

令和元年度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

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等一般-003）」2019年度分担研究報告書

## 5. 統合研究の要約

### 血圧と総コレステロール値別の冠動脈疾患死亡生涯リスク

研究分担者	大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部 斎藤重幸 札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎・臨床医学講座 坂田清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 石川鎮清 自治医科大学医学教育センター 木山昌彦 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター 岡山明 生活習慣病予防研究センター
実務担当者	佐藤倫広 東北医科薬科大学医学衛生学・公衆衛生学教室
研究協力者	浅山敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 西連地利己 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座 入江ふじこ 茨城県日立保健所 杉山大典 慶應義塾大学看護医療学部 田中佐智子 滋賀医科大学医学部医療統計部門 和氣宗 滋賀医科大学医学部医療統計部門
顧問	今井潤 東北血圧管理協会

#### 研究要旨:

【目的】生涯リスクとは、一生を通じて対象アウトカムが発生する確率（割合）を示す。EPOCH-JAPAN データベースを用いた過去の検討で、血圧と総コレステロール高値が冠動脈疾患死亡相対リスクを相乗的に高めることを報告している。本研究では、総コレステロール値を考慮して、血圧レベル別の冠動脈疾患死亡生涯リスクを算出した。

【方法】日本の13コホート研究より、対象者105,432名（平均年齢55.0歳、男性42.5%）のデータを抽出し、血圧・総コレステロール分類ごとの冠動脈疾患死亡生涯リスクを算出した。

【結果】平均追跡期間15年(1,553,735人年)の間に、冠動脈疾患死889例が認められた。35歳時点の冠動脈疾患死亡の10年リスクは、最も高い群でも0.11%であったが、生涯リスクの場合は最も低い群でも1.84%であった。血圧レベルが高い群ほど冠動脈疾患死亡生涯リスクは高く、この関連は特に総コレステロール高値（ $\geq 220$  mg/dL）群で明瞭であった。II-III度高血圧（収縮期/拡張期血圧 $\geq 160/\geq 100$  mmHg）かつ総コレステロール高値群における35歳時点の冠動脈疾患死亡生涯リスクは、男性で7.73%、女性で5.77%であった（95%信頼区間はそれぞれ3.53-10.28%および3.83-7.25%）。また、生涯リスクは基準年齢が若年ほど高値を示した。

【考察】生涯リスクは、若年者に対して血圧高値・コレステロール高値が循環器疾患につながることを実感させるために有用あり、本研究結果はその基礎情報となる。

#### A. 研究目的

高血圧と総コレステロールは、冠動脈疾患の強いリスク要因である。過去の

EPOCH-JAPAN データベースを用いた検討で

は、血圧と総コレステロールは相乗的に冠動脈疾患死亡リスクを高めることが示されている<sup>1</sup>。

しかし、これは相対リスクでの評価である。正常に比べて何倍リスクが高いかを示した相対リスクよりも、発症率のような絶対リスクの方がより具体的な値であるため一般国民に理解されやすい。

絶対リスクの指標として、これまで10年リスクが多用されてきた。しかし、10年リスクといった短期絶対リスクは年齢に大きく依存するため、若年者では極端に過小評価される問題があった。そこで近年、一生を通じて対象アウトカムが発生する確率（割合）を示す“生涯リスク”が注目されている。例えば35歳時点の生涯リスクは、死亡するまでの約45年間（大よその平均余命）に対象アウトカムが発生する確率となる。

EPOCH-JAPAN データベースを用いた過去の検討で、血圧が高くなるごとに冠動脈疾患死亡の生涯リスクが明瞭に上昇し、さらに基準年齢が若いほど高値であったことを報告している<sup>2</sup>。本研究では、さらに総コレステロールレベルを考慮して、血圧レベル別の冠動脈疾患死亡生涯リスクを算出した。

## B. 研究方法

### <対象者>

日本の一般住民を対象としたコホートの統合データベース「EPOCH-JAPAN」に解析当時含まれていたコホートのうち、13コホートから得られた対象者105,432名（平均年齢55.0歳、男性42.5%）を解析対象者とした。

### <血圧分類と総コレステロール分類>

収縮期/拡張期血圧に基づき、正常・正常高値血圧（<130 / <80 mmHg）、高値血圧（130–139 / 80–89 mmHg）、I度高血圧（140–159 / 90–99 mmHg）、およびII–III度高血圧（ $\geq 160$  /  $\geq 100$  mmHg）の4分類を定義した。さらに、総コレステロール値220 mg/dLで2分割し、血圧レベルと総コレステロール値の組

み合わせで対象者を8群に分類した。

### <統計解析>

統計解析には SAS software, ver 9.4 (SAS Institute, Cary, NC)を用いた。SAS マクロである the Practical Incidence Estimator (PIE)を使用し、35歳、45歳、55歳、65歳、および75歳の各年齢時点における血圧分類ごとの冠動脈疾患死亡の生涯リスクを男女別に算出した。<sup>3</sup>この時、アウトカムとした死亡以外の死亡を競合リスクとして調整した。

## C. 研究結果

平均追跡期間15年(1,553,735人年)の間に、冠動脈疾患死亡889例が認められた。35歳時点の冠動脈疾患死亡10年リスクは、全ての血圧・総コレステロール群で $\leq 0.11\%$ であった。一方、35歳時点の冠動脈疾患死亡生涯リスクは、最低でも1.83%であった。

各基準年齢別に算出した血圧・総コレステロール分類ごとの冠動脈疾患死亡生涯リスクを図に示す。血圧と冠動脈疾患死亡生涯リスクとの関連は、総コレステロール値が高い群でより明瞭であった。35歳時点における男/女のII–III度高血圧の冠動脈疾患死亡生涯リスク(95%信頼区間)は、総コレステロール値<220 mg/dL群では5.11 (3.24–6.32)% / 3.78 (2.34–4.82)%であった一方、総コレステロール値 $\geq 220$  mg/dL群では7.73 (3.53–10.28)% / 5.77 (3.83–7.25)%であった。また、総コレステロールのカットオフ値を240 mg/dLに変更したとき、45歳時点の冠動脈疾患死亡リスクは総コレステロール値 $\geq 240$  mg/dLかつII–III度高血圧群で11.08% (男性) / 6.76% (女性)とさらに高い値を示した。基準年齢が若年ほど、全体の冠動脈疾患死亡生涯リスクは高値を示した。

