

令和5年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

端野・壮瞥町研究

研究分担者 大西浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授
研究協力者 小山雅之 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 講師

研究要旨

Small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C)は、動脈硬化性心血管疾患の強い危険因子であることが知られている。近年、総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、non-HDL-C、トリグリセリド(TG)を含むSampsonの式を用いてsdLDL-Cを推定する方法が提案されている。われわれは、sdLDL-C推定値の妥当性の検証を行った。壮瞥町の特定健診受診者605名(男女:280/325、平均年齢:65±15歳)を対象に、sdLDL-C値の測定値と推定値との関連を検討した。推定sdLDL-C値は、全対象者($R^2=0.701$)、投薬のない非糖尿病患者($n=254$, $R^2=0.686$)および糖尿病患者($n=128$, $R^2=0.721$)において、測定したsdLDL-C値と高い相関を示した。重回帰分析では、non-HDL-C、TG、 γ GTPがsdLDL-C値の独立した予測因子であった。また、人工知能ソフトウェアPrediction Oneによる機械学習ベースのsdLDL-C値の推定は、Sampsonの方程式の構成要素を用い、それらの構成要素に γ GTPを追加しTCを削除して用いることで($R^2=0.929$)大幅に改善した。Sampsonの式によって推定されたsdLDL-C値は、一般診療において測定されたsdLDL-C値の代わりに使用できると考えられた。また、人工知能による複数の機械学習モデルを構築することで、より正確で実用的なsdLDL-C値の推定が可能になることが示唆された。

A. 研究目的

端野・壮瞥町研究は、北海道の常呂郡端野町(現在の北見市端野町)と有珠郡壮瞥町の2町において1977年より継続されている前向きコホート研究であり、これまでに循環器疾患、動脈硬化性疾患の病態や危険因子の解明を行ってきている。2023年度の健診は、新型コロナウイルス

感染症(COVID-19)が5類に引き下げとなったこともあり、壮瞥町保健センタースタッフとの協議の上、最低限の感染対策を継続しつつ、制限緩和も行うように実施している。予約制は継続しながらも、健診の予約枠を増やして健診受診者数を昨年より増やすよう配慮し、夏4日間、冬2日間の日程を設定した。これまで会場内

での滞在時間をできる限り短縮させるために中止していた追加検査としての脈波伝播速度の検査やフレイルに関連する握力、体組成や歩行速度についても測定を行った。夏4日間で190名、冬2日間で110名の計310名が受診した。COVID-19流行前は600-700名が毎年度受診していることを考えると少ないが、少しずつこれまでの健診方法に近づけられるよう現場とも協議を継続していく予定である。

今年度の個別研究としては、動脈硬化性疾患の強い危険因子である small dense LDL cholesterol (sdLDL-C) の Sampson 式による推定値と実測値との比較を行い妥当性の検証を行ったので以下に報告する¹⁾。

LDL-C の高値は冠動脈疾患 (CAD) の強い危険因子であり、sdLDL 粒子と large buoyant LDL (lbLDL) 粒子からなっている。LDL 粒子のサイズが小さく (25.5 nm 以下)、比重が重い (1.044~1.063 g/mL) ものを sdLDL 粒子と定義し、sdLDL 粒子は lbLDL 粒子よりも CAD の強力な危険因子であることが報告されている。したがって、sdLDL 粒子の量を正確に推定することは、CAD の予測および予防にとって非常に重要である。最近、sdLDL-C を直接測定する全自動測定法が開発され、その測定システムはさまざまなコホート研究で使用されており、そのすべてが CAD の予測において sdLDL-C 値が LDL-C 値よりも優れていることを一貫して示している。しかし、sdLDL-C 値の測定は臨床現場では一部でしか行われていないのが実状である。

Sampson らは、総コレステロール (TC)、HDL-C、non-HDL-C、TG と別の Sampson の

式により算出した LDL-C の値を用いて sdLDL-C を推定する式を開発した。Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) では、推定 sdLDL-C 値が 80 パーセント以上の対象者は、推定 sdLDL-C 値が 80 パーセント未満の対象者に比べ、アテローム性動脈硬化性心血管疾患による全死亡率が高いことが報告されている。

