

経時的变化を考慮した脂質異常症の評価—脂質経年面積指数を用いた検討

井上 信孝¹⁾²⁾, 福山 和恵²⁾, 平山 園子¹⁾, 吉田 公久³⁾

¹⁾神戸労災病院循環器内科

²⁾神戸労災病院臨床研究センター

³⁾神戸労災病院総合内科

(平成 30 年 1 月 15 日受付・特急掲載)

要旨：〔目的〕勤労者医療を推進するにあたり，動脈硬化に起因する心血管病の発症をいかに抑制するかは，我々に課せられた重要な責務である．一方で，社会の高齢化とあいまって入退院をくり返す心血管病の症例は増加している．こうした中，心血管病に罹患せず，また罹患したとしても再発を阻止することを目指した予防医学の重要性は，これまで以上に増している．通常，勤労者に対しては年 1 回の健康診断にて健康管理を行っている．しかしながら，健康診断による管理において，経年による‘変化率’は考慮されていない．例えば，同じ血圧高値であっても経年的に変化なく経過している症例と，急激に悪化した症例とでは，高血圧の臓器障害に与える影響に差異がある可能性がある．また動脈硬化危険因子の罹病期間も大きな影響を与えられ．動脈硬化危険因子の評価に，こうした「時間」という概念を加えた，いわば三次元的な検討が心血管病発症予防に重要でないかと考えられる．そこで，本研究では脂質異常症の経年的な変化率に着目し，「時間-経年変化」という要素を加味して検討することにより，動脈硬化危険因子を新たな視点から検討することを目的とする．〔対象・方法〕当院にて人間ドックに 6 年間連続して，受診した男性 103 名（年齢 57.3±9.7 歳）を対象とし，6 年間における各脂質値を積分した値-脂質経年面積-を算出した．この脂質経年面積指数と，微量アルブミン尿との関連について検討した．〔結果〕103 名中微量アルブミンを呈した症例は，43 名であった．微量アルブミン尿の有無で，収縮期血圧，HbA1c，LDL 値，HDL 値，中性脂肪値には，有意差はなかった．中性脂肪値を 6 年で積分した中性脂肪-経年面積指数を中間値にて二分し，中性脂肪-経年面積指数高値群では，低値群に比べて有意に微量アルブミン尿を呈する症例が多かった．〔考察〕動脈硬化危険因子の評価に，「時間」という概念を付与することは，有意義である可能性が示唆された．

(日職災医誌, 66:210—214, 2018)

—キーワード—

脂質異常症, 心血管病, 過労死

はじめに

過労死撲滅は，現在の日本における解決すべき喫緊の課題である．過労死の主要な要因である急性心筋梗塞，心臓性突然死の多くは，冠動脈粥状硬化巣の破綻により血管内腔に血栓が形成され，内腔が閉塞ないし亜閉塞をきたして発症すると考えられており，その基盤には動脈硬化巣の進展が存在している．勤労者医療を推進するにあたり，動脈硬化を基盤とした心血管病の予防は，我々に課せられた重要な責務であり，そのためにも，脂質異常症，高血圧，糖尿病等の動脈硬化危険因子の治療・管理は，心血管病発症予防に極めて重要である．2017 年動

脈硬化性疾患ガイドラインでは，吹田研究を基盤として，心血管病発症を絶対リスクとして層別化することを提唱している¹⁾．高血圧治療ガイドライン 2014 においても，患者背景等を考慮し個々の症例を層別化し加療していくことが示されている²⁾．しかしながら，こうした治療・管理指針は，ある一時点での値に基づいたものであり，その変動に関しては言及されていない．例えば，同じ血圧高値であっても，経年的に変化なく経過している症例と，急激に悪化した症例とでは，高血圧の臓器障害に与える影響に差異がある可能性があり，また高血圧の罹病期間も大きな影響を与えられ．

