

脂質指標により心筋梗塞リスクを推定するモデルの比較

1. 背景

血清中の TC (total cholesterol) 値および LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) 値は冠動脈性心疾患、とりわけ心筋梗塞 (MI : myocardial infarction) のリスク要因として知られている[1]。しかし LDL-C 値の測定方法が様々な問題を抱えているため、日常診療の場面では Friedewald の近似式を用いることが推奨される[2, 3]。但しこの近似の精度が保たれるのは測定前の絶食が実現可能な場合に限られるため、これが困難である健診の場面ではより良いリスク指標が所望される。ここで注目されるのが non-HDL-C (TC 値から HDL-C 値を引いたもの)であり、これは TG の影響も受けなため測定前の絶食が不要で、その上 LDL-C と同様に CVD のリスク指標として有効であることが知られている[4]。

また、これらの脂質指標を組み込んだモデルの形も多種検討されている。例えば TC 値または non-HDL-C 値を共変量として盛り込み、カテゴリー化して Poisson 回帰を行った研究[4]は、モデルの形からカテゴリー内でリスクが一定、リスクが直線的に増加するといった厳しい仮定を置いていることになり、これが果たして疫学データにふさわしいかどうかは分からない。また TC 値と HDL-C 値の比を共変量として Cox 回帰を行った研究[5]ではこの指標が虚血性心疾患の強いリスク因子であると結論付けたが、結果の直感的な理解や統計モデルの生物学的な解釈が難しい。このように、どの脂質指標をどういった統計モデルに組み込むのが最適かという議論には未だ決着が着いていない。

2. 目的

以上の背景を踏まえ、本研究では健診により得られた TC 値と non-HDL-C 値、また Friedewald の近似式から計算される LDL-C 値の 3 つを説明変数として心筋梗塞の発症を検討する際に、どのようなモデルが適切かを探索する。この際従来しばしば用いられてきたパラメトリックモデルだけでなく、より仮定の柔軟なノンパラメトリックモデルも用いて探索し、有用な脂質指標および統計モデルを検討する。

3. 方法

本研究では、日本動脈硬化縦断研究 (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study、以下 JALS と表記する) のデータを用いて行う。JALS は大きく分けて 1985 年から 2002 年のデータを緩やかな標準化により統合した 0 次研究と、統一基準の下 2002 年から 2014 年までデータを集め行われる統合研究の 2 つから成る [6]。

JALS 0 次研究で集められたデータを用い TC 値と non-HDL-C 値による心血管疾患の発

症リスクを推定する研究は既に行われているが、ここではカテゴリ内でリスクが一定、説明変数が線形的に推定に寄与する、といった厳しい仮定が置いていた[4]。本研究では、パラメトリックな推定として脂質単独 (TC/ LDL/ non-HDL) を共変量とし、1 次項、2 次項、3 次項まで、および 2 変量の脂質 (TC と LDL/ LDL と non-HDL) を含む logistic 回帰、更にノンパラメトリックな推定として脂質単独 (TC, LDL, non-HDL) を罰則付きスプライン関数でスムージングした加法モデルおよび 2 変量の脂質 (TC と LDL/ LDL と non-HDL) を薄板平滑スプライン関数によりスムージングした加法モデルを用いて心筋梗塞の発症リスクを推定する。これにより、先行研究で置かれた直線性の仮定の妥当性を検討すると同時に適切なモデルも探索する。

4. 結果・考察

現在解析中であるが、現段階での解析結果から線形性を仮定したパラメトリックモデルが最も安定であり、2 変数のスムージングにより曲線性が示唆されるものの安定性が不十分ではないかと予想している。今回用いたデータはイベント数が多くないため、本研究のみから脂質の曲線性を言い切ることはできない。統合研究のデータを用いればより一歩踏み込んだ言及が出来るかもしれない。

また、安定性の優れたパラメトリックモデルに加え、ノンパラメトリックモデルもデータにより忠実に即している等の理由から疫学研究でも多く用いられつつあるが、データをよく検討した上で用いなければかえって誤った結論も導きかねないため、注意が必要である。

5. 参考文献

1. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, et al. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007; **14**: 155-158.
2. 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.
3. 日本生活習慣病予防協会. 「LDL-C 測定は、直接法でなく F 式で」動脈硬化学会が新見解. 2010; Available at: <http://www.seikatsusyukanbyo.com/calendar/2010/000275.php>. Accessed Nov 21, 2012.
4. 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**: 1346-1356.
5. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; **370**: 1829-39.
6. 日本動脈硬化縦断研究事務局. 日本動脈硬化縦断研究[pamphlet]. 2010; Available at: http://jals.gr.jp/pdf/2010-03-12_JALS.pdf. Accessed Nov 21, 2012.