

## 日本人の一般住民における脂質代謝と脳、心臓疾患発症の関係—亘理町研究

宗像 正徳<sup>1)2)</sup>, 服部 朝美<sup>1)</sup>, 金野 敏<sup>1)2)</sup><sup>1)</sup>東北労災病院生活習慣病研究センター<sup>2)</sup>東北労災病院高血圧内科

(平成 28 年 3 月 22 日受付)

**要旨：**【目的】 亘理町の一般住民で HDL, LDL, LDL/HDL 比, 中性脂肪の脳, 心臓疾患発症予測能を比較すること。

【方法】 2009 年度に特定健診を受診した宮城県亘理町の一般住民 3,093 名(平均年齢 61.3 歳, 男性 40.2%)で検討した。通常の健診項目に加え, 随時尿を用いた尿中アルブミン排泄量(クレアチニン補正值)を測定し, 前向きに追跡調査を実施した。追跡期間中に自治体より提供された死亡届および国民健康保険と後期高齢者広域連合のレセプトデータを解析し, 脳・心血管死および脳卒中・心筋梗塞・血行再建術を要する狭心症の発症をアウトカムとし, 各脂質指標(HDL, LDL, LDL/HDL 比, 中性脂肪)との関係を多変量調整 COX 比例ハザードモデルで検討した。

【成績】 平均 47.8 カ月間の追跡期間(最長 60 カ月)中に 69 名が複合エンドポイントを発症した(脳, 心血管死 5, 脳卒中 45, 急性心筋梗塞 8, 血行再建術を要する狭心症 12)。HDL, LDL, LDL/HDL 比, 中性脂肪をそれぞれ 4 分位として, 脳, 心臓イベントとの関係を検討すると, HDL が最も高い第一分位群( $\geq 72\text{mg/dl}$ )に対する, 第二分位( $62\sim 71\text{mg/dl}$ ), 第三分位( $52\sim 61\text{mg/dl}$ ), 第四分位( $< 52\text{mg/dl}$ )群の多変量調整ハザード比はそれぞれ, 2.127(95%CI: 0.860~5.993), 2.141(0.887~5.964), 3.097(1.316~8.537)で, HDL の低下に伴い, 容量依存性に脳, 心臓疾患発症リスクが増加した。HDL と脳卒中, 冠動脈疾患個別の関係を検討すると, 脳卒中との関連が有意であった。LDL, LDL/HDL 比, 中性脂肪と脳, 心臓疾患発症に有意な関連を認めなかった。一方, LDL を連続変数として解析すると, LDL と冠動脈疾患発症に有意な正相関を認めた( $p=0.012$ )。

【結論】 日本人の一般住民において, HDL は他の脂質指標よりすぐれた脳卒中予測能を有することが示された。

(日職災医誌, 64: 249—254, 2016)

## —キーワード—

脳, 心臓疾患, 脂質異常症, 生活習慣病

## はじめに

尿微量アルブミンは腎糸球体内皮障害の指標であり, 動脈硬化の初期病変とみなされている。欧米では, 糖尿病や高血圧集団, 一般住民において, 微量アルブミン尿が脳, 心臓疾患発症の独立した危険因子となることが報告されているが, 冠動脈疾患に比べ脳卒中が多い日本人における微量アルブミン尿の循環器疾患予測能は未だ確立されていない。

亘理町研究は, 日本人の一般住民において微量アルブミン尿が脳, 心臓疾患発症のリスクになるか否かを前向きに検討する目的で 2009 年に開始されたコホート研究である<sup>1)</sup>。我々はこれまで, 微量アルブミン尿が日本人の

一般住民においても, 脳, 心臓疾患発症のリスクになること<sup>2)</sup>, 高血圧や高血糖は微量アルブミン尿を介して, 脳, 心臓疾患の発症に関わることを明らかにしてきた<sup>3)</sup>。一方, 脂質異常症に関しては, 低 HDL 血症が微量アルブミン尿とは独立して強力な脳, 心臓疾患発症予測能を有することを明らかにした<sup>2)</sup>が, LDL は明確な危険因子として同定されなかった。これまでの予後調査は国民健康保険の給付をうける 74 歳までの住民が対象であったが, 平成 27 年 4 月より後期高齢者広域連合とのレセプトの照合が可能となり, 75 歳を超えた住民の予後調査も可能となった。そこで本研究では, 75 歳を超えて脳, 心臓疾患を発症した集団のデータも追加し, 脂質指標と脳, 心臓疾患発症の関係を検討した<sup>4)5)</sup>。