動脈硬化は，血管内皮障害からはじまる炎症性疾患と

表 1

症例プロフィール	
年齢	57.3±9.7 歳
脂質異常症	28/103 (27.2%)
糖尿病	23/103 (22.3%)
高血圧	43/103 (41.7%)
喫煙者	16/103 (15.5%)
LDL	124.3±34.4mg/dl
TG	121.5±65.5mg/dl
HDL	57.8±14.7mg/dl
sBP	127.8±16.8mmHg

LDL, low-density lipoprotein; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; sBP, systolic blood pressure

考えられている。微量アルブミン尿は腎糸球体内皮障害の鋭敏な指標だけではなく、動脈硬化の初期病変である血管内皮障害を反映するものと捉えることができる。東北労災病院生活習慣研究センターが主導している亘理町研究においては、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であることが示されている³⁾。一方、脂質異常症は血管内皮機能障害の主要な要因であり、脂質異常症と腎機能障害との関連性も示されている。Muntner らは、12,728 例の観察研究において、平均 2.9 年の観察期間のうち血清クレアチン値が 0.4mg/dL 以上上昇した腎機能悪化の因子として、高中性脂肪血症がハザード比 1.65 で有意に関連することを報告した⁴⁾。

こうした背景のもと、本研究では動脈硬化危険因子の個々の症例における経年的な変化率に着目し、「時間-経年変化」という要素を加味して検討することにより、動脈硬化危険因子をいわば三次元的に解析し、心血管病リスクを新たな視点から検討することを目的とする。そのため、本研究では、神戸労災病院で行われてきた人間ドック受診者の診療記録を後ろ向きに検討し、健康診断の個々の測定項目の経年的な変化率に関して、特に微量アルブミン尿と脂質異常症との関連に着目して検討した。こうした検討により、動脈硬化危険因子の評価に、「時間」という概念を付与し、新たな生活習慣病の対策の確立を目的とする。

方 法

1 対象

神戸労災病院の人間ドックに 6 年連続で受診した男性 103 名 (年齢 57.4±9.8 歳) を対象とした (表 1)。6 年間における脂質値を下記の図 1 で示すように積分し、脂質経年面積指数を算出した。この脂質経年面積指数と微量アルブミン尿との関連について検討した。血液検査採取条件は基本的には早朝空腹時とした。

2 倫理的配慮

本研究内容は当院の倫理委員会に審査申請し承認を得ており、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医

中性脂肪 経年面積指数：
6 年間の脂質値の変動の面積を計算
その中間値から、高値群/低値群にわけ検討

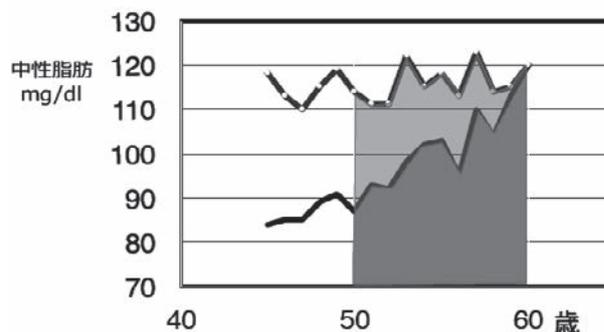


図 1 中性脂肪 経年面積指数

学系研究に関する倫理指針」に基づき施行している。また研究参加者には、研究参加への自由意思の尊重、プライバシー保護に関する対策、データ管理、研究の趣旨を説明し、文書による同意を得ている。

3 統計的解析

各項目は、平均値±標準偏差で表し、各項目の比較は、Mann-Whitney U 検定を用いた。脂質経年面積の群間の比較は Fisher 正確確率検定で評価し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

検討症例 103 名の中で微量アルブミンを呈した症例は 43 名であった。微量アルブミン尿の有無で、収縮期血圧、HbA1c, LDL 値, HDL 値, 中性脂肪値には、有意差はなかった (図 2)。