## D. 考察

本研究の結果、短期的な絶対リスクである冠動脈疾患死亡 10 年リスクは、基準年齢が若年では 1%未満と極めて低い値を示した。一方、冠動脈疾患死亡生涯リスクは、若年ほど高い値を示し、特に総コレステロール高値群で血圧と明瞭に関連していた。

吹田コホート研究から算出された 45 歳時点の冠動脈疾患発症の生涯リスクは、高血圧男性で 26.95%、高血圧女性で 14.85%であった<sup>4</sup>。また、同コホート研究により、コレステロール高値も冠動脈疾患発症生涯リスクと関連していることが報告されている<sup>5</sup>。しかし、単一コホートでは、血圧とコレステロール値との組み合わせと冠動脈疾患生涯リスクとの関連は検討できなかった。本研究では、“死亡”をアウトカムとしているため吹田コホート研究の結果よりも生涯リスクは低く算出されているが、初めてアジア人種における血圧とコレステロールによる分類ごとの冠動脈疾患死亡生涯リスクを算出した。

## E. 結論

総コレステロール高値群で、血圧と冠動脈疾患死亡生涯リスクは明瞭に関連した。生涯リスクは、特に若年者に対して、血圧やコレステロール高値が将来の循環器疾患につながることを実感させるために有用な保健指標と考えられており、本研究結果はその基礎情報となる。

## 引用文献

1. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, *et al.* Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan. *Hypertension*. 2015;65:517-524.
2. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K,

Murakami Y, *et al.* Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level: EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). *Hypertension*. 2019;73:52-59.

3. Beiser A, D'Agostino RB, Sr., Seshadri S, Sullivan LM, *et al.* Computing estimates of incidence, including lifetime risk: Alzheimer's disease in the Framingham Study. The Practical Incidence Estimators (PIE) macro. *Stat Med*. 2000;19:1495-1522.
4. Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, *et al.* Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res*. 2016;39:548-551.
5. Sugiyama D, Turin TC, Yeasmin F, Rumana N, *et al.* Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population: Results from the Suita Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;in press.
6. American College of Cardiology. ASCVD Risk Estimator Plus. Available at: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>. Accessed 22 Nov, 2019.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Satoh M, Ohkubo T, Asayama K,

Murakami Y, *et al.* Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increase Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH–JAPAN. 2020 (accepted).

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

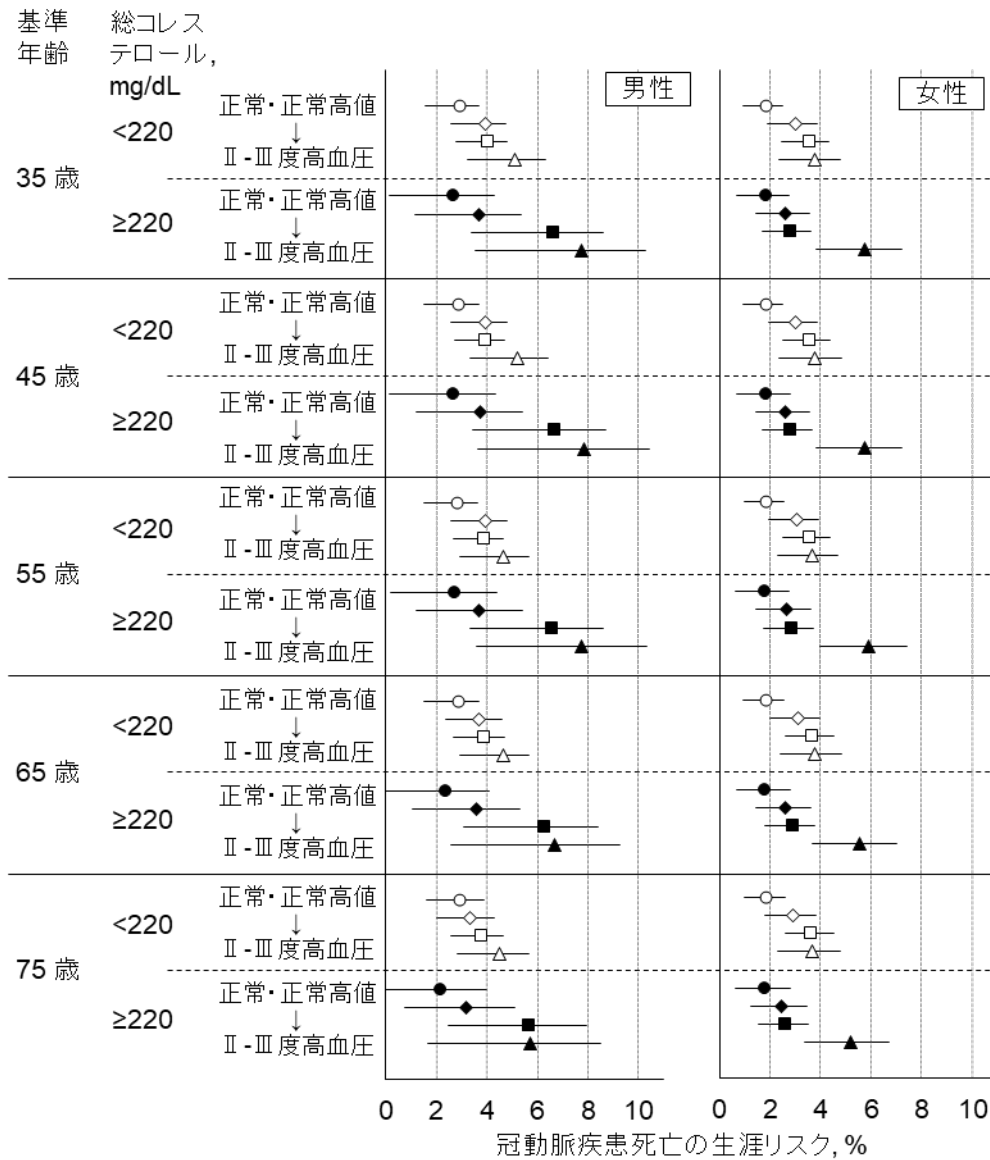


図. 血圧・総コレステロール値分類ごとの冠動脈疾患死亡生涯リスク

対象者は、血圧レベルにより正常・正常高値血圧(○)、高値血圧(◇)、I度高血圧(□)、およびII-III度高血圧(△)の4分類に、脂質レベルによりさらに<220 mg/dL(closed symbol)および≥220 mg/dL(closed symbol)の2群に分割されている。

