

論文の要旨

学籍番号 62020002

氏 名 井形 愛美

題 目	血清高比重リポ蛋白コレステロール濃度と生活習慣病・食生活との関連 —関東の大規模保健医療データを活用した解析—
<p>要 旨</p> <p>I. 研究の背景</p> <p>我が国では、生活習慣病予防のため、2008 年から 40 歳から 74 歳までの国民を対象に、特定健診・特定保健指導が始まっている。また、当該データは、2013 年から厚生労働省が「レセプト情報・特定健診等情報データベース」（以下、NDB）として提供が開始され、保健医療の研究分野でもビッグデータの活用が本格化している。</p> <p>日本人は、血清高比重リポ蛋白コレステロール（High Density Lipoprotein cholesterol. 以下、HDL-C）が他国に比べて高く、さらに年々高くなる傾向が報告されている。一方、100 mg/dL を超えるような HDL-C 著明高値者では、心臓疾患による死亡率が高いことが国内外で報告されている。また、HDL-C を上昇させる薬物の臨床試験が諸外国で行われてきたが、HDL-C 濃度が上昇したものの冠動脈疾患の予防にはならなかったことが報告されている。</p> <p>本研究は、厚生労働省が提供する NDB オープンデータ及び NDB 特別抽出データを用いて、HDL-C 著明高値に着目し、食生活、飲酒、喫煙習慣等を踏まえたその疫学的特徴を明らかにすることを目的とした。</p> <p>II. 方法</p> <p>(1) NDB オープンデータを用いた地域特徴の解析：研究 1</p> <p>第 4 回 NDB オープンデータのうち、都道府県別の特定健診結果（質問票の回答を含む）に対し、受診勧奨のレベル等の一般的な基準値を用いて、各有所見者又は該当者の割合を、都道府県別かつ男女別に算出し、各割合と HDL-C が 40 mg/dL 以上の者割合の相関係数を求めた。有意な相関があった項目を説明変数、HDL-C（40 mg/dL 以上）を従属変数として、ステップワイズ法を用いて多重線形回帰分析を行った。</p> <p>(2) 神奈川県の特健健診受診のデータの横断解析：研究 2</p> <p>2014 年度神奈川県在住及び在勤者の NDB を用いて、HDL-C と特定健診結果（質問票の回答を含む）の相関係数、HDL-C、TG、LDL-C レベル別の尿蛋白出現頻度（（1</p>	

+) 以上) を求めた。次に、尿蛋白出現を従属変数、HDL-C を説明変数として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。性別、BMI、コレステロール等を下げる薬の服薬、LDL-C、アルコール摂取量、喫煙習慣で交絡因子を調整した。

(3) 関東1都6県在住在勤者の特定健診受診のデータの縦断解析：研究3

関東地方1都6県の在住及び在勤者のNDBにおいて、2008年度から2009年度においてHDL-Cの変化率が10%以下かつ、尿蛋白が非陽性の者を解析対象とした。

健診結果については標準的な統計解析及び(2)と同様に、多変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに、人工知能(AI) (Prediction One, Sony) を用いて、将来の尿蛋白出現に対するHDL-Cの寄与度を検討するため、2017年度と2018年度で連続して尿蛋白の出現があった場合を継続尿蛋白出現とし、これを予測する項目として二値分析を行った。

なお、統計解析には、SAS (SAS Japan Enterprise guide) 統計解析ソフトを用いた。また、本研究は、神奈川県立保健福祉大学研究倫理審査委員会の承認(保大第7-20-59)を受けたものである。

Ⅲ. 結果・考察

(1) NDB オープンデータを用いた地域特徴の解析：研究1

BMI や腹囲等の複数項目においてHDL-C と負の相関がみられた。一方で、特定の因子がHDL-C 高値に強く関与するような状況は観察されず、HDL-C のコントロールは複合的な要因によることが示された。

(2) 神奈川県の特典健診受診のデータの横断解析：研究2

HDL-C と各特定健診項目には、直線的な正/負の相関はなく、一方で尿蛋白の出現頻度とHDL-C 値はU字型に変動した。U字型の変動は、他の血中脂質のLDL-C やTG では見られなかった。多変量解析において、尿蛋白出現のオッズ比は、HDL-C120-129 mg/dl で1.17、130 mg/dl 以上で1.47、30 mg/dl 未満の1.48、30-39 mg/dl の1.27(男女、調整あり)と同程度であり、HDL-C レベルと尿蛋白出現のリスクはU字型に変動した。

著明HDL-C 高値者においては、血管内皮障害により動脈硬化病変が生じ、その継続によって尿蛋白が出現し、将来の心血管疾患の要因となることが考えられる。

(3) 関東1都6県在住在勤者の特定健診受診のデータの縦断解析：研究3

10年後の尿蛋白出現のリスクを検討したところ、尿蛋白出現のオッズ比は、HDL-C110 mg/dl 以上で1.40、40 mg/dl 未満で1.71、40-49 mg/dl で1.40(男女、調整あり)となり、(2)と同様にHDL-C が将来の尿蛋白の出現と関連した。

この傾向は男性でより顕著であり、HDL 110 mg/dl 以上では、オッズ比が 1.6 となり、女性 (1.25) よりも高 HDL-C の影響を受けやすいことが示唆された。また、男女共通して、毎日飲酒する場合の方が、ほとんど飲まない者よりもリスクが低かったが、これは日本人において適度な飲酒が心血管疾患等の死亡リスクが J 字又は U 字型に関連すること同様に、適量の飲酒によって尿蛋白出現への防御的な影響が生じたと考えられる。

AI を用いた数値予測においては、尿蛋白出現に対して、HDL-C 低値 (22-55 mg/dl) のみが寄与し、著明高値は無しにも有りにも寄与しない (分析精度 75%) が、服薬の有無で層別化した場合は著明高値 (110 mg/dl 以上) が寄与する (分析精度 58%) ことが明らかとなった。

IV. 結論

本研究では、NDB の大規模保健医療データを用いて、日本の成人男女における HDL-C のレベルと心血管疾患のリスクの指標として尿蛋白を用いて、その栄養・食生活状態との関連を検討し、低 HDL-C だけでなく、高 HDL-C である場合にも、心血管疾患の危険因子である尿蛋白が陽性のリスクが上昇することを横断及び縦断研究で明らかにした。

一般的に血清 HDL-C は、体内の余分なコレステロールを肝臓に回収し動脈硬化を抑える「善玉コレステロール」とも呼ばれているが、血清 HDL-C 著明高値者のデータは大規模に収集することが難しいため、それが高値である場合にどのような影響があるのかはまだ明らかになっていなかった。今回血清 HDL-C 高値の疫学的特徴を明らかにしたことは、既存の基準値に対して、新たな知見をもたらす可能性が示され、さらに AI 技術を用いた保健医療分野の課題解決の実行可能性が示された。