

分担研究報告書

一般住民における non-HDL-C 高値者の特性および脳卒中死亡予測能の検討

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 有馬久富 滋賀医科大学アジア疫学研究センター・特任教授

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**

本邦一般住民を対象とした大規模長期追跡コホート・データを用いて、以下の2点を検討した。(1) Non-HDL-コレステロール (Non-HDL-C) 高値者はどのような特性を有しているか？(2) 非空腹時採血によるベースライン時のNon-HDL-Cは将来の脳卒中死亡を予測するか？

NIPPON DATA90の参加者のうち脂質関連情報に欠損がなく、中性脂肪<400mg/dLであった男女 7,578人を対象とし、ベースライン時のNon-HDL-C値により <150mg/dL、150-169mg/dL、170-189mg/dL、 $\geq 190$ mg/dLの4群に分けて検討した。Non-HDL-Cは、年齢、Body mass index、総コレステロール値、中性脂肪値、収縮期血圧、糖尿病、脂質治療薬・降圧薬使用と正の関連を認め、現在飲酒とは負の関連を認めた。

一方、脳卒中死亡リスクについては、 $\geq 190$ mg/dL (14.4%) 対象者群は、<150mg/dL (55.4%) に比べて脳卒中の粗死亡率が上昇する傾向を認めたが、性・年齢その他の調整Cox比例ハザードモデルでは有意な上昇は認めず、全体としてもNon-HDL-Cと脳卒中死亡リスクとの間には明らかな傾向を認めなかった。以上の結果は、国内外の既存研究と概ね一致する所見であった。

**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) を用いる意義を検討することが本研究班疫学グループの骨子の一つである。

日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」では早朝空腹時採血により総コレステロール、中性脂肪、HDL-C を測定し、Friedewald 式によ

る LDL-C 値の算出を推奨している<sup>1</sup>が、Friedewald 式は非空腹時採血条件では精度に問題があるのは周知のとおりである。本分担研究では、滋賀医科大学公衆衛生学部門が事務局を務める、一般住民対象の大規模長期追跡コホートである NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) を用いて、以下の2点を検討した。

(1) Non-HDL-コレステロール (Non-HDLc) 高値者はどのような特性を有しているか？

(2) 非空腹時採血によるベースライン時の Non-HDLc が脳卒中の長期予後 (脳卒中死亡) を予測するか？

特に、NIPPON DATA90 (後述) においては対象者のほとんどが非空腹時採血であるため、上記(2)の検討をするうえで適切であると考えた。

## B. 研究方法

NIPPON DATA 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 (層化無作為抽出された全国 300 地域住民) を長期追跡したコホート研究である<sup>2</sup>。そのうち 1990 年をベースラインとした後者を NIPPON DATA90 と呼ぶ。今回の検討では、その参加者のうち、30 歳以上のうち脂質関連情報に欠損がなく、中性脂肪 < 400mg/dL であった者を対象とし、2010 年までの追跡情報による解析を行った。

前年度の分担研究で、虚血性心疾患死亡との関連を検討したので、今年度はエンドポイントとして脳卒中死亡との関連を検討した。人口動態統計による原死因が以下のものを脳卒中死亡と定義した (*International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> (ICD9)*: 430 - 438、*ICD10*: I60-69)。ベースライン時の Non-HDLc 値 (<150mg/dL、150-169mg/dL、170-189mg/dL、≥190mg/dL) にて対象者を 4 群に分け、群間でベースライン時の特性を比較した。特性情報が連続変数の場合は線形回帰、カテゴリ変数の場合はロジスティック回帰を用いた。

Non-HDLc と脳卒中死亡との関連はコックス比例ハザードモデルを用い、Non-HDLc

<150mg/dL を基準群とし、その他の群のハザード比および 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。モデルとして性・年齢調節モデル、および多変量調節モデルを用いた。後者のモデルの調整変数には、年齢 (連続変数)、性、高血圧 (収縮期/拡張期血圧 ≥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、HbA1c 6.5% 以上 (NGSP 相当: 以下の式にて変換  $HbA1c(NGSP) = 1.02 \times HbA1c(JDS) + 0.25$ )、血糖降下剤使用) の有無、現在喫煙、現在飲酒、循環器疾患既往、および body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) を用いた。

(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 7,578 人である。20 年追跡期間中に脳卒中死亡 217 名を観察した。ベースライン時の Non-HDLc 値による各群の全対象者に占める割合は以下のとおりであった: <150mg/dL (55.4%)、150-169mg/dL (17.1%)、170-189mg/dL (13.1%)、≥190mg/dL (14.4%)。ベースライン時点での諸特性のうち Non-HDLc と明らかな正の関連を有する項目には、年齢 (傾向  $P < 0.001$  以下同)、BMI ( $P < 0.001$ )、総コレステロールおよび中性脂肪 (共に  $P < 0.001$ )、収縮期血圧 ( $P < 0.001$ )、高血圧及び糖尿病 (共に  $P < 0.001$ )、脂質治療薬・降圧薬使用 (共に  $P < 0.001$ ) などがあつた。一方、現在飲酒は負の関連を認めた ( $P < 0.001$ )。 (表 1.)

