

心筋梗塞に対する複数の脂質指標の予測力評価

緒言

脂質指標は冠動脈性疾患 (CHD: Coronary Heart Disease)の重要な予測因子の一つであり、TC (Total Cholesterol)、LDL-C (Low-Density-Lipoprotein Cholesterol)、non-HDL-C (non-High-Density-Lipoprotein Cholesterol, TC-HDL-C のこと)はそれぞれ CHD、中でも MI (Myocardial Infarction)との関連が複数の研究により報告されている[1-17]。田邊らは 2010 年、日本人の代表的な特徴を持つ大規模集団とみなせる日本動脈硬化縦断研究 0 次研究 (JALS-ECC: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Existing Cohorts Combine) データを用いて TC と non-HDL-C による日本人の循環器疾患発症リスク予測の研究を行い、MI に関して non-HDL-C が TC よりも優れた予測因子であると報告している[18]。日本人は CHD 自体が比較的少なく[2]、コホート研究で観察されるわずかな期待イベント数では統計解析における困難が予想されるが、本研究は田邊らの研究と同じ JALS の大規模データを用いつつ、エンドポイントを MI 発症、説明変数を TC, non-HDL-C, LDL-C 単独の 3 パターンと (TC, non-HDL-C), (TC, LDL-C), (non-HDL-C, LDL-C), (TC, HDL-C) およびそれぞれの交互作用項を含む 4 パターンの計 7 パターンとして、解析方法に新たな工夫を加えることで最適ナリスク予測モデルの探索を改めて行うことを目的とする。具体的解析方法としては、従来の疫学研究においてしばしば行われてきたような、結果変数と説明変数間の量反応関係、また交互作用を検討する際の交互作用項に関して直線性の強い仮定を置かないスプライン回帰と呼ばれる手法を用いて、脂質指標による MI リスク予測の可能性をより精緻に探索する。

方法

本研究は Friedewald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - 0.2 \times TG$) [19]を用いて LDL-C 値の概算値を求めるため、先行研究が用いていた JALS 0 次研究データのうち TG (Triglyceride) 値が 400 mg/dL 以上または LDL-C 値の概算値が 0 以下の人を除いた計 22,000 人 (男性 8,671 人、女性 13,329 人、内 MI 発症は男性 64 人、女性 38 人の計 102 人) を対象とした。脂質単独の 3 パターンと (TC, non-HDL-C), (TC, LDL-C), (non-HDL-C, LDL-C), (TC, HDL-C) という脂質の組み合わせ 4 パターンについて、全 7 パターンに対するロジスティック回帰と、単独 3 パターンに対する 3 次の平滑化スプライン (Cubic Smoothing Splines) 回帰、組み合わせ 4 パターンに対する TPRS (Thin-Plate Regression Splines) 回帰による解析を、男女を合わせた全対象者、および性別毎の 3 パターンに関して行った。また AIC、c 統計量、推定オッズ比からロジスティック回帰の結果を、関数の自由度、AIC、Hosmer-Lemeshow の適合度検定の結果、そして推定リスクの図よりスプライン回帰の結果を評価した。

結果

SAS の LOGISTIC Procedure により解析を行ったところ、女性のみに対してのモデルがどれも収

束しなかった。脂質指標単独の 3 パターンの解析では、non-HDL-C が MI リスク予測因子として最も優れていた。また 2 つの脂質指標を組み込んだ 4 パターンの解析では、交互作用が有意に見られた組み合わせはなく、AIC や c 統計量で見ると単独での解析よりも優れているモデルもあったものの、それらのオッズ比を見ると、2 指標の内一方に関する推定オッズ比が大きくなるともう一方の指標に関し有意でなくなるか、両指標共に有意でなくなっていた。またスプライン回帰では、脂質単独を含む 3 パターンに関しては女性のみに対して TC 値をスムージングしたモデル以外の全てのモデルに関して各スプライン回帰はほぼ直線となった。脂質指標 2 つをスムージングした 4 パターンでは、女性のみ (TC, HDL-C) を含むモデル以外で推定リスク面はほとんど平面となった。

