

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）  
分担研究報告書

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

研究分担者 西村 邦宏 国立循環器病研究センター  
循環器病統合情報センター統計解析室室長

**研究要旨**

循環器疾患の発症リスクを予測するスコアである Framingham Risk Score の発表以降も新たな CHD リスク要因が指摘されている。また日本人における循環器発症リスクは欧米人と大きくことなり、喫煙率もアジア人で高いことが知られている。日本人の発症リスクに関して先行研究は農村部のデータを中心としており、一般に都市部住民より循環器発症リスクの低いことが知られている。昨年度は、日本人の循環器疾患発症リスクの予測のために吹田研究のデータ（5886 人）の 1989 年から 2007 年までのフォローアップデータにより、フラミンガムリスクスコアに習った予測スコア（吹田スコア）を開発した。本年は同様の手法を利用し、慢性腎臓病の有無を含めた脳卒中のリスクスコアを開発した。解析には Cox 比例ハザードモデルによる調整ハザード比を用い、変数選択には stepwise 法を用いた。モデル自身の性能評価には c-statistics で評価し、Bootstrap 法を用いて 95% CI を計算した上で、Framingham Stroke Risk Score との比較を行った。

フラミンガムスコアに含まれる変数、および CKD はすべて有意な予測因子となった。吹田研究による脳卒中スコアはフラミンガムスコアより有意に良好な stroke 発症の予測能を示し、CKD をカテゴリーとして加えた場合により有効であった。

**A . 研究目的 -**

フラミンガム研究は、古典的リスクによる 10 年間の冠動脈疾患発症のリスクスコアを発表しており、広く臨床応用されている。(Circulation. 1998;97:1837-1847) さらに脳卒中に関しても、10 年間の発症予測が開発されている。(Stroke. 1994;25:40-43) しかし、99% が白人であるコホートによるため、他の人種には必ずしも当てはまらず、リスクの低い国では過大評価となることが知られている。(Eur Heart J. 2003;24:937-945)。日本人では、発症のリスクが欧米人に比べて低いことから、過大評価の

程度が大きいことが予想されるが、これまで日本人に対して、フラミンガムによる脳卒中リスクスコアの妥当性に関して検討は行われていなかった。今回我々は吹田研究のデータを用いた同種のリスクスコアを作成し、フラミンガムストロークスコアと比較して、その予測精度を検討した。

**B . 研究方法**

吹田研究は、1989 年より 12200 人の吹田市民をランダム抽出し同意を得た 30 才から 79 才の参加者 6485 人を 1989 年から 1994 年にかけてベースライン調査を行い、その後フラミンガム研究と同じく 2 年ごとの追

跡調査を行っている。今回は追跡を行った5,866人の参観者(男性2,788、女性3,078)の追跡データをもとに研究を行った。

総コレステロール、HDL、TG、空腹時血糖、血圧、喫煙歴、Creを用いた。

年齢、Creにより次のようにeGFRを計算した

$$\begin{aligned} \text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2) &= \\ 0.881 \cdot 186 \cdot \text{age} - 0.203 \cdot \text{Cre} - 1.154 & \text{ (for men)} \\ \text{eGFR} &= 0.881 \cdot 186 \cdot \text{age} - 0.203 \cdot \text{Cre} - 1.154 \\ & \cdot 0.742 \text{ (for women)}. \end{aligned}$$

CKD stageはK/DOQI clinical practice guidelinesにより計算し、CKDは次のように分類した。

Stage 3 CKD (eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

Stage 4 / 5 CKD (eGFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

コックス比例ハザードモデルを作成した。10年間の脳卒中発症リスクに関しては、次の式を用いて発症確率を計算した。

**式 1**  $P=1-S(t) \cdot \exp(X, M)$

$f(X, M) = 1 \cdot (X_1 - M_1) + \dots + n \cdot (X_n - M_n)$ ,  
S(t)は吹田コホートにおける生存関数、;

1 . . . nはコックスモデルによる回帰係数であり、M1 . . . Mnは吹田研究における各リスクファクターの平均値である。

予測精度に関しては、コックスモデルのC-statisticsとにより比較した。

**C . 研究結果** The c-statistic value of SSRS was higher than Framingham stroke risk score (FSRS) [0.816 (95%CI, 0.794-0.838) vs. 0.800 (95%CI, 0.776-0.824), p=0.01].  
3.70 per 1000 person-years.