検討症例を糖尿病の有無で二分し、微量アルブミン尿を呈する症例の頻度を検討した。図 3 に示すように、今回の検討では糖尿病の有無で、微量アルブミン尿を呈する症例数に差は認めなかった。

次に、高中性脂肪血症の有無で二分し、微量アルブミン尿を呈する症例の頻度を検討した。下記の図 4 に示すように、高中性脂肪血症の有無で微量アルブミン尿の有無に差は認めなかった。

中性脂肪値を 6 年で積分した中性脂肪-経年面積指数を中間値にて二分し、微量アルブミン尿の頻度を検討した。中性脂肪-経年面積指数高値群では、低値群に比べて有意に微量アルブミン尿を呈する症例が有意に多かった (図 5)。

考 察

高血圧、脂質異常症、糖尿病など冠動脈危険因子である生活習慣病対策には、これまでの多くのエビデンスに基づき、各危険因子に関してガイドラインより治療指針が明確に記載されている。しかしながら、こうしたガイ

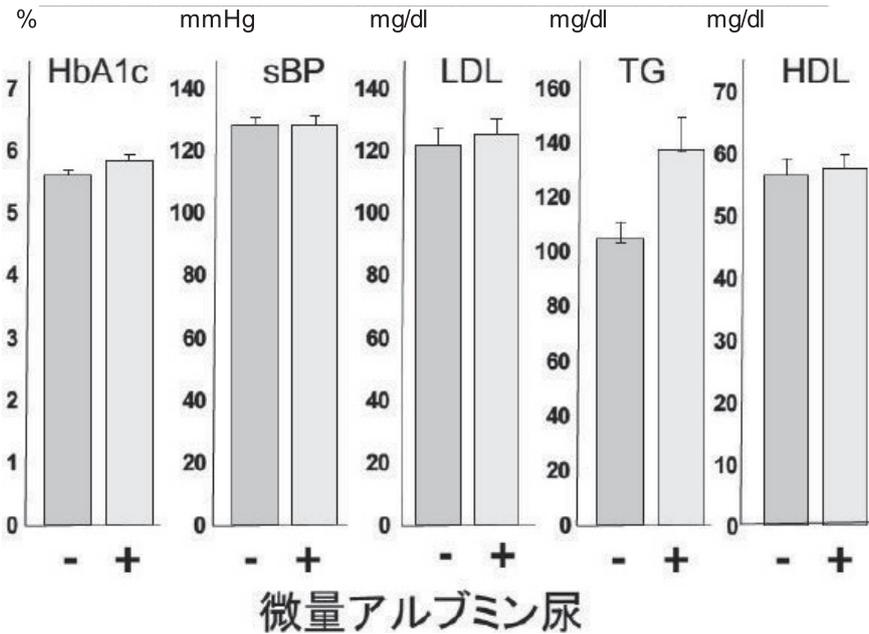


図2 微量アルブミン尿の有無での動脈硬化危険因子の比較

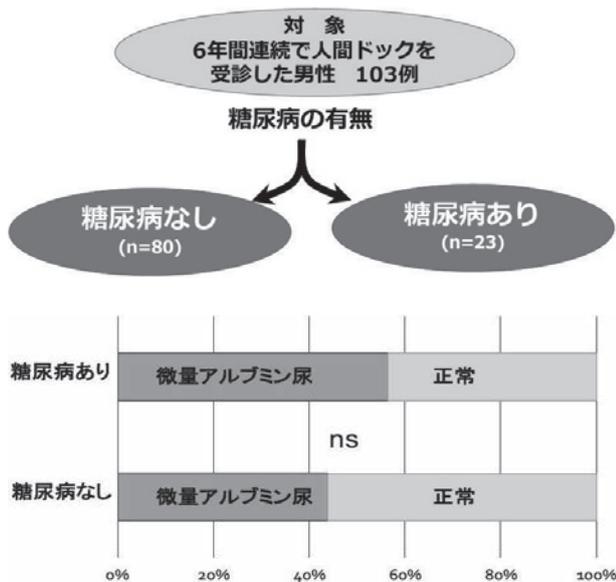


図3 糖尿病の有無による微量アルブミン尿の頻度の比較

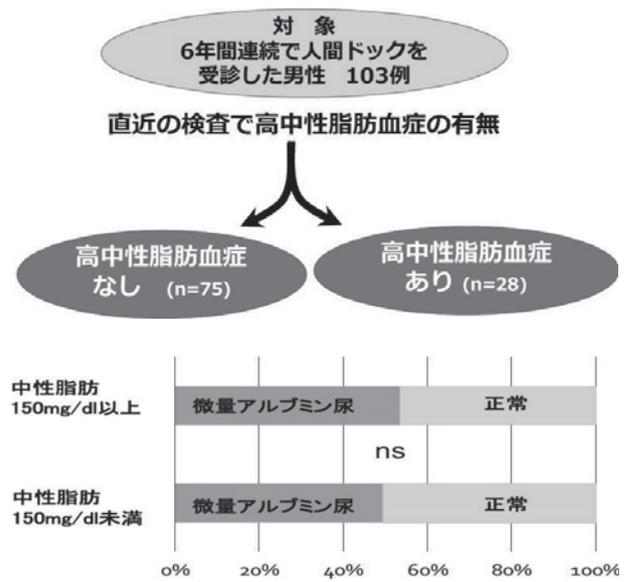


図4 高中性脂肪血症の有無による微量アルブミン尿の頻度の比較

