

## 厚生労働科学研究補助金(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

### 一般住民における潜在性冠動脈硬化進展度と冠動脈イベント予測ツールによる推算リスクとの関連の検討

研究分担者 三浦克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門  
研究協力者 藤吉朗 和歌山県立医科大学衛生学  
研究協力者 Pham Tai 滋賀医科大学アジア疫学研究センター

#### 研究要旨

冠動脈硬化進展度の優れた指標として欧米で評価が確立しているAgatstonらの方法による冠動脈石灰化スコアと本邦の代表的な冠動脈イベント予測ツールから推算されるリスクとの一致度を、滋賀県の一般男性集団（滋賀動脈硬化疫学研究）において検討した。予測ツールとしてNIPPON DATA80リスクチャート、JALSスコア、吹田スコアの3つを用いた。いずれも推算リスクが高くなるほど冠動脈硬化有所見率が高くなっており、ROC曲線による予測能の比較においても大きな違いはなかった。これらは、予測ツールの基になった危険因子の包括的組み合わせ（血圧、喫煙、糖尿病、血清脂質）の重要性が潜在性冠動脈硬化の観点からも支持された結果と考えられた。

#### A. 研究目的

冠動脈石灰化（coronary artery calcification、以下CAC）は冠動脈における潜在性動脈硬化の進展度を良く反映するのみならず、動脈硬化性疾患リスクを予測する優れた指標であることが、主に欧米の研究で報告されている。CACの定量化はコンピュータ断層撮影（computed tomography、以下CT）画像をもちいたAgatstonらの方法でなされることが多い。一方、冠動脈疾患危険因子の包括的管理に用いられる冠動脈イベント予測ツール（以下、予測ツール）として本邦ではNIPPON DATA80リスクチャートや吹田スコアなどが知られている。これらは検診項目などで得られる複数の危険因子の組み合わせを

もとに将来の冠動脈疾患の絶対危険度を推算するツールである。本研究では、2006-2008年に調査が行われたコホート参加者のCACスコアと、それら対象者の危険因子から予測ツールを用いて推算したリスクとの関連を検討した。

#### B. 研究方法

滋賀動脈硬化疫学研究（Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis 以下SESSA）男性参加者のベースライン調査（2006-2008年）のデータを用いて検討した。SESSAは滋賀県草津市の住民票の無作為抽出に基づくコホート研究である（*Atherosclerosis* 2016; 246: 141-

147)。1,094人の男性対象者（40 - 79歳）のうち、循環器疾患・冠動脈血管再建術の既往者、血清中性脂肪 $\geq 400$ mg/dL（LDL-コレステロール値の算出に必要なFriedewald式適用が不適当なため）、および必要変数欠損者を除く996名を解析対象とした。

12時間空腹後に採血し、グルコース、脂質（総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪）、クレアチニン（酵素法）、糖化ヘモグロビン（HbA1c）などを測定した。なお血清脂質は米国疾病対策予防管理センター

（Centers for Disease Control and Prevention）標準化プログラムの認証に基づく施設にて測定した。調査当時は、日本糖尿病学会（Japan Diabetes Society）の推奨プロトコルにてHbA1cを測定するのが一般的だったため、本研究では下記の式を用いて現在の日本の標準であるthe National Glycohemoglobin Standardization（NGSP）に基づく値に変換したものを解析に用いた（*J Diabetes Investig* 2012; 3: 39-40）。

$$\text{NGSP (\%)} = 1.02 \times \text{JDS (\%)} + 0.25\%$$

推定糸球体濾過量（eGFR）は血中クレアチニンと年齢とから日本腎臓病学会2012のガイドライン（*日本腎臓学会誌* 2012; 54: 1034-1191）に基づき下記の式にて求めた。

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094}$$

血圧は5分間安静後に対象者の右上腕を自動血圧計（BP-8800; Omron Colin）にて2回測定しその平均値を用いた。CACは心電図同期されたCTによる冠動脈画像をもとにAgatstonら