#### リスクスコアの作成

吹田研究の参加者の特性を表1に示した。

追跡年数は中央値15.3年であり、257症例の発症を認めた。脳卒中の発症率は1000人年あたり、3.7例であった。

**表2**にCKDを加えた吹田研究によるコックスモデルの回帰係数を示した。オリジナルのFRSにくらべ、高血圧のリスクにより大きな重みがあり、日本人のリスクにおいて、高血圧の比重が高いことが示唆された。TC、HDLのカットオフに関しては、日本動脈硬化学会のガイドラインに準じた。この回帰係数を10倍し、各参加者の測定値に掛けた値を合算した後、10分の1に割り戻して式1に代入し発症確率を計算したものをもとに、臨床用に簡易に10年後の発症確率を計算できるスコアを開発した(吹田脳卒中スコア)。

CKDを用いた場合と用いない場合のC-statisticsは前者が若干高く精度が向上していた。

#### フラミンガムリスクスコアとの比較

**図1**に吹田脳卒中リスクスコアと実際の発症確率の比較を示す。スコア4分位による実測値と予測値の生存曲線は非常に良好な一致を示した。

吹田脳卒中リスクスコアとFramingham stroke risk score (FSRS)のC-statistics: 0.816 (95%CI, 0.794-0.838) と 0.800 (95%CI, 0.776-0.824)であり、吹田脳卒中リスクスコアは有意に良好な予測能を示した。(p=0.01)

#### D . 考察

今回の研究で、日本人を対象としたCKDをリスク因子として含む、新しい脳卒中発症のリスクスコアを開発した。日本人は、フラミンガム研究の対象より循環器疾患の

発症リスクが低いことから、フラミンガムリスクスコアを用いた場合には、過大評価となることを日本人に置いて初めて、定量的に示すことができた。吹田研究のリスクの平均値で補正した場合を含めても、吹田スコアはより良好な予測能をしめし、更に従来リスクスコアに含まれないCKDを予測因子として組み入れることが有用であることを示せた。

## **E . 結論**

吹田脳卒中スコアはフラミンガムスコアより有意に良好な脳卒中の予測能を示し、CKDをカテゴリーとして加えた場合により有効であった。

2. 学会発表ヨーロッパ公衆衛生学会 2015  
Milano

## **G . 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

**表 1 吹田研究の参加者特性**

	Men	Women
	(n=2796)	(n=2725)
<b>Age(years, mean ± SD)</b>	<b>56.1 ± 13.3</b>	<b>54.5 ± 12.9</b>
<b>DM (%)</b>	<b>6</b>	<b>5.8</b>
<b>Current Smoking (%)</b>	<b>49.67</b>	<b>11.91</b>
<b>Blood pressure (mmHg, %)</b>		
<b>Optimal (SBP&lt;120, DBP&lt;80)</b>	<b>30.74</b>	<b>41.68</b>
<b>Normal (SBP&lt;130, DBP&lt;85)</b>	<b>19.31</b>	<b>17.30</b>
<b>High normal(SBP&lt;140, DBP&lt;90)</b>	<b>17.98</b>	<b>15.69</b>
<b>Stage (SBP&lt;160, DBP &lt;100)</b>	<b>20.39</b>	<b>15.94</b>
<b>Stage to (SBP&lt;160, DBP 100)</b>	<b>11.59</b>	<b>9.40</b>
<b>Total cholesterol (mg/dl, %)</b>		
<b>&lt;160</b>	<b>10.12</b>	<b>6.88</b>
<b>160-199</b>	<b>39.75</b>	<b>30.52</b>
<b>200-239</b>	<b>37.41</b>	<b>39.60</b>
<b>240-279</b>	<b>10.98</b>	<b>18.51</b>
<b>280</b>	<b>1.74</b>	<b>4.49</b>
<b>LDL cholesterol (mg/dl, %)</b>		
<b>130&lt;</b>	<b>55.54</b>	<b>45.78</b>
<b>130-159</b>	<b>28.19</b>	<b>30.86</b>
<b>&gt;160</b>	<b>16.26</b>	<b>23.34</b>
<b>HDL cholesterol (mg/dl, %)</b>		
<b>&lt;35</b>	<b>11.40</b>	<b>3.28</b>
<b>35-44</b>	<b>28.71</b>	<b>16.36</b>
<b>45-49</b>	<b>15.87</b>	<b>12.25</b>
<b>50-59</b>	<b>23.82</b>	<b>29.95</b>
<b>60</b>	<b>20.20</b>	<b>38.14</b>
<b>Creatinine (mg/dl, mean ± SD)</b>	<b>0.91 ± 0.21</b>	<b>0.69 ± 0.22</b>
<b>eGFR (mean ± SD)</b>	<b>64.7 ± 24.9</b>	<b>90.6 ± 29.3</b>
<b>CKD( Stage 3) (%)</b>	<b>11.2</b>	<b>11.3</b>