表1 エンドポイントの有無からみた臨床背景

変数	脳、心臓疾患エンドポイント			P
	全体 (n=3,061)	あり (n=69)	なし (n=2,992)	
年齢 (歳)	61.3±11.4	66.9±6.5	61.2±11.5	<0.001
男性 (%)	40.1	60.9	39.6	<0.001
臍周囲径 (cm)	83.9±9.4	87.7±8.7	83.8±9.4	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±3.3	24.5±2.9	23.2±3.3	0.001
収縮期血圧 (mmHg)	131.4±19.7	139.7±20.9	131.2±19.6	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	74.9±11.3	79.1±11.4	74.8±11.3	0.001
LDL (mg/dl)	123.4±30.8	129.4±35.1	123.2±30.7	0.099
HDL (mg/dl)	62.9±15.7	54.7±13.8	63.1±15.7	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	107.3±67.6	128.0±87.7	106.9±67.0	0.010
HbA1c (%)	6.0±0.6	6.1±0.6	6.0±0.6	0.068
eGFR (ml/min·1.73m <sup>2</sup> )	78.7±15.6	77.3±17.3	78.7±15.6	0.471
高血圧	45.6	59.4	45.3	0.020
糖尿病	12.4	18.8	12.3	0.104
脂質異常症	50.1	58.0	49.9	0.185
喫煙	13.4	15.9	13.3	0.530
尿アルブミン (mg/gCr)	8.2 (5.9, 13.1)	9.9 (6.2, 20.3)	8.2 (5.9, 13.1)	0.044

## 対象と方法

本研究では、2009年度に特定健診を受診した一般住民3,093名を閉じたコホートとして、脳・心血管イベント発症を3~4カ月毎に追跡調査している。今回は、平成27年3月まで、最大60カ月まで追跡調査した<sup>4)</sup>。健診における測定項目は身長、体重、腹囲、安静時血圧、空腹時採血による血液生化学検査、および早朝随時尿による尿中アルブミン排泄量(尿中クレアチニン値補正)である。追跡期間中に町から提供された死亡統計および74歳以下の住民については国民健康保険のレセプトデータの解析から、75歳以上の住民については後期高齢者広域連合のレセプトデータから、脳・心血管死および脳卒中(脳梗塞・脳出血・くも膜下出血)・心筋梗塞・血行再建術を要する狭心症の発症を抽出して複合脳心血管エンドポイントとした。エンドポイントとベースラインデータの結合は、町の有する個人IDにより、エンドポイント判定後に行った。従って、エンドポイント判定段階で、個人のベースラインデータについて判定医はブラインドの状態であった。