ドラインで示されている治療指針において、動脈硬化危険因子の経時的な変化を考慮したものはない。本研究における知見は、動脈硬化危険因子の評価に「時間」という概念を付与することが、有意義であることを示唆するものである。

個人の臨床検査値の変化を的確に捉えるために、長期的な個体内変動を考慮する必要性が指摘されている。最近こうした観点から、個人が生涯にわたり自らの健康・医療データを経年的に把握できる仕組み (Personal Health Record ; PHR) が注目されている。PHRは個人が自分自身の医療・健康情報を収集・保存し活用する仕組みのことである。その目的は、個人の健康・医療・介護

データ等を総合的に管理し、経時的に参照することにより、個人の健康増進や疾病の予防・管理・治療等を通して、健康増進を図ることである。近年のICTの技術革新によりPHRを容易に収集できる環境が生まれつつある。PHRは、自己管理を通して健康を考えるきっかけを生み出すツールでもあるが、「時間」という概念を付加することによって、さらに有益な生活習慣病の管理指針の確立が期待できると考えられる。

今回の検討では、経年的変化を考慮した中性脂肪-経年面積指数の高値群では、低値群に比べて有意に微量アルブミン尿を呈する症例が多いことが明らかになった。その機序としては、長期間の脂質代謝異常の持続が糸球体