令和元年度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総括研究報告書

生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等一般-003）：2019年度総括報告

総コレステロール層別後の血圧分類と冠動脈疾患死の生涯リスク

研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

山田美智子 放射線影響研究所臨床研究部

斎藤 重幸 札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎・臨床医学講座

坂田 清美 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座

石川 鎮清 自治医科大学医学教育センター

木山 昌彦 大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター

岡 山 明 生活習慣病予防研究センター

研究協力者 今井 潤 東北血圧管理協会

浅山 敬 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

西連地利己 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座

入江ふじこ 茨城県日立保健所

杉山 大典 慶應義塾大学看護医療学部

実務担当者 佐藤 倫広 東北医科薬科大学医学衛生学・公衆衛生学教室

【目的】生涯リスクとは、一生を通じて対象アウトカムが発生する確率であり、保健指導の資料として有用な指標と考えられている。本研究では、日本の代表的なコホートを統合した EPOCH-JAPAN データベースを用い、総コレステロール値(TC)で層別後の、血圧レベル別の冠動脈疾患(CHD)死の生涯リスクを、日本高血圧学会によって近年改定された高血圧基準値を考慮して算出した。

【方法】日本の13コホート研究より、105,432名(男性42.5%、平均年齢55.1歳)のデータを抽出した。正常・正常高値血圧([収縮期/拡張期]<130/<80 mmHg)、高値血圧(130-139/80-89 mmHg)、I度高血圧(140-159/90-99 mmHg)、II-III度高血圧( $\geq 160/\geq 100$  mmHg)の4群を、TC $\geq 220$  mg/dLでさらに層別化した。計8群のCHD死の生涯リスクを、CHD死以外の死亡を競合リスクとして考慮したモデルで算出した。

【結果】平均追跡期間15年(1,553,735人年)の間に、冠動脈疾患死889例が認められた。各血圧・TCグループの35歳時点のCHD死10年リスクは、0.11%以下であった。一方、CHD死生涯リスクは、最小で1.84%であり、血圧高値となるごとに上昇し、TC $\geq 220$  mg/dLかつII-III度高血圧群の男性/女性でそれぞれ7.73%/5.77% (95%信頼区

間: 3.53%–10.28%/ 3.83%–7.25%)であった。正常血圧・正常高値血圧群では、TC $\geq$  220 mg/dL 群と TC<220 mg/dL 群の CHD 死生涯リスクの差が男性で $\leq$ 0.25%、女性で $\leq$ 0.40%であった。高血圧かつ TC 高値群の CHD 死生涯リスクは、若年ほど高値を示した。

【考察】TC 高値は、特に高血圧群における CHD 死生涯リスクを上昇させることが示唆された。本研究結果は、若年者に高血圧・脂質異常症予防を促すための保健指導に役立つと考えられる。

#### ※学会発表

佐藤倫広、大久保孝義、浅山敬、村上義孝、杉山大典、山田美智子、斎藤重幸、坂田清美、入江ふじこ、西連地利己、石川鎮清、木山昌彦、岡山 明、三浦克之、今井潤、上島弘嗣、岡村智教.

総コレステロール層別後の、米国基準を踏まえた高血圧分類と冠動脈疾患死の生涯リスク —EPOCH-JAPAN—. 第 55 回日本循環器病予防学会学術集会. 一般演題(口演)3 心血管指標②, 2019 年 5 月 11 日、口演

Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y, Sugiyama D, Waki T, Tanaka S, Yamada M, Saitoh S, Sakata K, Irie F, Sairench T, Ishikawa S, Kiyama M, Okayama A, Miura K, Imai Y, Ueshima H and Tomonori Okamura. Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increase Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH–JAPAN. *J Atheroscler Thromb*, in press

## 血中 AST、ALT 濃度と循環器疾患死亡との関連に関する研究

研究分担者：磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 教授  
研究分担者：八谷 寛 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授  
研究協力者：李 媛英 藤田医科大学医学部公衆衛生学 助教

### 目的：

肝逸脱酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ：ALT、γグルタミルトランスペプチダーゼ：GGTP）は特定健康診査の基本的な健診項目に含まれており、我々は以前、AST、ALT に独立した GGTP と心血管疾患（冠血管疾患および脳卒中：CVD）死亡の関連を報告しているが (Li Y, Okamura T et al, Serum γ-glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:792-9.)、AST、ALT と心血管疾患リスクに関するエビデンスも十分でない。そこで、AST、ALT それぞれと CVD 死亡率との関連性を大規模な日本人集団代表コホートである EPOCH-Japan データにおいて調べた。

### 対象者：

EPOCH-JAPAN の対象者男性 61,083 人、女性 86,382 人のうち、40 歳未満あるいは 80 歳以上の者(N=17,301)、循環器疾患既往歴ある者(N=6,602)、肝逸脱酵素の情報がないコホート(N=44,180)、糖尿病の既往歴のないサブコホート及びその他の調整変数の欠損がある者(N=19,708)を除外し、最終的に 56,190 人（男性 24,116 人、女性 32,074 人）を解析対象とし、男女別に分析した。

### 統計解析：

AST と ALT はそれぞれ 50 IU/L 未満を男女別に四分位で 4 群に分け、50 IU/L 以上の群と合わせ、5 群に分けた。モデル 1 では年齢（連続量）を補正し、モデル 2 では更に喫煙状況（現、過去、非）、飲酒状況（現、過去、非）、body mass index（男女別五分位）、収縮期血圧（男女別五分位）、血清トリグリセライド（男女別五分位）、血清総コレステロール（男女別五分位）、血清 HDL コレステロール（男女別五分位）、糖尿病の既往歴の有無を補正した。モデル 3 ではさらに GGTP（男女別五分位）、ALT、AST（いずれも男女別 5 群）を補正し、CVD 死亡の多変量調整ハザード比（HR）を Cox 比例ハザードモデルより算出した。

### 結果：

男性において AST 濃度が最も低い群（4-19 IU/L）に比し、第二群（20-23 IU/L）、第三群（24-28 IU/L）、第四群（29-49 IU/L）第五群（50-2256 IU/L）の CVD 死亡の多変量調整（モデル 3）HR は 1.34 (1.05-1.71)、1.23 (0.93-1.63)、1.57 (1.15-2.15)、2.81 (1.65-4.78)であり、Log-AST の 1SD 増加の多変量調整（モデル 3）HR は 1.21 (1.08-1.36)であった。女性において AST 濃度が最も低い群（5-18 IU/L）に比し、第二群（19-21 IU/L）、第三群（22-25 IU/L）、第四群（26-49 IU/L）第五群（50-602 IU/L）の CVD