## 統計解析

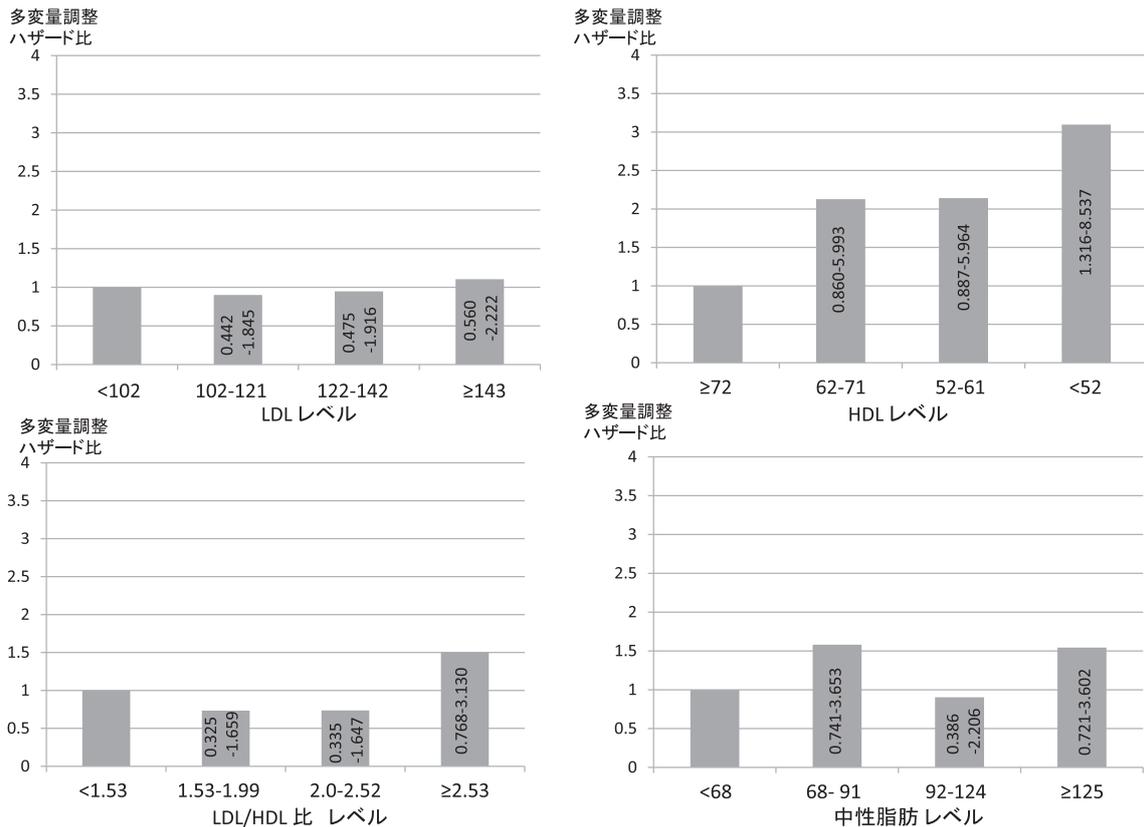
データは平均値±標準偏差または(25th, 75th)または%で表示した。データの比較にはt検定またはX<sup>2</sup>検定をもちいた。HDL, LDL, LDL/HDL比, 中性脂肪値を4分位とし、脳卒中, 冠動脈疾患発症との関係をCox比例ハザードモデルで検討した。調整因子は年齢, 性, 収縮期血圧, BMI, HbA1c, 喫煙の有無, 尿アルブミン排泄量である。さらに、脂質指標を連続変数した解析も行った。統計解析はJMP 9.0 (SAS Institute, USA)を用いて実施し、有意水準はP<0.05とした。

## 結果

追跡期間中69例の脳、心臓イベントを観察した。内訳は、脳卒中45(脳梗塞32, 脳出血8, くも膜下出血5), 冠動脈疾患25(心筋梗塞8, 冠動脈血行再建12, 心臓死5)である(重複1)。イベントあり群となし群でベースラインデータを比較すると、あり群ではなし群に比べ、高齢で、男性が多く、LDL, HbA1c, eGFRを除く他の心血管代謝リスクは全体的に高かった(表1)。図1は各脂質指標と脳、心臓疾患発症の関係を示す。HDLの低下に伴い、脳、心臓疾患発症リスクは上昇する傾向を認め、HDLが最も低い群(<52mg/dl)は最も高い群(≥72mg/dl)に比べ、脳、心臓疾患発症ハザード比が3.097(95%CI: 1.316~8.537)であった。図2は、各脂質指標と脳卒中発症の関係を示す。脳卒中発症リスクはHDL 72mg/dl以上群に比べ、それ未満の3群では高い傾向を認め、特にHDL 52mg/dl未満群ではハザード比3.560(95%CI: 1.140~15.678)で有意であった。図3は各脂質指標と冠動脈疾患イベントとの関係を示す。HDLの低下に伴い冠動脈疾患発症リスクは上昇する傾向を認めた。また、LDL, LDL/HDL比と冠動脈疾患発症の関係はJ型で、いずれも第二分位群でリスクが最低で第四分位群でもっとも高くなる傾向を認めた。LDL, HDLを連続変数として解析すると、LDLの上昇に伴い冠動脈疾患発症リスクは上昇する有意な正の関係、HDLの上昇に伴い脳卒中発症リスクは低下する有意な負の関係を認めた(表2)<sup>5)</sup>。

## 考察

脂質異常症は動脈硬化の重要な危険因子である。とりわけ、LDLは冠動脈疾患の独立した危険因子として日常診療でも重視されている<sup>6)</sup>。しかしながら、日本人の一般住民の一次予防上のLDLの意義については、高リスク