しかし、Sampson の式で算出された推定 sdLDL-C 値の妥当性検証については、報告が少なく、推定 sdLDL-C 値の検証・検討は十分とはいえない。

本研究では、壮瞥町の住民健診を受診者において、sdLDL-C を直接測定した値と比較することで、Sampson 式による sdLDL-C 推定値の妥当性を検討した。また、近年、人工知能の社会実装が普及し、機械学習モデルが医療分野で広く応用されていることもあり、機械学習ソフトウェア Prediction One (ソニーネットワークコミュニケーションズ、東京、日本) を用いて sdLDL-C 値の推定についても検討を行った。

B. 研究方法

2017 年の壮瞥町健診受診者 605 名 (男性 280 名、女性 325 名) を対象とし、一晚の絶食後、身体計測、血圧測定、採血および採尿を含む検査を行った。喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病、高血圧、脂質異常症の治療薬の使用に関する情報は問診により収集した。

血漿中 sdLDL-C 濃度はホモジニアスアッセイ (sdLDL-EX SEIKEN ; デンカ社、東京) を用いて直接測定した。LDL-C、lbLDL-C、sdLDL-C は Sampson の式を用いて算出

した ($\text{LDL-C} = \text{TC}/0.948 - \text{HDL-C}/0.971 - (\text{TG}/8.56 + [\text{TG} \times \text{non-HDL-C}]/2140 - \text{TG}^2/16100) - 9.44$; $1\text{bLDL-C} = 1.43 \times \text{LDL-C} - (0.14 \times (\ln [\text{TG}] \times \text{LDL-C}) - 8.99$; $\text{sdLDL-C} = \text{LDL-C} - 1\text{bLDL-C}$). 本研究における LDL-C (直接法) と LDL-C (Friedewald 式) および LDL-C (Sampson 式) との相関係数はそれぞれ 0.972 および 0.981 であった。

測定値と推定 sdLDL-C 値との相関を検討するとともに、それぞれの決定因子を同定するために、年齢、性別、および有意な相関 ($r \geq 0.25$, $P < 0.05$) を有する変数を独立変数とした重回帰分析を行った。機械学習分析は、人工知能ソフトウェア、Prediction One (ソニーネットワークコミュニケーションズ、東京、日本) を用いて行われた。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われており、対象者より書面でのインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

sdLDL-C 値の測定値と推定値との間には、すべての対象者 (図 1A ; $r = 0.837$, $P < 0.001$)、投薬を受けていない非糖尿病患者 (図 1B ; $r = 0.828$, $P < 0.001$) および糖尿病患者 (図 1C ; $r = 0.849$, $P < 0.001$) において有意な相関が認められた。sdLDL-C の実測値 (Y) と推定値 (X) の相関式は、全被験者で $Y = 1.34 \times X - 0.97$ ($R^2 = 0.701$)、投薬のない非糖尿病患者で $Y = 1.23 \times X - 3.41$ ($R^2 = 0.686$)、糖尿病

者で $Y = 1.34 \times X - 1.16$ ($R^2 = 0.721$) であった。

年齢、性別、および多重共線性を考慮した上で有意な相関 ($r \geq 0.25$, $P < 0.05$) を有する変数を独立因子として、ステップワイズ回帰分析およびそれに続く重回帰分析を行ったところ、sdLDL-C 実測値に対しては、 γ GTP、non-HDL-C、Log TG、ApoB が年齢、性別、BMI、収縮期血圧の調整後にも独立して関連していた。しかし、測定 sdLDL-C 値は LDL-C (直接法) 値とは有意な関連を示さなかった。一方、推定 sdLDL-C では、年齢、性別、BMI、収縮期血圧、 γ GTP を調整した後も、non-HDL-C、Log TG、ApoB と独立して関連し、LDL-C (直接法) 値と有意に関連していた (表 1)。

