

氏 名	伊藤 隆洋
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士甲第789号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位授与年月日	平成29年 9月13日
学位論文題目	Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90 (non-HDL コレステロールと長期の心血管病死亡リスクとの関連 : NIPPON DATA90)
審査委員	主査 教授 堀江 稔 副査 教授 伊藤 俊之 副査 教授 西 英一郎

論文内容要旨

※整理番号	796	(ふりがな) 氏名	いとう たかひろ 伊藤 隆洋
学位論文題目	Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90 (non-HDL コレステロールと長期の心血管病死亡リスクとの関連: NIPPON DATA90)		
<p>【目的】</p> <p>LDL コレステロールは循環器疾患予防に利用されているが、直接法による測定には標準化及び精度管理において課題が残っており、Friedewald 式を用いた間接法には非空腹時検体や中性脂肪が高値の場合に使えないという問題がある。一方 non HDL コレステロールは、総コレステロールから HDL コレステロールを減じて算出される為、食事や中性脂肪値の影響を受けにくいという特徴がある。そこで日本人代表集団の前向きコホート研究である NIPPON DATA90 の 20 年追跡データにおいて、non HDL コレステロールが循環器疾患死亡に及ぼす影響を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>1990 年の循環器疾患基礎調査の対象者 8383 名(NIPPON DATA90)の内、脂質あるいは共変量の情報がない者(666 名)、75 歳以上の者(561 名)、循環器疾患の既往のある者(274 名)を除外した 6701 名を 1990 年から 2010 年まで 20 年間追跡した。追跡開始時の non HDL コレステロール値(非空腹時採血率 97%)を用い、<150mg/dl、150-169mg/dl、170-189mg/dl 及び 190mg/dl 以上の 4 群に分け、心血管病死亡との関連を病型別(全循環器疾患、冠動脈疾患、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、その他の循環器疾患)に比例ハザードモデルを用いて検討した。また non HDL コレステロールの代わりに、総コレステロール・総コレステロール/HDL コレステロール比を用いたハザード比を算出し比較した。</p> <p>【結果】</p> <p>追跡期間中に 69 例の冠動脈疾患死亡、112 例の脳卒中死亡(脳梗塞 36 例、脳出血 18 例)、その他の循環器血管死亡 57 例を認めた。冠動脈疾患死亡の性・年齢調整ハザード比を non HDL コレステロールレベル別にみると、1.00、1.27、1.81、2.40 と non HDL コレステロールの上昇に伴い増加した(傾向性 P=0.010)。</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

この関連はその他の危険因子(高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、body mass index)の影響を調整しても変わらなかった(傾向性 $P=0.010$)。Non HDL コレステロール 1SD (38.4mg/dl)上昇当りの多変量調整ハザード比は 1.37 (95%信頼区間 1.08-1.73)であり、総コレステロール 1SD (7.0mg/dl)上昇当りの多変量調整ハザード比 1.31(95%信頼区間 1.04-1.66)や総コレステロール/HDL コレステロール比 1SD (1.37)上昇当りの多変量調整ハザード比 1.19(95%信頼区間 1.03-1.39)と統計的な有意差はなかった(P heterogeneity 0.582)。一方、脳卒中死亡の性・年齢調整ハザード比を non HDL コレステロールレベル別にみると、1.00、0.60、0.78、0.60 と明らかな関連を認めなかった(傾向性 $P=0.071$)。また、その他の循環器疾患死亡に関しても明らかな関連を認めなかった。

【考察】

non HDL コレステロールが冠動脈疾患の危険因子であることは他の先行研究でも指摘されているが、先行研究の多くは空腹時採血のデータを用いていた。本研究は主に非空腹時の血液データを用いており、non HDL コレステロールは非空腹時採血であっても冠動脈疾患死亡の危険因子であることを示した。また、地域的な偏りのないコホートを用いることで、non HDL コレステロールと冠動脈疾患死亡との関係は日本人全体に一般化しても差し支えないことを示した。

国内外で non HDL コレステロールと脳卒中の関係は明らかでないという報告があり、本研究はこれら先行研究と一致した。脳梗塞に関しては non HDL コレステロールとの間に正の関連を示したという報告もある。本研究における脳卒中サブ解析(脳梗塞・脳出血)では non HDL コレステロールと脳梗塞の関連を認めなかったが、この理由としては研究デザインやアウトカムの違い(死亡か発症か)・脳梗塞を更に病型別に解析したかどうか等が考えられた。

コレステロール別の 1SD 上昇当たりの冠動脈疾患死亡ハザード比は、non HDL コレステロール(1.37)は LDL コレステロール(1.31)より高かった。LDL コレステロールと比較して non HDL コレステロールは冠動脈疾患に対してより強く関連する可能性がある。

【結論】

我が国の一般住民において、主に非空腹時に測定された non HDL コレステロールは、将来の冠動脈疾患死亡の有意な危険因子であった。健康診断など検査の簡便さが求められる場合や、空腹時採血が困難な場合において、non HDL コレステロールは冠動脈疾患予防のより重要な指標となるかもしれない。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	796	氏名	伊藤 隆洋
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、日本人代表集団の随時採血データを用いて、non HDL コレステロールが将来の循環器疾患死亡に影響を与えるかどうかの検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) non HDL コレステロール値が高いことは、将来の冠動脈疾患死亡に正の関連を示した。2) non HDL コレステロール値が高いことは、将来の脳卒中(脳梗塞・脳出血)死亡に関連しなかった。3) non HDL コレステロール値が高いことは、将来の全循環器疾患死亡に関連しなかった。4) non HDL コレステロールの冠動脈疾患死亡への影響を、65歳で区切った年齢・性で層別解析したところ、各層間で異質性を認めなかったことから、年齢・性に関係なく non HDL コレステロール値が高いことは、将来の冠動脈疾患死亡に正の関連を示すとわかった。5) 将来の冠動脈疾患死亡に影響を与える脂質値として、non HDL コレステロール、総コレステロール、総コレステロール/HDL コレステロール比を比較したところ、non HDL コレステロールのハザード比が高かった。 <p>本論文は、日本人代表集団の随時採血データを用いて、non HDL コレステロール値が高いことは将来の冠動脈疾患死亡に正の関連を示すという知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した諮問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 514 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 8 月 28 日)</p>			