死亡の多変量調整（モデル3）HR は 1.05 (0.77-1.42)、1.12 (0.82-1.54)、1.55 (1.10-2.20)、2.59 (1.23-5.48)であり、Log-AST の 1SD増加の多変量調整（モデル3）HR は 1.20 (1.06-1.35)であった（Table 3）。

男性においてALT濃度が最も低い群（2-15 IU/L）に比し、第二群（16-20 IU/L）、第三群（21-27 IU/L）、第四群（28-49 IU/L）第五群（50-1347 IU/L）のCVD死亡の多変量調整（モデル3）HR は 0.95 (0.76-1.19)、0.89 (0.67-1.16)、0.55 (0.39-0.78)、0.62 (0.37-1.06)であり、Log-ALT の 1SD増加の多変量調整（モデル3）HR は 0.83 (0.73-0.95)であった。女性においてALT濃度が最も低い群（2-13 IU/L）に比し、第二群（14-17 IU/L）、第三群（18-22 IU/L）、第四群（23-49 IU/L）第五群（50-1016 IU/L）のCVD死亡の多変量調整（モデル3）HR は 0.75 (0.57-0.99)、0.84 (0.61-1.16)、0.66 (0.45-0.98)、0.53 (0.24-1.16)であり、Log-ALT の 1SD増加の多変量調整（モデル3）HR は 0.84 (0.73-0.97)であった（Table 4）。しかし、ASTを調整しないモデル2での第五群のHR は男性で 1.56 (1.11-2.20)、女性で 1.58 (0.98-2.56)であった。

考察：

男女ともAST高値、ALTの低値はCVD死亡のリスク上昇に関連する可能性が示唆されたが、特にALTについてASTとの組み合わせでの評価などさらなる検討が必要である。

Table 1. Sex-specific means (standard deviation) or proportions according to 5 groups of aspartate aminotransferase (AST).

	Quintiles of AST				
Men					
AST, Range, median (IU/L)	4-19, 17	20-23, 22	24-28, 26	29-49, 33	50-2256, 66
Number of men	5061	6125	5886	6041	1003
Age at study entry, years	57.3 (10.6)	59.5 (10.5)	60.2 (10.4)	60.5 (10.3)	60.3 (9.6)
Aspartate aminotransferase, IU/L	17.0 (2.0)	21.5 (1.1)	25.9 (1.4)	34.5 (5.1)	82.7 (81.0)
Alanine aminotransferase, IU/L	15.4 (4.9)	19.7 (6.2)	24.2 (8.2)	34.2 (14.9)	80.8 (65.6)
$\gamma$ -Glutamyltransferase, IU/L	29.8 (22.5)	35.9 (28.0)	43.7 (37.8)	68.6 (72.5)	194.8 (231.9)
Serum total cholesterol, mg/dl	197.2 (33.8)	198.6 (33.9)	199.3 (33.6)	198.7 (36.0)	182.9 (42.6)
Serum triglycerides, mg/dl	125.6 (76.4)	129.1 (84.5)	132.3 (89.1)	145.4 (112.5)	177.7 (162.2)
HDL cholesterol, mg/dl	50.6 (13.4)	52.6 (14.0)	54.3 (14.6)	55.6 (15.9)	52.8 (17.7)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.0 (2.7)	23.3 (2.8)	23.6 (2.8)	23.9 (3.1)	23.8 (3.7)
Systolic blood pressure, mm Hg	129.0 (18.9)	131.1 (18.6)	132.8 (18.9)	134.9 (18.9)	139.6 (21.0)
Former drinkers (%)	5.47	6.32	5.95	5.4	6.88
Current drinkers (%)	67.54	69.37	74.07	78.22	78.36
Former smokers (%)	27.45	29.47	31.14	29.6	29.01
Current smokers (%)	48.03	42.2	38.84	39.94	49.95
History of diabetes (%)	8.44	6.42	5.69	6.37	13.56
Women					
AST, Range, median (IU/L)	5-18, 16	19-21, 20	22-25, 23	26-49, 29	50-602, 63
Number of women	7773	7305	8298	8131	567
Age at study entry, years	54.3 (10.3)	59.4 (10.0)	61.8 (8.9)	63.0 (8.6)	62.0 (8.7)
Aspartate aminotransferase, IU/L	16.0 (1.9)	20.0 (0.8)	23.4 (1.1)	30.8 (5.0)	76.3 (44.0)
Alanine aminotransferase, IU/L	13.1 (3.9)	16.5 (4.5)	19.5 (5.5)	28.1 (11.4)	84.1 (59.9)
$\gamma$ -Glutamyltransferase, IU/L	16.4 (10.0)	19.0 (14.1)	21.5 (15.8)	30.5 (32.3)	75.1 (86.7)
Serum total cholesterol, mg/dl	205.8 (35.1)	211.5 (33.9)	213.1 (33.9)	213.6 (34.6)	204.5 (43.6)
Serum triglycerides, mg/dl	106.3 (65.2)	115.3 (69.2)	117.1 (69.1)	122.3 (77.5)	139.8 (129.6)
HDL cholesterol, mg/dl	57.7 (14.0)	58.5 (14.1)	59.5 (14.5)	59.5 (15.3)	55.7 (14.3)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.2 (3.1)	23.6 (3.2)	23.8 (3.4)	24.1 (3.6)	25.4 (4.2)
Systolic blood pressure, mm Hg	125.4 (19.6)	128.0 (20.0)	129.5 (20.3)	131.3 (20.2)	137.7 (21.7)
Former drinkers (%)	1.67	1.46	1.42	1.66	2.82
Current drinkers (%)	22.89	18.66	17.85	16.3	17.64
Former smokers (%)	2.73	1.75	1.37	1.32	2.47
Current smokers (%)	7.92	4.78	3.24	3.49	7.58
History of diabetes (%)	4.46	3.29	3.12	3.39	7.94

Table 2. Sex-specific means (standard deviation) or proportions according to 5 groups of aspartate aminotransferase (ALT).