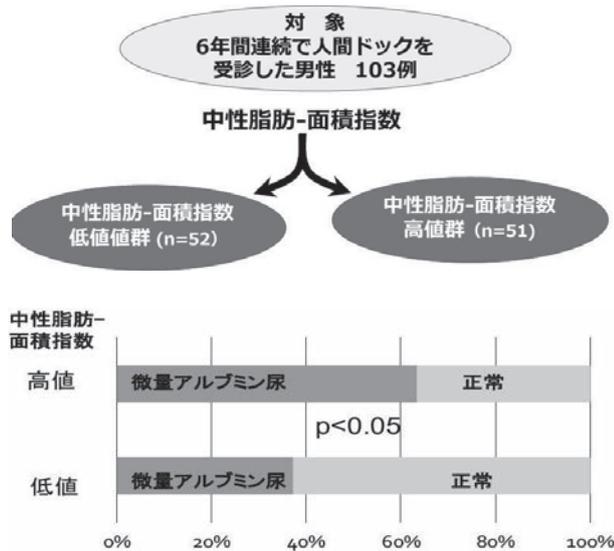


図5 中性脂肪面積指数による微量アルブミン尿の頻度の比較

内皮細胞障害をきたしたと推察できる。中性脂肪が内皮障害をきたすメカニズムとしては、中性脂肪に富むアポ蛋白B含有リポ蛋白、つまりカイロミクロンや超低比重リポ蛋白(VLDL)からリポ蛋白リパーゼによってリポ蛋白粒子中の中性脂肪が加水分解されて小さくなったりリポ蛋白、レムナントを介すると理解されている⁵⁾。細胞障害性のレムナントの長期暴露が微量アルブミン尿と関連していたと推測する。また中性脂肪の測定値は、食事や飲酒等の影響を大きく受ける。本研究は人間ドック受診者の検討であり、全て空腹時早朝採血の検査値での検討ではあるが、中性脂肪値は前日の食事内容、飲酒等の影響をうけるために、今回の結果は、一回の評価だけでなく、

経時的な評価の重要性を示すものと捉えることができる。

微量アルブミン尿は、腎糸球体上皮細胞障害や尿細管からの再吸収障害等の腎機能障害の指標だけでなく、心血管病発症における重要なバイオマーカーである。本研究は、中性脂肪-経年面積指数と微量アルブミン尿との関連を横断的に検討したものであるが、症例数を増やした前向き臨床研究にて、中性脂肪-経年面積指数の臨床的意義をさらに検証することが今後の課題である。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版.
- 2) 高血圧治療ガイドライン 2014.
- 3) 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): 2015 Apr 7.
- 4) Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int 58 (1): 293—301, 2000 Jul.
- 5) Masuda D, Yamashita S: Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. J Atheroscler Thromb 24 (2): 95—109, 2017 Feb 1.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通4-1-23
独立行政法人労働者健康安全機構神戸労災病院
井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe,
651-0053, Japan

Evaluation of Dyslipidemia over Time Using Lipid-Year Area Index

Nobutaka Inoue^{1,2)}, Kazue Fukuyama²⁾, Sonoko Hirayama¹⁾ and Kimihisa Yoshida³⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center, Kobe Rosai Hospital

³⁾Department of General Medicine, Kobe Rosai Hospital

Prevention of cardiovascular disease based on arteriosclerosis is an important issue for promotion of worker medical care. In general, health checkups are conducted once a year for Japanese workers. However, the change rate over time of various risk factors including hypertension, diabetes, and hyperlipidemia is not considered. For example, even at the same high blood pressure value, the influence of blood pressure on the organs might differ in between a case where it does not change over time and a case where hypertension suddenly deteriorates. Further, the affected duration of arteriosclerosis risk factors might have some influence. From these viewpoints, the evaluation of arteriosclerosis risk factors over time could be important for prevention of cardiovascular diseases. In other words, a so-called three-dimensional examination adding a concept of time might be crucial for prevention of cardiovascular disease development. In the present study, we calculated the integrated value of each lipid over a period of 6 years — the lipid year area index — in 103 men (age 57.4 ± 9.8 years old) who visited our hospital for 6 consecutive years. We examined the relationship between this lipid year area index and microalbuminuria. RESULTS: There were 43 cases with microalbuminuremia among 103 patients. There was no significant difference in systolic blood pressure, HbA1c, LDL, HDL, triglyceride (TG) between patients with or without microalbuminuria. The lipid year area index of TG obtained by integrating the TG values for 6 years was divided into two groups at the intermediate value. In a high value group of the lipid year area index of TG, there were more cases with microalbuminuria as compared with a low value group. Thus, it is meaningful to give the concept of “time” to the evaluation of atherosclerotic risk factors. (JJOMT, 66: 210—214, 2018)

—Key words—

dyslipidemia, cardiovascular disease, karoshi