年齢、性、収縮期血圧、BMI、HbA1c、喫煙、尿アルブミン排泄量で調整

図1 各脂質指標と脳、心臓疾患発症の関係

者と同義に扱うことはできないことはガイドラインにも述べられている<sup>6)</sup>。実際、我々が巨理町で行っている追跡調査5年目の結果では、HDLは脳、心臓疾患発症の有意な予測因子であるものの、LDLは有意とはならなかった。今回は、一般住民における脂質指標と循環器疾患発症リスクの関係をより詳細に解析するため、後期高齢者の発症データも追加し、4つの脂質指標、LDL、HDL、LDL/HDL比、中性脂肪と脳、心臓疾患発症の関係を検討した。

脳卒中、冠動脈疾患を複合エンドポイントとして解析すると、HDLのみが有意なリスクであり、その他の脂質指標は有意でなかった。HDLの低下と脳、心臓疾患発症には容量依存性が認められ、HDLレベルを4分位にして検討すると、HDLがもっとも低い群(52未満)の最も高い群(72以上)に対する多変量調整ハザード比はおおよそ3であった。これらの結果は、これまでの報告を支持するものであり、一般住民の脳、心臓疾患発症予防を考える上で、HDLへの配慮が重要であることを示唆する。

HDLと脳卒中、冠動脈疾患発症の関係を個別に検討すると、脳卒中発症との関連が有意で冠動脈疾患発症との関連は傾向性は認めるものの有意ではなかった。HDLは悪玉コレステロールを動脈硬化病巣から引き抜く、いわゆるスカベンジャー機能を有し、その低下は冠動脈疾

患のリスクになることは人種差なく広く認められているが、脳卒中との関連がより強いとの報告は見当たらない。今回の調査では、冠動脈疾患の発症数が25と少なく、まだ、結論的なことを述べる段階にはないと思われ、さらに症例数を増やし、検討をしていく必要がある。

これまで、日本人コホートでHDLと脳卒中発症の関係をみた報告は幾つか存在する。大阪の男性勤労者6,408名を7.7年間前向きに調査した研究ではHDLの低下に伴い冠動脈疾患リスクは増加したが、脳卒中との関連は有意でなかった<sup>7)</sup>。NIPPON DATA 90の参加者7,175名を9.6年追跡したデータではHDLを連続変数として解析すると、HDLの低下と脳卒中死亡リスクに有意な関係が認められている<sup>8)</sup>。富山のOyabe研究では、一般住民男女4,989名を10年追跡し、脳卒中との関連をみたところ、HDL 30mg/dl未満群で、60mg/dl以上群にくらべ、脳卒中発症リスクがおおよそ2.9倍であった<sup>9)</sup>。この結果は、我々の結果と一致する。

LDLを連続変数とした解析では、LDL高値と冠動脈疾患発症に有意な関係がみられた。しかしながら、両者の関係は容量依存性ではなく、第二分位の102~121mg/dl群でリスクが最低であり、それより低い集団ではリスクがやや上昇する傾向が見られた。これは、これまでの日本のコホート研究と異なる知見である<sup>6)</sup>。先にも述べた