機械学習による sdLDL-C 値の推定について、Sampson の式を用いて算出した推定 sdLDL-C 値、Prediction One による推定値と sdLDL-C 実測値との間の関連を検討すると、sdLDL-C 実測値に対する重回帰分析では、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG を含む Sampson の方程式の構成要素を用いたモデル 1 の決定係数 (R^2) は 0.596 であり、単回帰のモデル 0 より低かった。Prediction One を用いた場合、モデル 1 の R^2 は 0.803 であり (図 2A)、Sampson の式を用いた重回帰分析によるモデル 1 の決定係数 ($R^2 = 0.596$) および Sampson の式を用いた単回帰分析によるモデル 0 の決定係数 ($R^2 = 0.701$) よりも高かった。モデル 1 に γ GTP レベルを追加したモデル 2 においては決定係数の大きな改善は見られなかった ($R^2 = 0.805$) (図 2B) が、モデル 2 で TC 値を削除すると、Prediction One の決定係数は最大に改善し (モデル 3、 $R^2 = 0.929$) (図 2C)、重回帰分析の決定係数

($R^2=0.598$) よりも高くなった (表 2)。

D. 考察

本研究において、Sampson の式により算出された sdLDL-C 値は、日本人の一般集団において直接測定された sdLDL-C 値と高い相関があることが示された ($R^2=0.686$)。重回帰分析により、non-HDL-C、TG、ApoB および γ GTP が sdLDL-C 値に対する有意な予測因子であることが示された。さらに、機械学習ソフト Prediction One では正確な計算式は得られなかったが、Sampson の式の構成要素に γ GTP を加え、TC を削除した機械学習モデルを用いることで、sdLDL-C 値の推定が改善された。以上より、Sampson の式による sdLDL-C 値の算出は妥当であり、一般診療における CAD の予測に有用であると考えられた。

sdLDL-C の実測値と推定値の関連に注目した先行研究として、Sampson らは、米国人被験者 ($n=20,171$) を用いて sdLDL-C の計算式を提案し、推定 sdLDL-C 値は測定 sdLDL-C 値と高い相関があることを示した ($R^2=0.745$)。日本人 2,215 人を対象とした別の研究では、sdLDL-C の推定値と実測値との間には、糖尿病患者 1,542 名 ($R^2=0.614$) よりも健常人 673 名 ($R^2=0.736$) で強い相関があることが示されている。一方、本研究では、sdLDL-C の推定値と実測値との相関は、糖尿病患者 ($R^2=0.721$) に比べ、投薬のない非糖尿病患者 ($R^2=0.686$) の方が弱かった。この結果の相違の原因の 1 つとして、背景の違いが考えられる。以前の研究では、健常対照群と糖尿病患者群の平均年齢はそれぞれ 39 歳と 65 歳であった。一方、本研

究では、服薬のない非糖尿病患者と糖尿病患者の平均年齢はそれぞれ 63 歳と 68 歳であり高齢対象であること、また、先行研究では非空腹時採血を用いていたが、本研究ではすべての対象者で空腹時採血検体を用いていることなどが、先行研究の結果との乖離の一因となっている可能性がある。

重回帰分析の結果、sdLDL-C 実測値は non-HDL-C 値、TG 値、ApoB 値と独立して関連していたが、LDL-C 値 (直接法) とは関連していなかった。一方、推定 sdLDL-C 値は non-HDL-C 値、TG 値、ApoB 値、LDL-C 値 (直接法) と独立して関連していた。推定 sdLDL-C 値は、TC 値、HDL-C 値、non-HDL-C 値、TG 値を用いて算出されるため、LDL-C 値 (直接法) が推定 sdLDL-C 値と関連することは理にかなっている。脂質プロファイルに加えて、 γ GTP 値は sdLDL-C 実測値と有意に関連していたが、推定 sdLDL-C とは関連がみられなかった。 γ GTP は、感度は高いが非特異的な肝障害およびアルコール過剰摂取のバイオマーカーであり、 γ GTP の上昇は、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、CAD、メタボリックシンドロームの危険因子として広く認識されている。さらに、インスリン抵抗性の亢進は sdLDL-C 値の上昇と関連することが報告されており、メタボリックシンドロームに伴う γ GTP の上昇が sdLDL-C 値の上昇に関与していると考えられる。本研究で γ GTP 値が推定 sdLDL-C 値ではなく実測 sdLDL-C 値と関連した理由は不明であるが、推定 sdLDL-C 値が上昇していなくても γ GTP 値が上昇している人は CAD のリスクが高いことに留意すべきである。