の方法（*Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832）に基づきスコア化した。このスコア（CACスコア）は理論的にはゼロから無限大までとることができ、スコアが高いほど動脈硬化が進展していることを示す。本邦での臨床研究は少ないがCACスコア $\geq 100$ の臨床的意義に関する報告があるため、100をカットオフとして採用した（*J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 227-239）。

予測ツールとしてNIPPON DATA80リスクチャート（以下ND80RC）（*Circ J* 2006; 70: 1249-1255）、JALS-ECCスコア（以下JALSスコア）（*Circ J* 2010; 74: 1346-1356）、および吹田スコア（*J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 748-798）の三つを選択した（表1）。これらの予測ツールは、地域住民対象のコホートをもとに作成されており、男女別に冠動脈イベントのリスクが推算される点などが共通している。

高血圧は収縮期/拡張期血圧 $> 140/90$ mmHgまたは薬物治療中、糖尿病は空腹時血糖 $\geq 126$ mg/dLまたはHbA1c（NGSP） $\geq 6.5\%$ または薬物治療中、と定義した。慢性腎臓病の定義は吹田スコアの算出方法に基づいた。

SESSA対象者から測定・評価された危険因子をもとにND80RC、JALSスコア、吹田スコアのリスク（またはスコア）を算出し5分位に分け、推定リスクの最も低い群（Q1）を対照群として残りの4群のCACスコア $\geq 100$ （冠動脈石灰化ありとする）のオッズ比と傾向P値を算出した。傾向Pの算出はCochran-Armitageの傾向検定を用いた。またCACスコア $\geq 100$ を“診断”するための受信者操作特性（Receiver Operating Characteristic以下ROC）曲線を求めその曲線下面積（area under the curve, 以下AUC）を算出した。

(倫理面への配慮)

SESSA研究では研究の趣旨を参加者に説明の上で書面にて承諾をえた参加者にのみ調査を行っており、滋賀医科大学倫理委員会の承認を経て、実施されている。

### C. 結果

研究対象者男性 996 名の平均(標準偏差)は、年齢 64.0(10.0)歳、体格指数(body mass index) 23.5 (3.0) kg/m<sup>2</sup>、収縮期血圧 136 (19)mmHg、総コレステロール 209 (33) mg/dL、HDL コレステロール 59 (17) mg/dL、LDL コレステロール 125 (32) mg/dL、中性脂肪 104 (25th, 75th パーセント・ポイント 76, 149) mg/dL、空腹時血糖 102 (21) mg/dL、HbA1c (NGSP) 6.0 (0.8)%、eGFR 73.4 (14.5) mL/分/1.73m<sup>2</sup>、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病の有所見率はそれぞれ 53.3%、17.9%、15.6%であった。

CAC スコアの中央値(25th, 75th パーセント・ポイント)は 5.5 (0.0, 83.3) であり、対象者の 22.6%が CAC スコア $\geq$ 100 であった。なお CAC スコア $\geq$ 100 をアウトカムとした多変量ロジスティック回帰では、年齢、喫煙、収縮期血圧、脂質異常薬物治療が有意に正の関連を認めた。

今回検証した全ての予測モデル (ND80RC、JALS スコア、吹田スコア)において推定リスクが上昇するほど CAC スコア $\geq$ 100 であるオッズ比が段階的に上昇していた。例えば、ND80RC を基にした解析では、Q1 (推定リスクが最も低い群)に比べて Q2、Q3、Q4、Q5 ではそれぞれオッズ比 (95%信頼区間)は 4.7 (2.0, 11.0)、8.7 (3.8, 19.7)、10.7 (4.8, 24.3)、20.5 (9.2, 45.7) であった (傾向 P<0.0001)。吹田スコアでは対応するオッズ比 (95%信頼区間)は 3.2 (1.6, 6.6)、5.2 (2.6, 10.4)、6.3 (3.2, 12.6)、