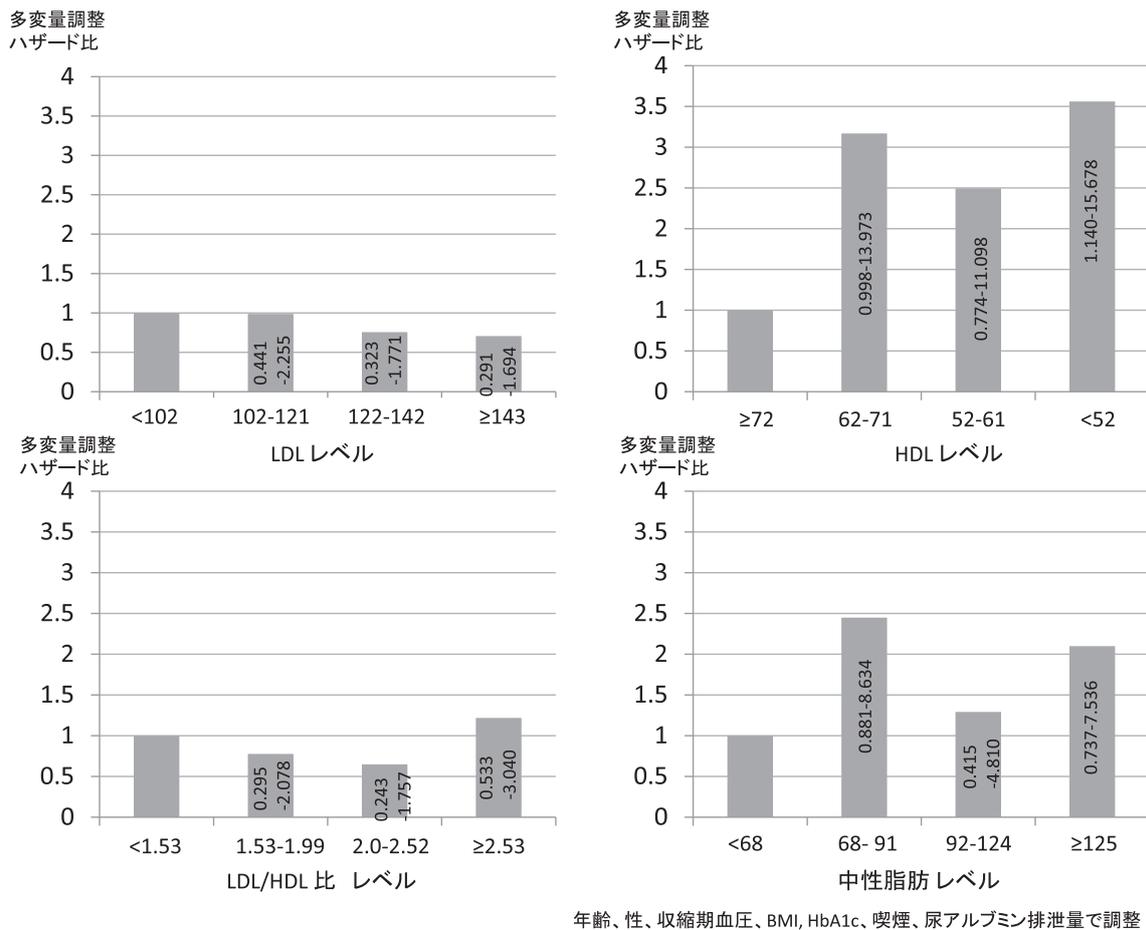


図2 各脂質指標と脳卒中発症の関係

ように、本研究では、冠動脈疾患の症例数が少なく、断定的な結論を述べる段階にない。この点も、今後症例を蓄積して追跡していく必要があると考える。

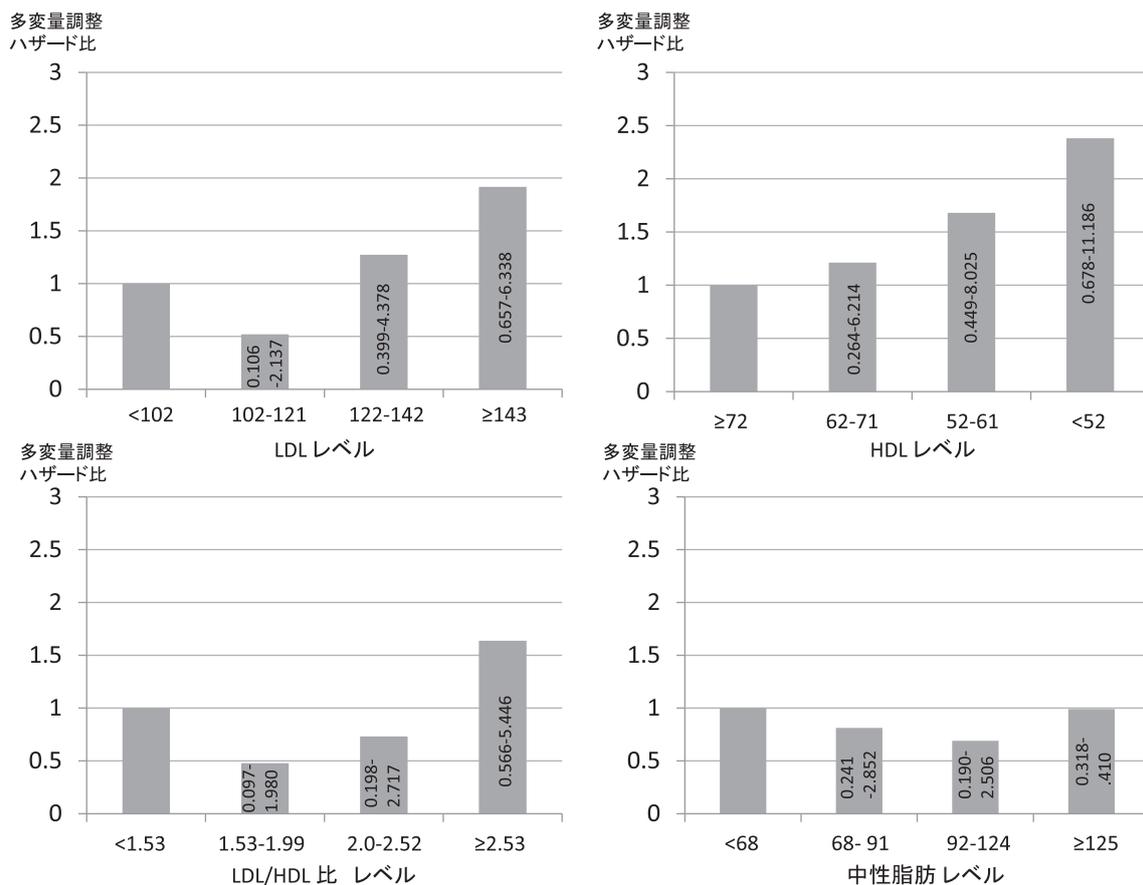
HDL に関してはこれを上昇させる薬剤が、予後を改善したという報告は未だ存在せず<sup>10)</sup>、従って、低 HDL を改善させる手法は、非薬物療法に頼らざるを得ない。定期的運動や適度のアルコールは HDL を上昇させ、喫煙は HDL を低下させることが知られている。我々は、亘理町の一般住民にアンケートを行い、生活習慣と低 HDL 血症の関係を検討した。その結果、男性では栄養バランスを考えて食べると回答した人はそうでない人に比べ低 HDL 血症保有の多変量調整オッズ比が 0.626 (95%CI 0.397~0.966) と有意に低く、女性では朝食を食べない人はそうでない人に比べ低 HDL 血症保有のオッズ比が有意に高かった (2.640 : 1.111~5.777)<sup>11)</sup>。これらの結果は、食事の仕方への介入が低 HDL 血症を改善させる新しい手法になる可能性を示唆する。今後、食習慣と HDL の関係を前向きに検討したい。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、脳卒中の総数が 45 と少ないため、低 HDL と個別の病態(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)との関係を明らかにすることはできなかった。第二に、脳梗塞や狭心症は血行再建が行

われたものや血栓溶解療法が行われたものに限定されている。さらに、大動脈解離や末梢動脈疾患などはエンドポイントに含まれていない。さらに、介入不能の重症例は、イベントにカウントされない可能性があり、総循環器疾患発症リスクは過小評価されている可能性がある。第三に追跡中の脂質治療の変化は考慮されていない。以上のような限界を考慮しつつも、日本人の一般住民において低 HDL 血症と循環器疾患の密接な関係、特に脳卒中との関係を見いだせた意義は大きいと思われる。

