、総コレステロール : 男 198mg/dL・女 211mg/dL、収縮期血圧 : 男 139mmHg・女 136mmHg、BMI : 男 23.0kg/m²・女 23.1kg/m²、高血圧 : 男 53%・女 47%、糖尿病 : 男 7%・女 5%、現在飲酒 : 男 55%・女 9%、現在喫煙 : 男 61%・女 6%であった。

Non-HDLc および総コレステロールと虚血性心疾患のハザード比を表 1、表 2 に示す。なお、男女別の解析結果が同様であったため併合した結果のみを示す。Non-HDLc \geq 170mg/dL の場合 170mg/dL 未満に比べてハザード比は 1.96 (95%信頼区間 : 1.18, 3.25) と有意な上昇を示した。総コレステロール \geq 220mg/dL の場合 220mg/dL 未満に比べてハザード比は上昇傾向を示したが有意ではなかった。1 標準偏差上昇あたりで見た場合、Non-HDLc も総コレステロールもほぼ同様の有意な死亡ハザードの上昇を認めた。すなわち、Non-HDLc で 1.34 (1.07, 1.69)、総コレステロールで 1.30 (1.03, 1.64) であった。

D . 考察 (研究)

日本全国から抽出された一般住民コホートの 20 年追跡において、非空腹時採血による Non-HDLc 上昇が虚血性心疾患のリスク上昇と有意な関連を有することが明らかになった。この関連の強さは総コレステロールと比較して

も勝るとも劣らないことも同時に示された。またカットオフを Non-HDLc \geq 170mg/dL にした場合は TC \geq 220 mg/dL よりもハザード比が大きかった。

本コホートの特徴として層化無作為抽出された全国 300 地域の住民を対象にしている点、20 年の長期追跡である点、CDC 標準化プログラムによる脂質測定が行われている点、死亡がエンドポイントである点、などがあげられる。また、多くの参加者が非空腹時で採血されているため、より“現実的”な健診状況で行われた研究である。このような条件下にてベースライン時の Non-HDLc レベルが冠動脈疾患死亡の長期リスクと有意に関連していたことは非常に重要である。なお、本研究では、調整変数が総括研究と異なるため、ハザード比などが総括研究報告と若干異なっている点も付け加えておく。

B . 研究方法 (研究)

研究 : 一般住民男性における Non-HDLc, LDLc と潜在性冠動脈硬化との関連の検討

欧米で冠動脈の潜在性動脈硬化指標として臨床にも用いられている冠動脈石灰化を利用し、Non-HDLc、LDLc を含む各種脂質 (指標) との横断的関連を検討した。

1 . 調査対象

滋賀動脈硬化研究 (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis : SESSA) 参加者が本研究の対象である。SESSA は潜在性動脈硬化進展要因の検討が主目的のコホート研究であり、滋賀医科大学公衆衛生学部門に事務局を置いている。滋賀県草津市の住民台帳からの無作為抽出した 40 - 79 歳 (当時) を対象にベースライン調査

を 2006 - 2008 年にかけて行った。

本解析では上記研究参加者のうち、脂質治療薬服用中の者、ベースライン調査時の中性脂肪 400mg/dL 以上の者を除外した循環器疾患既往のない男性を対象とし、ベースライン調査のデータを用いて横断解析を行った。

2 . 血中脂質測定・評価

12 時間の空腹後に採血を行い採血後 90 分以内に 4、3000 回転にて 15 分間遠心分離した検体を用いた。測定は米国臨床病理医協会の認定施設でありかつ、米国疾病予防管理センター (Center for Disease Control and Prevention) /Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CDC/CRMLN) による脂質測定の標準化基準を満たした単一のラボで行った。

総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG) は酵素法により、HDL-C は直接法にて測定した。LDL-C は Friedewald の式を用いた (上述のように血清 TG 400mg/dL の者は最初に解析から除外している)。血中の各種リポ蛋白は核磁気共鳴分光分析 (NMR spectroscopy) 法にて測定した (LipoScience 社、米国)³。VLDL、LDL、IDL、HDL および各サブクラスを定量した。

3 . 冠動脈石灰化

ピッツバーグ大学 Cardiovascular Institute におけるプロトコールに従って以下のように測定した。大動脈起始部より心尖部までを 3mm 厚で連続単純 CT 注 1,2 画像を撮影した。撮像に用いたのはエレクトロンビーム CT (EBCT) あるいは多検知器列 CT (MDCT) を用いた。Acculmage (Acculmage Diagnostic, San Francisco, California) のソフトウェアを用い、Agatston 法⁴を用いて、右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝それぞれの Agatston Score として定量化した。測定・評

価はピッツバーグ大学の上記施設にてトレーニングを受けた日本の担当医師 1 名が被験者の特性を知らされていない状況にて行った。Agatston Score>0 を石灰化ありと定義した。