考察

ロジスティック回帰より、脂質指標を 2 つモデルに組み込むことはよりデータに適切なモデルにするという当初の目的に反しむしろ over-fitting を招いていると考えられ、non-HDL-C 値を単独で組み込んだモデルが MI 発症リスクを最もよく説明すると結論付けられた。またこの傾向は全対象者と男性対象者に共通して見られたため、今回解析の出来なかった女性対象者についてもこれと似た傾向が見られるのではないかと予想される。

続いてスプライン回帰の結果より、少なくとも全対象者・男性対象者に対して non-HDL-C 値単独を含む線形モデルを当てはめることが最もよく MI イベント発症を予測すると結論付けた。この結果は、non-HDL-C 値が TC 値よりも優れた心筋梗塞イベントの予測因子であるという先行研究の結論とも合致した。一方女性に関する 2 つのモデルで線形モデルでは説明しきれない傾向が現れた。海外に比べて MI 発症が少ない日本の中でも、特に女性では男性の約 3 分の 1 であるとの研究結果が報告されている[20]。今回示唆された女性における MI イベント発症と脂質指標との非線形な関係が実際に存在しているのか、或いはイベント数が足りない為に今回偶然そのような結果が得られたのかは本研究のみから結論付けることはできないが、今後追跡が終了する JALS 統合研究では 0 次研究に比べ対象者数が大幅に増えるため、この非線形性に関して更に検証を進められるようになる可能性があると考えられる。

更に本研究の限界としては、Friedewald の近似式に血中脂質濃度の随時測定値を用いたことにより LDL-C 値の MI 発症に対する影響評価の精度が下がっていると予想されることがある。また、ベースライン時の測定が一度しか行われていないことから、regression dilution bias が生じている可能性が否定できない。他にも JALS 0 次研究が複数のコホート研究を集め遡ってデータを集めたものであるため、脂質降下薬の服用有無や喫煙量、また女性の血中コレステロール値が変化する閉経年齢などの重要なデータが揃っていない点が挙げられる。

結論

non-HDL-C 値を単独で用いた線形モデルが、日本人の標準的な集団における MI 発症を最もよく予測すると考えられる。MI 発症リスクに対する (TC, non-HDL-C), (TC, LDL-C), (non-HDL-C, LDL-C), (TC, HDL-C) の交互作用は見られなかった。ほとんどの場合において MI 発症と脂質指標との間に線形性を仮定することは妥当であると示されたが、女性に関して TC 値単独および (TC, non-HDL-C) の組み合わせを組み込んだモデルには非線形性が示唆された。

引用文献

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; **106**: 3143-3421.
2. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Allessandro A et al. Serum Total Cholesterol and Long-term Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures: Twenty-five-Year Follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA*. 1995; **274**: 131-136.
3. Iso H, Naito Y, Kitamura A, Sato S, Kiyama M et al. Serum total cholesterol and mortality in a Japanese population. *J Clin Epidemiol*. 1994; **47**: 961-9.
4. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T et al. for the NIPPON DATA80 research group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2007; **190**: 216-23.
5. Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A et al. for the NIPPON DATA80 research group. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med*. 2003; **253**: 169-80.
6. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J*. 2006; **70**: 1249-55.
7. Matsumoto M, Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nago N et al. Risk Charts Illustrating the 10-year Risk of Myocardial Infarction among Residents of Japanese Rural Communities: The JMS Cohort Study. *J Epidemiol*. 2009; **19**: 94-100.
8. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; **97**: 1837-47.
9. Imamura T, et al. LDL Cholesterol and the Development of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Stroke*. 2009; **40**: 382-8.
10. Imano H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2011; **52**: 381-6.
11. Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol versus Low-Density Lipoprotein Cholesterol as a Risk Factor for a First Nonfatal Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2005; **96**: 1129-34.
12. Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT et al. Apolipoprotein Band non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. *J Lipid Res*. 2007; **48**: 2499-505.
13. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009; **203**: 587-92.
14. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M et al. Non-High-Density Lipoprotein and Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Their Risk Predictive Values in Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2006; **98**: 1363-8.
15. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001; **161**: 1413-9.
16. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC -. *Circ J* 2010; **74**: 1346-56.
17. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E et al. Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations and Mortality from Coronary Heart Disease Among Japanese Men and Women: The Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010; **17**: 30-6.
18. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC -. *Circ J* 2010; **74**: 1346-56.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499-502.
20. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol*. 2008; **167**: 1358-64.