本研究では、人工知能ソフトウェア Prediction One を用いた sdLDL-C 値の推定を検討した。Sampson の式と同じ因子 (TC、HDL-C、non-HDL-C、TG) を用いて sdLDL-C 値を推定したところ、Sampson の式 ($R^2=0.701$) よりも決定係数が高かった ($R^2=0.803$)。Prediction One に γ GTP を追加し、TC を削除したところ、決定係数は最大に改善し ($R^2=0.929$)、人工知能を用いた sdLDL-C 値の推定はより精度が高く、複数の機械学習モデルを用いることで、より精度の高い推定が可能であることが示唆された。

E. 結論

診療現場においては、直接測定した sdLDL-C 値の代わりに Sampson の式で推定した sdLDL-C 値を用いることができる可能性が示唆された。また、機械学習により、sdLDL-C 値をより正確に推定できる可能性があり、今後複数の機械学習モデルを構築することで、より適切で実用的な予測が可能になると考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endo K, Kobayashi R, Tanaka M, Tanaka M, Akiyama Y, Sato T, Hosaka I, Nakata K, Koyama M, Ohnishi H, Takahashi S, Furuhashi M. Validation of Estimated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in a

Japanese General Population. J Atheroscler Thromb 2023. doi: 10.5551/jat.64578. Online ahead of print.

- 2) Seko T, Akasaka H, Koyama M, Himuro N, Saitoh S, Ogawa S, Miura S, Mori M, Ohnishi H. The Contributions of Knee Extension Strength and Hand Grip Strength to Factors Relevant to Physical Frailty: The Tanno-Sobetsu Study. Geriatrics (Basel) 2024 Jan 10;9(1):9. doi: 10.3390/geriatrics9010009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