10.5 (5.4, 20.4) であった (傾向 P<0.0001)。また各予測モデルの AUC (95%信頼区間)は ND80RC 0.71 (0.68, 0.75)、JALS スコア 0.68 (0.64, 0.72)、吹田スコア 0.70 (0.66, 0.74) といずれもほぼ同程度であった (図 1)。

### D. 考察

本研究では、日本の代表的な予測ツールである ND80RC、JALS スコア、吹田スコアの 3 つを用いて冠動脈石灰化との関連を検討した。CAC スコア $\geq$ 100 のオッズ比は、いずれの予測ツールを用いても段階的に上昇していた。表 1 に示したように、今回検討した 3 つの予測ツールはいずれも検診から得られる危険因子の組み合わせにより冠動脈イベントのリスクを推算する。いずれのツールも性、年齢、喫煙、血圧値、糖尿病を用いている点は共通であるが、血清脂質については異なっている (ND80RC は総コレステロール、JALS スコアは総コレステロールまたは non-HDL コレステロール、吹田スコアは LDL コレステロールおよび HDL コレステロール)。また、吹田スコアは慢性腎臓病が加わっている。また、イベント予測期間 (5 年 vs 10 年)、基となるコホート研究のベースライン年代、アウトカムイベント (冠動脈死亡 vs 発症) が少しずつ異なっている。それにも拘らず冠動脈石灰化 (CAC スコア $\geq$ 100) の AUC が三つの予測ツールではほぼ同程度 (0.68–0.71) であったことは興味深い。用いられた個々の危険因子の組み合わせが多少異なっても CAC $\geq$ 100 レベルの潜在性冠動脈硬化予測能には大きな差がないと考えられた。特に慢性腎臓病を加えた吹田スコアで予測能に明らかな改善が見られず、これ以外の危険因子により予測可能と考えられた。

CAC は冠動脈硬化進展度の指標であるとともに、(欧米においては)冠動脈疾患・循環器

疾患イベントの優れた予測マーカーでもあり、2018年の米国心臓協会コレステロール管理ガイドラインでもその臨床的な有用性が記載されている (*J Am Coll Cardiol.* Nov 2018; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003)。本研究の結果は、本邦の検診項目の妥当性を潜在性動脈硬化の観点からも支持する結果と考える。

## E. 結論

本邦の代表的予測ツールから推算された冠動脈疾患リスクは、冠動脈硬化進展度の直接的指標である冠動脈石灰化とよく一致し、ツールによる違いは大きくなかった。このことは予測ツールを構成する危険因子の組み合わせの妥当性を潜在性動脈硬化のレベルで支持するものである。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Pham T, Fujiyoshi A, Arima H, Tanaka-Mizuno S, Hisamatsu T, Kadowaki S, Kadota A, Zaid M, Sekikawa A, Yamamoto T, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group. Association of coronary artery calcification with estimated coronary heart disease risk from prediction models in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler*

*Thromb* 2018; 25: 477-489.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. 本研究で検討した 3 つの予測ツールの概要

基となるコホート名 (算出データの追跡期間)	ベースライン	予測対象イベント	リスク評価期間	推算に必要な危険因子
NIPPON DATA80 (19年)	1980年	虚血性心疾患 死亡	10年予後	性、年齢、喫煙、糖尿病、収縮期 血圧 (mmHg)、総コレステロール (mg/dL)
JALS-ECC (7.6年)	1985年	急性心筋梗塞 発症	5年予後	性、年齢、喫煙、血圧カテゴリ、糖 尿病、総コレステロール(または non-HDL-コレステロール)
吹田コホート (11.8年)	1989年	虚血性心疾患 イベント発症 (死亡と血管再 建術とを含む)	10年予後	性、年齢、喫煙、血圧カテゴリ、糖 尿病、慢性腎臓病、HDL-コレステ ロール、LDL-コレステロール

図 1. 予測ツールごとの CAC スコア $\geq 100$  の診断能 (ROC 曲線、AUC とその 95%信頼区間)