**表2 吹田研究によるコックスモデルの回帰係数とスコア点数**

	N (%)	crude HR	adjusted HR	Score
Age (mean(±SD))	54.8 (±13.1)	1.10 (1.09 to 1.12)	1.09 (1.07 to 1.10)	Age <sup>1</sup>
Gender				
Female	2878 (52.5)	0.69 (0.54 to 0.88)		
Smoking status				
Non/Past	3808 (69.5)	Reference		
Current	1672 (30.5)	1.24 (0.96 to 1.6)	1.82 (1.40 to 2.37)	8
HTN medication				
Yes	608 (11.1)	3.73 (2.84 to 4.89)	1.42 (1.04 to 1.93)	4
Diabetes				
Yes	361 (6.6)	2.51 (1.77 to 3.56)	1.67 (1.17 to 2.38)	6
Coronary heart disease				
Yes	118 (2.2)	4.64 (2.91 to 7.41)	1.75 (1.08 to 2.82)	7
Blood pressure category				
SBP* <130 & DBP* <85	3082 (56.2)	Reference	Reference	
SBP <140 & DBP <90	904 (16.5)	2.20 (1.53 to 3.16)	1.32 (0.92 to 1.91)	3
SBP <160 & DBP <100	950 (17.3)	3.02 (2.18 to 4.19)	1.43 (1.01 to 2.02)	4
SBP ≥ 160 or DBP ≥ 100	544 (9.9)	5.46 (3.93 to 7.59)	2.12 (1.47 to 3.07)	9
Total Cholesterol				
<160	464 (8.5)	Reference		
≥ 160/<200	1940 (35.4)	0.72 (0.45 to 1.16)		
≥ 200/<240	2108 (38.5)	1.05 (0.67 to 1.64)		
≥ 240/<280	797 (14.5)	0.97 (0.58 to 1.62)		
≥ 280	171 (3.1)	0.56 (0.21 to 1.47)		
HDL Cholesterol				
<35	380 (6.9)	Reference		
≥ 35/<45	1218 (22.2)	0.87 (0.54 to 1.40)		
≥ 45/<50	757 (13.8)	0.60 (0.35 to 1.05)		
≥ 50/<60	1502 (27.4)	0.72 (0.45 to 1.16)		
≥ 60	1623 (29.6)	0.63 (0.39 to 1.02)		
CKD category				
G1/G2	4939 (90.1)	Reference	Reference	
G3/G4/G5	541 (9.9)	2.46 (1.81 to 3.32)	1.39 (1.02 to 1.89)	4
Atrial fibrillation				
Yes	40 (0.7)	5.22 (2.32 to 11.75)	2.57 (1.13 to 5.82)	12
LVH*				
Yes	111 (2)	3.85 (2.32 to 6.38)	1.75 (1.05 to 2.93)	7

図1 リスクスコア4分位による脳卒中発症の予測値と実測値の比較