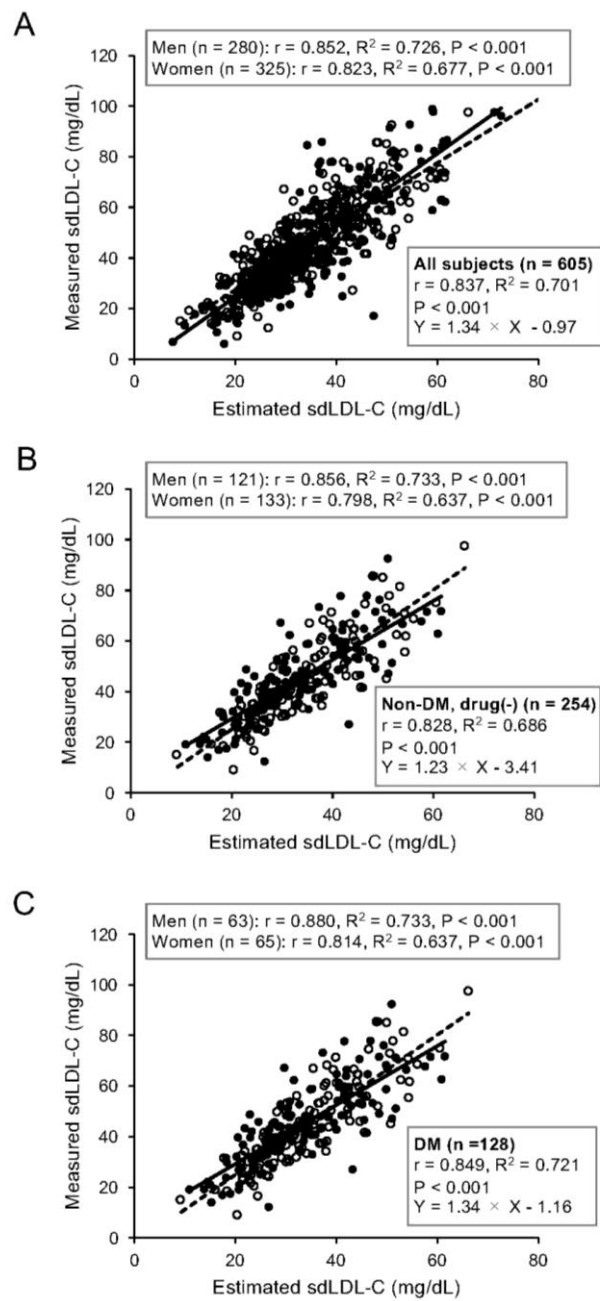


図 1. 測定 sdLDL-C と推定 sdLDL-C との相関

表 1 測定 sdLDL-C と推定 sdLDL-C に対する重回帰分析の結果

	Measured sdLDL-C				Estimated sdLDL-C			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	β	P	β	P	β	P	β	P
Age	-0.003	0.919	0.004	0.876	-0.007	0.568	0.002	0.846
Sex (Men)	-0.038	0.118	-0.036	0.142	0.001	0.938	-0.007	0.473
Body mass index	-0.055	0.021	-0.054	0.024	0.015	0.223	0.012	0.207
Systolic BP	0.074	0.006	0.071	0.009	0.029	0.003	0.024	0.019
Log γ GTP	0.075	0.004	0.077	0.003	-0.003	0.749	-0.005	0.823
Non-HDL-C	0.444	< 0.001	0.398	< 0.001	0.584	< 0.001	0.213	< 0.001
Log TG	0.447	< 0.001	0.477	< 0.001	0.507	< 0.001	0.651	< 0.001
ApoB	0.084	0.015	-	-	0.048	0.003	-	-
LDL-C	-	-	0.106	0.162	-	-	0.386	< 0.001
R^2	0.695		0.693		0.933		0.945	
AIC	4,493		4,497		3,003		4,054	

AIC, Akaike's information criterion; ApoB, apolipoprotein B; β , standardized regression coefficient; BP, blood pressure; γ GTP, γ -glutamyl transpeptidase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; sdLDL-C, small dense low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides.

表 2 測定 sdLDL-C に対する Sampson 式と Prediction One を用いた推定との関連

	Multivariable regression (Sampson 式)		Prediction One	
	R ²	p	R ²	P
Model 0	0.701	<0.001	—	—
Model 1	0.596	<0.001	0.803	<0.001
Model 2	0.596	<0.001	0.805	<0.001
Model 3	0.596	<0.001	0.929	<0.001

Model 0: simple regression of estimated sdLDL-C calculated by using Sampson's equation.

Model 1: Components of Sampson's equation including TC, HDL-C, non-HDL-C and TG.

Model 2: Model 1+ γ GTP.

Model 3: Model 2—TC.