Men	Quintiles of ALT				
	2-15, 13	16-20, 18	21-27, 23	28-49, 34	50-1347, 64
ALT, Range, median (IU/L)	2-15, 13	16-20, 18	21-27, 23	28-49, 34	50-1347, 64
Number of men	5146	6087	5760	5494	1629
Age at study entry, years	60.5 (10.9)	60.6 (10.4)	59.9 (10.2)	57.9 (10.2)	56.3 (10.1)
Aspartate aminotransferase, IU/L	19.4 (4.3)	22.8 (5.0)	25.9 (5.9)	31.8 (10.9)	61.0 (67.4)
Alanine aminotransferase, IU/L	12.5 (2.2)	18.0 (1.4)	23.7 (1.9)	35.0 (5.8)	77.5 (51.3)
$\gamma$ -Glutamyltransferase, IU/L	27.0 (21.6)	34.1 (28.8)	45.5 (40.7)	71.3 (78.1)	146.1 (184.8)
Serum total cholesterol, mg/dl	192.5 (33.3)	196.7 (33.2)	198.6 (34.0)	202.9 (35.7)	199.7 (42.8)
Serum triglycerides, mg/dl	110.0 (66.7)	120.6 (79.0)	134.6 (88.0)	160.7 (117.9)	186.6 (139.4)
HDL cholesterol, mg/dl	53.4 (14.2)	54.4 (14.7)	54.0 (14.9)	52.6 (14.9)	49.3 (15.2)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.1 (2.6)	23.0 (2.6)	23.7 (2.7)	24.5 (2.9)	25.3 (3.5)
Systolic blood pressure, mm Hg	130.6 (19.7)	131.5 (19.0)	132.4 (18.7)	133.8 (18.7)	136.3 (19.0)
Former drinkers (%)	5.69	5.91	5.75	5.62	7.12
Current drinkers (%)	70.13	72.22	73.61	75.01	71.95
Former smokers (%)	28.27	30.13	29.97	29.27	29.65
Current smokers (%)	49.48	41.66	38.96	39.55	44.01
History of diabetes (%)	5.97	6.37	6.23	7.86	11.66
Women					
ALT, Range, median (IU/L)	2-13, 11	14-17, 16	18-22, 20	23-49, 28	50-1016, 64
Number of women	7582	8297	7575	7688	932
Age at study entry, years	56.8 (11.3)	60.1 (10.1)	61.1 (9.3)	60.9 (8.8)	59.9 (8.5)
Aspartate aminotransferase, IU/L	17.8 (3.6)	20.8 (3.7)	23.2 (4.2)	28.4 (6.9)	60.0 (39.1)
Alanine aminotransferase, IU/L	11.0 (1.9)	15.5 (1.1)	19.8 (1.4)	29.6 (6.4)	76.4 (47.6)
$\gamma$ -Glutamyltransferase, IU/L	14.6 (7.6)	17.7 (10.4)	21.4 (14.4)	32.8 (31.2)	68.3 (78.2)
Serum total cholesterol, mg/dl	205.9 (35.0)	210.2 (33.4)	212.8 (33.7)	214.8 (35.3)	211.4 (40.9)
Serum triglycerides, mg/dl	100.6 (59.7)	109.6 (63.1)	117.4 (70.9)	132.5 (85.0)	144.1 (96.9)
HDL cholesterol, mg/dl	58.4 (14.3)	59.4 (14.4)	59.5 (14.5)	58.1 (14.8)	55.5 (14.1)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.4 (2.9)	23.3 (3.1)	24.0 (3.3)	24.9 (3.6)	26.1 (4.1)
Systolic blood pressure, mm Hg	124.3 (19.7)	128.0 (20.0)	129.9 (20.3)	132.3 (20.2)	138.9 (21.8)
Former drinkers (%)	1.54	1.48	1.35	1.81	2.68
Current drinkers (%)	19.9	19.44	18.75	17.47	17.49
Former smokers (%)	2.57	1.51	1.47	1.57	2.47
Current smokers (%)	7.07	4.27	4.11	3.98	5.79
History of diabetes (%)	2.66	3.1	3.38	4.89	8.15

Table 3. Age- and multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confident intervals for mortality from cardiovascular disease according to quintiles of AST and one SD increment of log AST.