## まとめ

亘理町の一般住民を対象として、脂質指標と脳、心臓疾患の関係を前向きに最大 5 年間、調査した。LDL, HDL, LDL/HDL 比, 中性脂肪のなかで、HDL のみが脳、心臓疾患の複合エンドポイントと有意に関連した。脳卒中、冠動脈疾患と分けた解析では、HDL と脳卒中との関係は有意であったが、冠動脈疾患との関係は有意でなかった。HDL が 52mg/dl 未満では 72 以上群にくらべ、脳卒中リスクが約 3 倍になることが明らかになった。これらの結果は、日本人の一般住民における循環器疾患の一次予防を考える上で、低 HDL 血症に対する介入の重要性を示唆している。今後、HDL を上昇させる新しい生



年齢、性、収縮期血圧、BMI、HbA1c、喫煙、尿アルブミン排泄量で調整

図3 各脂質指標と心臓疾患発症の関係

表2 LDL, HDL を連続変数とした Cox 比例ハザード解析結果

変数	冠動脈疾患			脳卒中		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
年齢	1.048	0.987 ~ 1.131	0.137	1.111	1.059 ~ 1.174	0.040
男性	4.005	1.603 ~ 11.019	0.003	1.740	1.026 ~ 2.980	<0.001
収縮期血圧	1.009	0.989 ~ 1.029	0.373	1.010	0.997 ~ 1.022	0.124
BMI	0.972	0.857 ~ 1.108	0.672	1.053	0.973 ~ 1.139	0.199
HbA1c	0.802	0.426 ~ 1.244	0.373	0.879	0.599 ~ 1.202	0.450
LDL	1.016	1.004 ~ 1.027	0.012	1.004	0.996 ~ 1.012	0.296
HDL	0.975	0.941 ~ 1.007	0.134	0.972	0.952 ~ 0.991	0.004
喫煙	0.674	0.478 ~ 1.905	0.478	0.977	0.469 ~ 1.880	0.948
Log-UACR (1 log 毎)	3.773	1.499 ~ 8.708	0.006	1.770	0.936 ~ 3.182	0.078