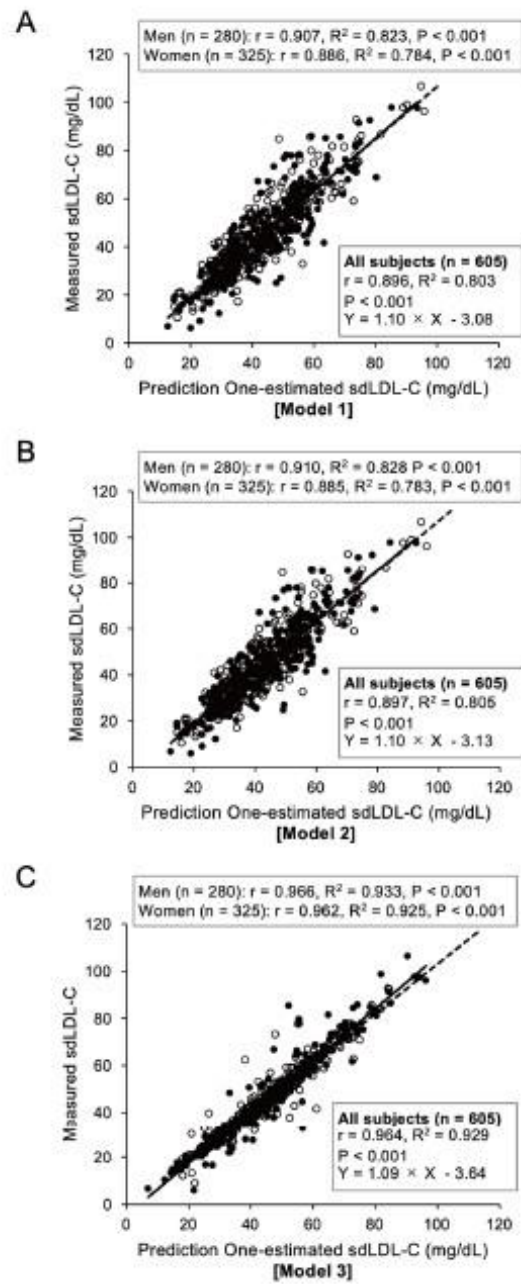


図2 測定 sdLDL-C と Prediction One を用いた推定値との相関

個別研究抄録 1

地域在住高齢者における膝伸展筋力と握力の身体的フレイルへの寄与：端野・壮瞥町研究

The Contributions of Knee Extension Strength and Hand Grip Strength to Factors Relevant to Physical Frailty: The Tanno-Sobetsu Study

(Geriatrics (Basel). 2024; Jan 10 9(1): 9) 文献 2)

【目的】

サルコペニアは、フレイルの中核をなす因子であるものの、筋力と筋肉量は必ずしも並行して低下するわけではなく、筋力の低下は筋肉量の低下よりも身体機能低下と密接に関連することが示唆されている。フレイル予防のための効率的かつ統一的な運動プログラムを確立するためには、フレイルと筋力・筋量の各骨格筋指標間の関係を明らかにする必要がある。また、プレフレイルの段階では、健康な高齢者よりもフレイルが進行しやすいと報告されており、身体機能低下の進行は、プレフレイル群とフレイル群で異なるため、フレイルの予防戦略を確立するためには、骨格筋指標の関係を段階的に明らかにすることが重要である。本研究では、北海道壮瞥町の住民を対象に実施した健康診断のデータを用いて、フレイルの段階に関連する骨格筋指標を検討した。

【方法】

本研究では、コホートに参加した 65 歳の地域在住者 327 人（男性 43.7%）を対象とした。フレイルは、体重減少、活動レベルの低下、疲労、脱力、緩慢の 5 つの症状に基づいて定義し、参加者をフレイル（3 つ以上該当）、プレフレイル（1～2 つ該当）、非フレイルの 3 群に分類した。筋力指標としては、膝伸展筋力、足指把持力、握力を測定し、筋量としては生体電気インピーダンス法により四肢筋量を評価した。フレイル（フレイル群 vs. プレフレイル群）またはプレフレイル群（プレフレイル群 vs. 非フレイル群）の筋指標の調整オッズ比（OR）を算出した。

【結果】

参加者中、フレイルの有病率は 7%、プレフレイルの有病率は 40%であった。年齢、性別、アルブミン、生活習慣病既往歴で調整すると、膝伸展筋力はフレイルと有意に関連し（オッズ比 0.95、95%CI 0.92-0.98）、握力はプレフレイルと有意に関連したが（オッズ比 0.92、95%CI 0.88-0.97）、他の筋力指標とは関連しなかった。

【結論】

本研究において、プレフレイルに該当する高齢者において、膝伸展筋力がフレイルと有意に関連する因子であることが示唆され、フレイル予防において下肢筋力、特に膝伸展筋力に着目した支援の必要が示唆された。