	Quintiles of AST					HR1 <sup>†</sup>	Trend p
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4	Q5 (high)		
<b>Men</b>							
Range, median (IU/L)	4-19, 17	20-23, 22	24-28, 26	29-49, 33	50-2256, 66		
No. at risk	5061	6125	5886	6041	1003		
Person-years	49,338	53,756	49,284	49,364	8,147		
<b>Stroke</b>							
No. of mortality	33	63	48	62	22		
Mortality rate	0.67	1.17	0.97	1.26	2.70		
Model 1	1	1.59 (1.04-2.42)	1.27 (0.81-2.00)	1.68 (1.09-2.57)	3.81 (2.22-6.56)	1.27 (1.14-1.41)	<.0001
Model 2	1	1.57 (1.03-2.40)	1.29 (0.82-2.04)	1.58 (1.02-2.44)	2.98 (1.71-5.21)	1.22 (1.09-1.36)	0.001
Model 3	1	1.60 (1.03-2.48)	1.33 (0.81-2.19)	1.64 (0.95-2.83)	2.55 (1.08-6.03)	1.17 (0.97-1.41)	0.10
<b>Ischemic stroke</b>							
No. of mortality	19	34	22	26	12		
Mortality rate	0.39	0.63	0.45	0.53	1.47		
Model 1	1	1.44 (0.82-2.53)	0.97 (0.53-1.81)	1.19 (0.65-2.16)	3.93 (1.90-8.13)	1.22 (1.03-1.44)	0.02
Model 2	1	1.48 (0.84-2.61)	0.99 (0.53-1.86)	1.15 (0.62-2.12)	3.25 (1.53-6.89)	1.17 (0.99-1.39)	0.06
Model 3	1	1.66 (0.92-3.00)	1.19 (0.60-2.37)	1.39 (0.64-3.02)	2.81 (0.82-9.56)	1.07 (0.81-1.39)	0.65
<b>Hemorrhagic stroke</b>							
No. of mortality	7	16	15	24	5		
Mortality rate	0.14	0.30	0.30	0.49	0.61		
Model 1	1	1.91 (0.78-4.66)	1.87 (0.76-4.63)	2.92 (1.24-6.88)	3.84 (1.21-12.16)	1.33 (1.11-1.60)	0.002
Model 2	1	1.97 (0.80-4.82)	2.10 (0.84-5.25)	3.11 (1.30-7.47)	3.21 (0.98-10.46)	1.30 (1.07-1.58)	0.01
Model 3	1	1.63 (0.65-4.09)	1.55 (0.58-4.15)	2.37 (0.84-6.66)	2.58 (0.49-13.43)	1.34 (0.95-1.90)	0.10
<b>Coronary heart disease</b>							
No. of mortality	33	48	35	44	13		
Mortality rate	0.67	0.89	0.71	0.89	1.60		
Model 1	1	1.28 (0.82-1.99)	1.02 (0.63-1.65)	1.31 (0.83-2.07)	2.15 (1.13-4.10)	1.12 (0.97-1.28)	0.11
Model 2	1	1.35 (0.86-2.11)	1.15 (0.70-1.87)	1.48 (0.92-2.38)	2.29 (1.18-4.45)	1.14 (1.00-1.31)	0.06
Model 3	1	1.30 (0.82-2.08)	1.13 (0.66-1.93)	1.69 (0.94-3.04)	3.59 (1.31-9.83)	1.20 (0.96-1.50)	0.12
<b>Cardiovascular disease</b>							
No. of mortality	117	175	137	158	49		
Mortality rate	2.37	3.26	2.78	3.20	6.01		
Age-adjusted HR	1	1.28 (1.01-1.62)	1.08 (0.84-1.39)	1.28 (1.00-1.63)	2.34 (1.67-3.27)	1.16 (1.08-1.24)	<.0001
Model 1	1	1.31 (1.03-1.66)	1.15 (0.90-1.49)	1.32 (1.03-1.69)	2.15 (1.52-3.03)	1.14 (1.07-1.23)	0.000
Model 2	1	1.34 (1.05-1.71)	1.23 (0.93-1.63)	1.57 (1.15-2.15)	2.81 (1.65-4.78)	1.21 (1.08-1.36)	0.001
<b>Women</b>							
Range, median (IU/L)	5-18, 16	19-21, 20	22-25, 23	26-49, 29	50-602, 63		
No. at risk	7773	7305	8298	8131	567		
Person-years	70,971	58,399	60,020	57,184	4,787		
<b>Stroke</b>							
No. of mortality	35	43	50	62	12		
Mortality rate	0.49	0.74	0.83	1.08	2.51		
Model 1	1	1.09 (0.70-1.71)	1.13 (0.73-1.76)	1.41 (0.93-2.16)	2.94 (1.52-5.68)	1.19 (1.07-1.32)	0.002
Model 2	1	1.17 (0.74-1.84)	1.24 (0.80-1.93)	1.50 (0.98-2.31)	2.78 (1.42-5.42)	1.17 (1.06-1.30)	0.003
Model 3	1	1.25 (0.79-1.99)	1.40 (0.87-2.24)	1.73 (1.02-2.95)	5.81 (2.22-15.24)	1.30 (1.09-1.55)	0.003
<b>Ischemic stroke</b>							
No. of mortality	19	16	26	29	3		
Mortality rate	0.27	0.27	0.43	0.51	0.63		
Model 1	1	0.74 (0.38-1.45)	1.12 (0.62-2.04)	1.23 (0.68-2.22)	1.29 (0.38-4.36)	1.08 (0.90-1.29)	0.40
Model 2	1	0.78 (0.40-1.52)	1.17 (0.64-2.14)	1.29 (0.71-2.35)	1.22 (0.36-4.20)	1.07 (0.90-1.27)	0.47
Model 3	1	0.90 (0.45-1.78)	1.46 (0.76-2.81)	1.69 (0.79-3.63)	4.25 (0.92-19.53)	1.27 (0.96-1.67)	0.10
<b>Hemorrhagic stroke</b>							
No. of mortality	6	13	7	10	6		
Mortality rate	0.08	0.22	0.12	0.17	1.25		
Model 1	1	2.01 (0.75-5.35)	0.93 (0.31-2.81)	1.33 (0.47-3.76)	9.29 (2.96-29.19)	1.38 (1.15-1.66)	0.001
Model 2	1	2.13 (0.79-5.70)	0.96 (0.31-2.92)	1.23 (0.43-3.53)	7.14 (2.23-22.89)	1.30 (1.08-1.57)	0.01
Model 3	1	1.90 (0.69-5.22)	0.78 (0.24-2.54)	0.73 (0.20-2.59)	3.81 (0.57-25.36)	1.10 (0.78-1.56)	0.59
<b>Coronary heart disease</b>							
No. of mortality	17	11	15	26	4		
Mortality rate	0.24	0.19	0.25	0.45	0.84		
Model 1	1	0.56 (0.26-1.20)	0.73 (0.36-1.48)	1.28 (0.68-2.38)	1.92 (0.65-5.73)	1.21 (1.01-1.45)	0.04
Model 2	1	0.58 (0.27-1.25)	0.73 (0.36-1.49)	1.23 (0.65-2.32)	1.81 (0.59-5.54)	1.18 (0.98-1.41)	0.08
Model 3	1	1.30 (0.82-2.08)	1.13 (0.66-1.93)	1.69 (0.94-3.04)	3.59 (1.31-9.83)	1.10 (0.81-1.49)	0.56
<b>Cardiovascular disease</b>							
No. of mortality	88	91	103	141	22		
Mortality rate	1.24	1.56	1.72	2.47	4.60		
Model 1	1	0.93 (0.69-1.25)	0.96 (0.72-1.28)	1.31 (1.00-1.73)	2.13 (1.33-3.40)	1.16 (1.08-1.25)	0.0001
Model 2	1	1.00 (0.75-1.35)	1.04 (0.78-1.39)	1.38 (1.05-1.82)	2.09 (1.30-3.36)	1.15 (1.07-1.24)	0.0002
Model 3	1	1.05 (0.77-1.42)	1.12 (0.82-1.54)	1.55 (1.10-2.20)	2.59 (1.23-5.48)	1.20 (1.06-1.35)	0.003

Mortality rate is expressed as /1000 person-years. □

†HR1: HR for 1 SD of log AST (0.36 for men, 0.30 for women).

Model 1: adjusted for age (continuous). Model 2: further adjusted for smoking status (never, former, and current), alcohol drinking status (never, former, and current), body mass index (sex-specific quintiles), systolic blood pressure (sex-specific quintiles), serum triglycerides levels (sex-specific quintiles), serum total cholesterol levels (sex-specific quintiles), serum HDL cholesterol levels (sex-specific quintiles), and history of diabetes mellitus. Model 3: further adjusted for γ-glutamyltransferase (sex-specific quintiles) and aspartate aminotransferase (sex-specific 5 groups).