Non-HDLc 群ごとの脳卒中 (粗) 死亡率および

ハザード比、95%信頼区間を表2に示す。粗死亡率(1000人・年あたり)をみると、Non-HDLC <150mg/dL、150-169mg/dL、170-189mg/dL、 $\geq$ 190mg/dL群で、それぞれ1.63、1.40、1.58、2.03と最低値群に比べ最高値群で若干の粗死亡率の上昇を認めしたが、性・年齢調整モデルではこのような傾向を認めなかった(傾向P = 0.53)。多変量調整ハザードでも同様に明らかな増加または減少といった傾向を認めなかった(傾向P = 0.43)

#### D. 考察

前年度の検討で、日本全国から抽出された一般住民コホートにおいて、非空腹時採血によるNon-HDLC上昇が、その後の虚血性心疾患死亡リスク上昇と有意な関連を有することを明らかにした。今回の検討では同じ対象者集団20年追跡データを用いて、Non-HDLC高値を有する対象者の特性および脳卒中死亡との関連を検討した。

Non-HDLC高値を有する対象者特性として年齢、BMI、総コレステロールおよび中性脂肪値、収縮期血圧、高血圧、糖尿病、脂質治療薬・降圧薬使用などが正の関連を、また現在飲酒は負の関連を認めた。同様の傾向は久山町研究<sup>3</sup>、吹田研究<sup>4</sup>、CIRCS<sup>5</sup>など本邦コホートによる先行研究とよく一致した。

またNon-HDLCは脳卒中死亡リスクと一定の関連を認めなかった。この点も、大規模メタアナリシスを含めた国内外の先行研究と概ね一致する<sup>4,6,7</sup>。しかしながら、脳卒中のサブタイプ別にみた場合、脳梗塞などのサブタイプとNon-HDLCとの関連を報告した研究もあり<sup>3,8,9</sup>、この点は今後の検討課題と考える。

本コホートの特徴として層化無作為抽出された全国300地域住民が対象である点、CDC標

準化プログラムによる脂質測定が行われている点、20年の長期追跡である点、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、大規模な検診時における“現実的”な状況で測定されたNON-HDLCをもとにした研究であると言えよう。

#### E. 結論

今回の検討にて、以下のことが示された。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、(1)Non-HDLC高値者の特性として高齢、高BMI、高総コレステロール・中性脂肪値、収縮期血圧高値、高血圧、糖尿病、脂質治療薬・降圧薬使用などがあげられた。(2)ベースライン時のNon-HDLCレベルと脳卒中死亡との間には関連が認められなかった。

以上の結果は、前年度の検討で示したNon-HDLCと虚血性心疾患死亡リスクとの関連と共に、一般住民対象の一次スクリーニングを行うに当たり有用な所見であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

第74回日本公衆衛生学会「non HDLコレステロールと長期の心血管病死亡リスクとの関連：NIPPON DATA90」11月5日(木)  
長崎新聞文化ホール

## H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 参考文献

1. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版: 一般社団法人動脈硬化学会; 2012.
2. 上島弘嗣. NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス. 第 1 版 ed. 東京: 日本医事新報社; 2008.
3. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233:343-8,2014.
4. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, 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* 203:587-92,2009.
5. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, Kiyama M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 18:454-63,2011.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, 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* 370:1829-39,2007.
7. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC. *Circ J* 74:1346-56,2010.
8. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 68:556-62,2007.
9. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302:1993-2000,2009.

**表1 . Non-HDL コレステロール (Non-HDLC) とベースライン時点での特性 (NIPPON DATA90 のうち 7,578 人が解析対象)**

	ベースラインNon-HDLC, mg/dL				傾向P
	<150	150-169	170-189	≥190	
対象者数	4,199	1,299	992	1,088	
年齢, 歳	50.6 (14.3)	54.5 (13.1)	55.1 (12.5)	57.0 (12.6)	<0.001
男性, %	42.3	43.1	39.2	37.4	0.002
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.1 (3.0)	23.4 (3.2)	23.8 (3.1)	24.4 (3.2)	<0.001
総コレステロール, mmol/L	4.61 (0.59)	5.48 (0.40)	5.94 (0.40)	6.79 (0.67)	<0.001
中性脂肪, mmol/L	0.97	1.37	1.57	1.91	<0.001
[25-75パーセンタイル]	[0.72-1.33]	[1.03-1.91]	[1.17-2.14]	[1.39-2.56]	
脂質降下薬服用, %	1.3	2.9	4.7	9.3	<0.001
収縮期血圧, mmHg	131.8 (20.3)	137.6 (20.4)	139.3 (19.9)	142.2 (20.1)	<0.001
高血圧*, %	38.5	51.2	55.3	62.7	<0.001
降圧薬服用, %	11.8	18.5	20.4	21.8	<0.001
糖尿病**, %	3.7	5.2	5.1	9.8	<0.001
現在喫煙, %	29.9	24.6	27.5	27.2	0.002
現在飲酒, %	30.9	27.2	23.4	20.9	<0.001

(カッコ)内は標準偏差 \* 高血圧: 収縮期/拡張期血圧 ≥140/90 mmHgまたは降圧薬使用。 \*  
\* 糖尿病: 随時血糖 ≥200mg/dl以上、空腹時血糖 ≥126以上、HbA1c ≥ 6.5% (NGSP相当)または  
血糖降下剤使用

**表2 . ベースライン Non-HDL コレステロール (Non-HDLc) 群別の脳卒中死亡率 (粗) およびハザード比 (NIPPON DATA90 のうち 7,578 人が解析対象、追跡期間 20 年)**

	ベースラインNon-HDLc値 (mg/dL)				傾向P
	<150	150-169	170-189	≥190	
イベント数/観察期間(人・年)	119/73063	32/22862	28/17707	38/18692	-
死亡率(粗)1000人・年あたり	1.63	1.40	1.58	2.03	
性・年齢調整ハザード比 (95% 信頼区間)	1 (基準群)	0.68 (0.46-1.00)	0.86 (0.57-1.31)	0.93 (0.64-1.35)	0.53
多変量調整ハザード比 (95% 信頼区間)	1 (基準群)	0.67 (0.45-1.00)	0.86 (0.56-1.31)	0.88 (0.60-1.29)	0.43

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、循環器疾患既往、body mass index。