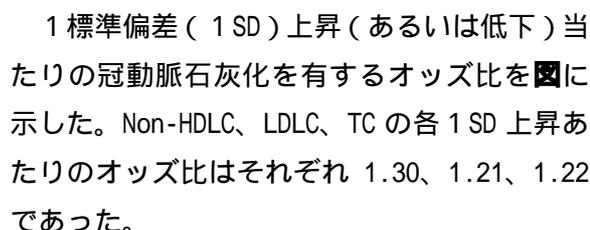
各脂質指標 1 標準偏差 (1SD) 上昇 (または低下) あたりの「石灰化あり」多変量調整オッズ比をロジステック回帰にて算出した。調整変数は、年齢、喫煙、アルコール摂取 (g/日)、body mass index (kg/m²)、血糖、収縮期血圧、服薬状況 (高血圧、糖尿病)、撮像した CT タイプ (EBCT・MDCT) である。

(倫理面への配慮)

本研究の参加者には口頭による事前説明を行った後、書面での同意を得ている。また、本コホート研究は滋賀医大の倫理委員会の査定後、承認を得ている。

C . 結果 (研究)

対象者数は 4079 歳男性 851 人。石灰化ありの者 523 人、なしの者 328 人。石灰化なしの者に比べてありの者は高齢、飲酒量が多い、BMI が高い、血圧が高かった。脂質では、石灰化ありの者は HDLC が低く、TG が高く、Non-HDLC が有意に高かった。

1 標準偏差 (1SD) 上昇 (あるいは低下) 当たりの冠動脈石灰化を有するオッズ比を  に示した。Non-HDLC、LDLC、TC の各 1SD 上昇あたりのオッズ比はそれぞれ 1.30、1.21、1.22 であった。

D . 考察 (研究)

Non-HDLC の検診における有用性を検討するエビデンスの一つとして、潜在性動脈硬化と Non-HDLC を含む各種脂質指標との関連を一般住民対象男性データを使用して検証した。その結果 LDLC と比較して冠動脈石灰化と Non-HDLC

とにより強い関連が認められた。すなわち潜在性動脈硬化レベル(疾患発症前段階)においても、Non-HDLcは冠動脈硬化と有意な関連を有しており、関連の強さはLDLcと同様かそれ以上であった。

本研究のように一般住民を対象に潜在性動脈硬化との関連を示したものは、我々の知る限り本邦初である。Agatstonスコアなどを用いた定量的な冠動脈石灰化は冠動脈硬化と密接に関連しており、冠動脈疾患の予後予測能にも優れていることが欧米の疫学研究などで示されている。⁵ 血中のNon-HDLcがLDLcを含む動脈硬化惹起性の全リポ蛋白中のコレステロールであることを考えると、我々の結果は既存の研究結果と矛盾しない。実際、各種リポ蛋白を含む各種指標と比べてもNon-HDLcは冠動脈石灰化と強く関連しており⁶、冠動脈疾患予後におけるNon-HDLcの他の脂質・リポ蛋白指標に比べて)優位性も海外より報告されている。⁷

冠動脈疾患発症前段階でも Non-HDLc が冠動脈硬化と強く関連していることは、本研究班のこれまでの検討内容と合致し、支持する知見である。

E . 結論

今回の検討にて、以下のことが示された。(1) 日本全国の一般住民を対象にした20年追跡コホートNIPPON DATA90にて、ベースライン時のNon-HDLcレベルが冠動脈疾患の長期予後(死亡)と有意な正の関連を示した。このコホートでは多くの参加者が非空腹採血による脂質測定がなされており、現実的な健診・スクリーニングにおいても Non-HDLc の有用性が示された。(2) 地域の一般住民男性を対象にした検討で、潜在性冠動脈硬化指標である冠動脈石灰化と

の関連において Non-HDLc は TC や LDLc よりも強い関連を示した。

以上の結果は、一般住民を対象とした一次スクリーニングにおける Non-HDLc の有用性を支持する所見である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Hisamatsu T, Fujiyoshi A et al. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2014;236:237-243.
2. Zaid M, Fujiyoshi A et al. High-density Lipoprotein Particle Concentration and Subclinical Atherosclerosis of the Carotid Arteries in Japanese Men. *Atherosclerosis*. 2015;239:444-450.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

1. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban

- Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. Apr 2009;203(2):587-592.
2. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. Dec 1 2007;370(9602):1829-1839.
 3. Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med*. Dec 2006;26(4):847-870.
 4. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. Mar 15 1990;15(4):827-832.
 5. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. Oct 17 2006;114(16):1761-1791.
 6. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, Blumenthal RS, Raggi P. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):289-295.
 7. Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. Feb 24 2009;119(7):931-939.