Table 4. Age- and multivariable-adjusted hazard ratios and 95% confident intervals for mortality from cardiovascular disease according to quintiles of ALT and one SD increment of log AST.

	Quintiles of ALT					HR1 <sup>†</sup>	Trend p
	Q1 (low)	Q2	Q3	Q4	Q5 (high)		
<b>Men</b>							
Range, median (IU/L)	2-15, 13	16-20, 18	21-27, 23	28-49, 34	50-1347, 64		
No. at risk	5,146	6,087	5,760	5,494	1,629		
Person-years	50,845	53,850	47,055	44,261	13,877		
<b>Stroke</b>							
No. of mortality	66	59	47	34	22		
Mortality rate	1.30	1.10	1.00	0.77	1.59		
Model 1	1	1.01 (0.64-1.59)	1.13 (0.61-2.07)	1.09 (0.47-2.55)	2.52 (0.65-9.81)	1.16 (1.02-1.32)	0.02
Model 2	1	1.04 (0.72-1.50)	1.16 (0.78-1.72)	1.04 (0.67-1.61)	2.20 (1.31-3.69)	1.15 (1.01-1.31)	0.04
Model 3	1	0.88 (0.59-1.29)	0.86 (0.54-1.37)	0.62 (0.35-1.11)	0.89 (0.39-2.04)	0.86 (0.69-1.06)	0.15
<b>Ischemic stroke</b>							
No. of mortality	39	27	20	15	12		
Mortality rate	0.77	0.50	0.43	0.34	0.86		
Model 1	1	0.95 (0.50-1.80)	1.16 (0.48-2.81)	1.15 (0.43-3.96)	2.06 (0.93-4.67)	1.12 (0.93-1.35)	0.24
Model 2	1	0.76 (0.45-1.25)	0.79 (0.45-1.39)	0.77 (0.41-1.44)	2.09 (1.04-4.18)	1.07 (0.88-1.30)	0.51
Model 3	1	0.64 (0.37-1.10)	0.60 (0.31-1.16)	0.46 (0.20-1.06)	0.70 (0.22-2.29)	0.71 (0.53-0.96)	0.03
<b>Hemorrhagic stroke</b>							
No. of mortality	11	22	18	11	5		
Mortality rate	0.22	0.41	0.38	0.25	0.36		
Model 1	1	1.66 (0.68-4.04)	1.48 (0.46-4.74)	1.88 (0.77-4.54)	3.95 (0.95-6.36)	1.42 (0.97-4.53)	0.09
Model 2	1	2.65 (1.25-5.61)	2.95 (1.34-6.50)	2.27 (0.93-5.53)	3.38 (1.10-10.40)	1.31 (1.04-1.64)	0.02
Model 3	1	2.10 (0.95-4.63)	1.96 (0.80-4.82)	1.25 (0.42-3.76)	1.56 (0.31-7.80)	1.12 (0.76-1.66)	0.57
<b>Coronary heart disease</b>							
No. of mortality	45	52	41	23	12		
Mortality rate	0.89	0.97	0.87	0.52	0.86		
Model 1	1	1.28 (0.75-2.18)	1.42 (0.69-2.96)	1.00 (0.35-2.89)	1.67 (0.30-9.42)	1.08 (0.93-1.25)	0.31
Model 2	1	1.36 (0.90-2.05)	1.56 (1.00-2.44)	1.04 (0.61-1.78)	1.62 (0.83-3.17)	1.08 (0.93-1.27)	0.31
Model 3	1	1.19 (0.77-1.85)	1.21 (0.72-2.04)	0.65 (0.33-1.28)	0.58 (0.21-1.61)	0.84 (0.66-1.07)	0.17
<b>Cardiovascular disease</b>							
No. of mortality	197	179	132	82	46		
Mortality rate	3.87	3.32	2.81	1.85	3.31		
Age-adjusted HR	1	1.01 (0.77-1.32)	1.02 (0.70-1.47)	0.78 (0.46-1.32)	1.37 (0.58-3.23)	1.06 (0.98-1.15)	0.13
Model 1	1	1.10 (0.89-1.36)	1.16 (0.92-1.46)	0.88 (0.67-1.16)	1.56 (1.11-2.20)	1.06 (0.98-1.15)	0.14
Model 2	1	0.95 (0.76-1.19)	0.89 (0.67-1.16)	0.55 (0.39-0.78)	0.62 (0.37-1.06)	0.83 (0.73-0.95)	0.005
<b>Women</b>							
Range, median (IU/L)	2-13, 11	14-17, 16	18-22, 20	23-49, 28	50-1016, 64		
No. at risk	7582	8297	7575	7688	932		
Person-years	74,416	65,491	52,557	51,728	7,168		
<b>Stroke</b>							
No. of mortality	72	38	41	44	7		
Mortality rate	0.97	0.58	0.78	0.85	0.98		
Model 1	1	0.65 (0.42-0.99)	1.10 (0.73-1.66)	1.28 (0.85-1.91)	1.21 (0.52-2.81)	1.05 (0.92-1.20)	0.47
Model 2	1	0.70 (0.46-1.05)	1.07 (0.71-1.61)	1.23 (0.82-1.85)	1.15 (0.52-2.56)	1.06 (0.92-1.21)	0.43
Model 3	1	0.60 (0.39-0.92)	0.80 (0.50-1.27)	1.23 (0.82-1.86)	0.22 (0.07-0.70)	0.74 (0.60-0.91)	0.004
<b>Ischemic stroke</b>							
No. of mortality	39	12	22	19	1		
Mortality rate	0.52	0.18	0.42	0.37	0.14		
Model 1	1	0.46 (0.21-1.01)	1.34 (0.55-3.28)	1.45 (0.40-5.27)	0.69 (0.04-13.03)	0.94 (0.76-1.16)	0.56
Model 2	1	0.42 (0.22-0.81)	1.14 (0.66-1.99)	1.06 (0.59-1.91)	0.31 (0.04-2.31)	0.96 (0.78-1.18)	0.67
Model 3	1	0.37 (0.19-0.75)	0.94 (0.49-1.80)	0.68 (0.31-1.52)	0.09 (0.01-1.01)	0.76 (0.56-1.04)	0.08
<b>Hemorrhagic stroke</b>							
No. of mortality	12	9	6	11	4		
Mortality rate	0.16	0.14	0.11	0.21	0.56		
Model 1	1	0.86 (0.33-2.26)	1.04 (0.37-2.95)	2.06 (0.85-5.03)	5.29 (1.64-17.04)	1.23 (0.94-1.61)	0.13
Model 2	1	1.18 (0.47-2.93)	1.09 (0.38-3.10)	2.05 (0.83-5.10)	4.23 (1.28-14.02)	1.20 (0.92-1.56)	0.17
Model 3	1	1.14 (0.44-2.96)	1.04 (0.33-3.32)	1.63 (0.47-5.64)	0.77 (0.10-6.04)	0.68 (0.45-1.05)	0.08
<b>Coronary heart disease</b>							
No. of mortality	17	19	16	17	4		
Mortality rate	0.23	0.29	0.30	0.33	0.56		
Model 1	1	1.78 (0.85-3.76)	2.04 (0.93-4.46)	2.42 (1.11-5.24)	3.05 (0.85-10.97)	1.25 (1.03-1.53)	0.03
Model 2	1	1.26 (0.65-2.47)	1.41 (0.69-2.86)	1.55 (0.76-3.15)	2.26 (0.73-7.03)	1.19 (0.97-1.46)	0.10
Model 3	1	1.20 (0.59-2.44)	1.11 (0.49-2.52)	0.89 (0.34-2.33)	0.72 (0.11-4.66)	0.93 (0.66-1.30)	0.66
<b>Cardiovascular disease</b>							
No. of mortality	152	97	90	86	20		
Mortality rate	2.04	1.48	1.71	1.66	2.79		
Model 1	1	0.83 (0.60-1.14)	1.10 (0.73-1.67)	1.15 (0.64-2.08)	1.84 (0.61-5.54)	1.09 (1.00-1.19)	0.06
Model 2	1	0.86 (0.66-1.12)	1.11 (0.84-1.46)	1.12 (0.84-1.50)	1.58 (0.98-2.56)	1.09 (0.99-1.19)	0.08
Model 3	1	0.75 (0.57-0.99)	0.84 (0.61-1.16)	0.66 (0.45-0.98)	0.53 (0.24-1.16)	0.84 (0.73-0.97)	0.01