活習慣の発見に向けて前向き調査を継続していく。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

1) Munakata M, Konno S, Ohshima M, et al: High-normal blood pressure is associated with microalbuminuria in the general population: the Watari study. Hypertens Res 34 (10): 1135—1140, 2011.  
 2) Konno S, Munakata M: Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age:

the Watari study. PLoS One 10 (4): e0123893, 2015.  
 3) 宗像正徳：65才まで健康で働ける社会の実現にむけて—亙理町研究のエビデンスから。日本職業災害医学会誌 63 (4)：189—195, 2015.  
 4) Konno S, Munakata M: High-density lipoprotein cholesterol might be a better predictor of stroke than other lipid measures in the general Japanese population: The Watari study. Int J Cardiol 203: 874—876, 2016.  
 5) Konno S, Munakata M: Different predictive values of LDL- and HDL-cholesterol for cardiovascular and cerebrovascular disease in the Japanese general population-

The Watari study 11<sup>th</sup> International Conference on Coronary Artery Disease, Florence.

- 6) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012. 日本動脈硬化学会.
- 7) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 89 (6): 2533–2539, 1994.
- 8) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al; NIPPON DATA90 Research Group: The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 184 (1): 143–150, 2006.
- 9) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al; Oyabe Study: High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 34 (4): 863–868, 2003.

- 10) Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP: Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 349: g4379, 2014.
- 11) 金野 敏, 宗像正徳: 一般住民における生活習慣と HDL コレステロール値の関係: 亶理町研究 第 62 回日本職業災害医学会 平成 26 年 11 月 17 日 神戸.

別刷請求先 〒981-8563 宮城県仙台市青葉区台原 4-3-21  
東北労災病院生活習慣病研究センター  
宗像 正徳

**Reprint request:**

Masanori Munakata  
Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital, 4-3-21, Dai-nohara, Aoba-ku, Sendai, 981-8563, Japan

### Relationship between Lipid Measures and Brain or Heart Disease in the Japanese General Population: The Watari Study

Masanori Munakata<sup>1,2)</sup>, Tomomi Hattori<sup>1)</sup> and Satoshi Konno<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

<sup>2)</sup>Research Center for Lifestyle-related Disease, Tohoku Rosai Hospital

**Background:** To compare the prognostic values for brain or heart disease among several lipid measures including HDL, LDL, LDL/HDL ratio and triglyceride.

**Methods:** We studied 3,093 inhabitants of Watari town (mean age 61.3 yrs, 40.1% men), Miyagi prefecture, who participated in an annual health check-up in 2009. They received the measurements of anthropometry, sitting blood pressures, fasting blood and urine samples, and were followed prospectively for up to 60 months. The relationship between quartiles of HDL, LDL, LDL/HDL ratio, triglyceride levels, and brain or heart disease was examined by Cox proportional hazard analysis.

**Results:** We observed 25 ischemic heart disease and 45 stroke cases during mean follow-up period of 47.8 months. Group of 1st quartile of HDL cholesterol level (< 52 mg/dl) demonstrated significantly higher hazard ratio for stroke and heart events compared with the 4th (≥ 72 mg/dl; highest) quartile (3.097, 95%CI 1.140–15.678) after adjustments for covariates. However, no significant association was observed between the quartiles of LDL, LDL/HDL ratio, triglyceride and total cardiovascular events. Separate analysis for stroke and heart events showed that lower HDL was associated with higher risk for stroke but not for heart disease. Cox hazard analysis for LDL as continuous measure has shown that higher LDL was associated with higher risk for heart disease (p=0.012) but not for stroke.

**Conclusion:** HDL cholesterol level best predicted stroke events among several lipid measures in the Japanese general population. We, therefore should focus more on HDL in the primary prevention of cardiovascular disease.

(JJOMT, 64: 249–254, 2016)

—Key words—

brain and heart disease, dyslipidemia, lifestyle-related disease