表1 . Non-HDLC (NHDLC) 値と冠動脈疾患死亡ハザード比 (95%信頼区間)

	NHDLC (mg/dL)		<i>P</i>	NHDLC 1標準偏差 (37mg/dL) 上昇あ たり	<i>P</i>
	<170mg/dl	170mg/dl			
対象者数	3600人	1581人			
イベント数	38	31			
ハザード比	基準群	1.96 (1.18-3.25)	0.01	1.34 (1.07-1.69)	0.01

調整因子: 年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、現在飲酒、BMI、性別

対象人数 5181人(男性2217人)。男女の傾向は同様のため併合した。

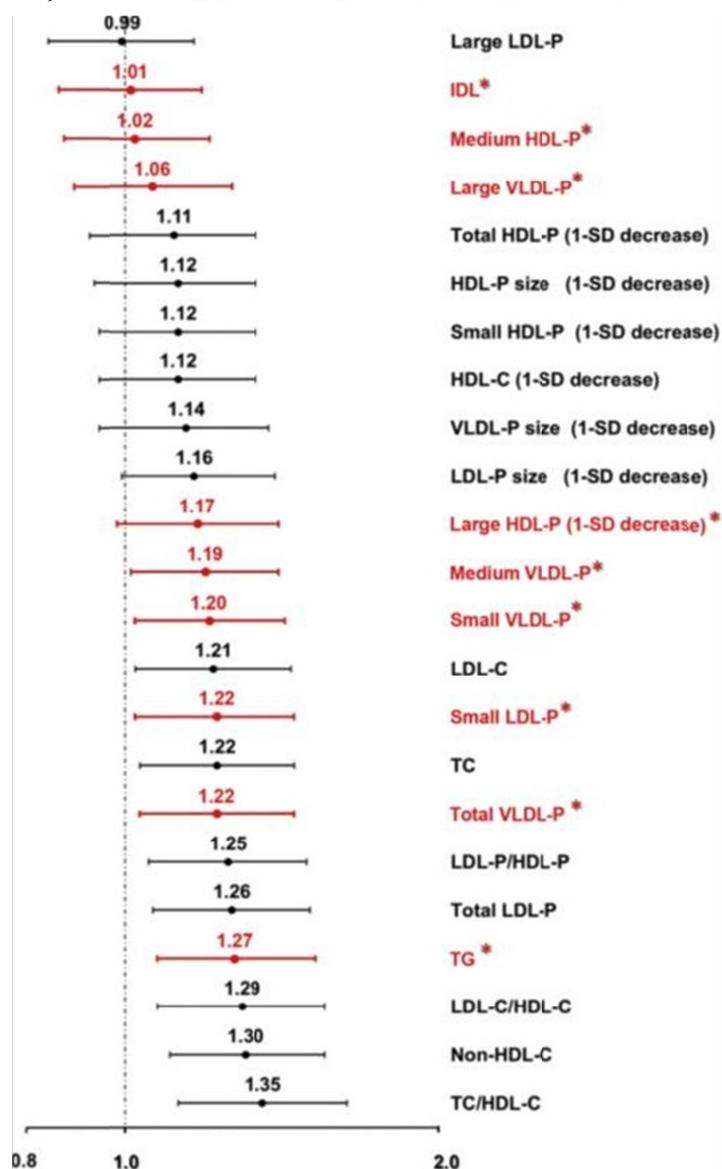
表2 . 総コレステロール値と冠動脈疾患死亡ハザード比

	総コレステロール (mg/dL)		<i>P</i>	総コレステロール 1標 準偏差 (36mg/dL) 上昇 あたり	<i>P</i>
	<220mg/dl	220mg/dl			
対象者数	3420人	1761人			
イベント数	41	28			
ハザード比	基準群	1.41 (0.86-2.33)	0.18	1.30 (1.03-1.64)	0.03

調整因子: 年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、現在飲酒、BMI、性別

対象人数 5181人(男性2217人)。男女の傾向は同様のため併合した。

図. 滋賀県一般地域住民男性（40 - 79 歳、851 人）における各種脂質指標の 1 標準偏差上昇（低下）あたり「冠動脈石灰化あり」の調整オッズ比



注 1) *印を付した指標はログ変換後の 1 標準偏差にて算出した。

注 2) 総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG) は酵素法により、HDL-C は直接法にて測定した。

LDL-C は Friedewald の式を用いた。それ以外のリポ蛋白は核磁気共鳴分光分析法にて測定した。

注 3) “-P” (粒子数 : particle の意)。

注 4) 調整変数は年齢、喫煙、アルコール摂取、body mass index、血糖、収縮期血圧、服薬状況 (高血圧、糖尿病)、撮像に用いた CT タイプ (EBCT・MDCT)。