Mortality rate is expressed as /1000 person-years. ☐

†HR1: HR for 1 SD of log ALT (0.45 for men, 0.50 for women).

Model 1: adjusted for age (continuous). Model 2: further adjusted for smoking status (never, former, and current), alcohol drinking status (never, former, and current), body mass index (sex-specific quintiles), systolic blood pressure (sex-specific quintiles), serum triglycerides levels (sex-specific quintiles), serum total cholesterol levels (sex-specific quintiles), serum HDL cholesterol levels (sex-specific quintiles), and history of diabetes mellitus. Model 3: further adjusted for  $\gamma$ -glutamyltransferase (sex-specific quintiles) and aspartate aminotransferase (sex-specific 5 groups).

**J Atheroscler Thromb 27: 60-70, 2020.**

Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population: Results from the Suita Cohort Study

Daisuke Sugiyama<sup>1</sup>, Tanvir Chowdhury Turin<sup>2, 3</sup>, Fahmida Yeasmin<sup>3</sup>, Nahid Rumana<sup>4</sup>, Makoto Wanatabe<sup>2</sup>,  
Aya Higashiyama<sup>2</sup>, Misa Takegami<sup>5</sup>, Yoshihiro Kokubo<sup>2</sup>, Tomonori Okamura<sup>1, 2</sup> and Yoshihiro Miyamoto<sup>2, 5</sup>

1 Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan.

2 Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

3 Department of Family Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

4 Foothills Medical Center, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

5 Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

**【目的】**

生涯リスクは長期的なリスク評価を行うための指標として、公衆衛生学的に重要な指標である。しかしながら、冠動脈疾患に対する高コレステロール血症の影響を評価した研究は日本を含むアジアではまだ検討されていない。そこで吹田研究のデータを用いて、血清 LDL コレステロール値別に冠動脈疾患の生涯リスクを推定する事を試みた。

**【方法】**

吹田市民から無作為に抽出され、1989年9月～1994年3月に国立循環器病研究センター（大阪）で定期健診を受診した30～79歳の吹田研究参加者6483人のうち、ベースラインの健診データに不備があるもしくは追跡不可能となった634人・随時採血280人・ベースライン時に脂質降下薬を服用していた120名・冠動脈疾患（CHD）既往のある42人を除いた5407人（男性2559人／女性2848人）を1989年から2007年までの追跡した（観察人年：69823人／年）。高LDLコレステロール血症はベースラインでの血清LDLコレステロール値が160mg/dL以上の場合と定義し、初発冠動脈疾患の生涯リスクについては、男女別にindex age（45歳・55歳・65歳・75歳）ごとに短期間～中期間リスク（10年・20年・30年・40年）および競合リスクを加味した生涯リスクを推定した。

**【結果】**

追跡期間中に男性124人男性、女性57人が冠動脈疾患を発症した。男性において、45歳をindex ageとした場合、非高LDLコレステロール群では冠動脈疾患の推定生涯リスクは13.7%（95%信頼区間：10.9%-16.5%）、高LDLコレステロール群では47.2%（29.3%-65.1%）であった。同じく男性において75歳をindex ageとした場合、冠動脈疾患の推定生涯リスクは非高LDLコレステロール群では11.5%（7.9%-15.2%）、高LDLコレステロール群では58.8%（29.9%-87.8%）であった。一方、女性での結果を図2に示す。45歳をindex ageとした場合、冠動脈疾患の推定生涯リスクは非高LDLコレステロールでは10.7%（7.4%-14.0%）、高LDLコレステロール群では45.0%（21.4%-68.5%）であった。同じく女性にて45歳をindex ageとした場合、非高LDLコレステロール群では冠動脈疾患の推定生涯リスクは7.1%

(95%信頼区間：4.4%-9.8%)、高 LDL コレステロール群では 10.2% (5.6%-14.8%)、75 歳を index age とした場合には非高 LDL コレステロール群で 6.4% (3.5%-9.3%)、高 LDL コレステロール群で 7.5% (2.6%-12.4%) であった

**【結語】**

本研究の結果から、西洋人と比べると冠動脈疾患の発症率はわが国では比較的低いものの、特に男性の高 LDL コレステロール血症は冠動脈疾患の生涯リスクに強い影響をもたらすことが示された。