

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

ー関東の大規模保健医療データを活用した解析ー

学籍番号： 62020002 井形 愛美

研究指導教員：倉貫 早智 教授

研究指導補助教員： 笹田 哲 教授

田中 和美 教授

I. 序論

1. はじめに・研究の目的

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。さらに、特定健診のデータは、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」(NDB：National Database)として第三者への提供が開始し、医療や健康の研究分野でもビッグデータの活用推進が本格化している^{1,2)}。

一般に、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C：high density lipoprotein) は動脈硬化の危険因子として知られており、HDL-C の低値は動脈硬化性疾患の危険因子としてよく知られている^{3,4)}。HDL はコレステロールの逆転送とも呼ばれるように末梢組織からのコレステロールの引き抜きを行い、肝臓へ戻す役割を担っており、その HDL-C の動脈硬化予防的な機能から「善玉コレステロール」とも呼ばれている。

2018 年(平成 30 年)度の国民健康・栄養調査では、HDL-C の平均値は、男性 57.6 mg/dL、女性 67.9 mg/dL で⁵⁾、過去 20 年間に 12~15%程度継続的かつ有意に上昇したという報告もある⁶⁾。また 2018 年度においては、HDL-C100 mg/dL 以上の高値者の割合は、男性で 1.0%、女性で 4.0%であり、一定の割合で高値の集団が存在しているところである⁵⁾。さらに、日本人は欧米人の比較し、HDL-C レベルが高いとされる研究もある⁷⁾。

日本では、脂質異常症の診断基準として、LDL-C140 mg/dL 以上、HDL-C40 mg/dL 未満、空腹時中性脂肪 (TG) 150 mg/dL 以上、non-HDL-C170 mg/dL 以上のいずれかを診断基準としている⁸⁾。脂質異常症診療ガイドにおいては、HDL-C が低い場合は、多くの場合 TG 値が高いため、高 TG 血症の治療を行うことを推奨しており、HDL-C をターゲットとした薬物療法は今のところ存在していない⁹⁾。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¹⁰⁻¹²⁾。

一方で、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^{13,14)}。このように、近年 HDL の著しい高値にコホート調査から疑問が投げかけられているものの十分なエビデンスがなく、HDL-C の基準値は「40 mg/dL 未満」とされるにとどまっている。高 HDL-C を呈する者は一定の割合で存在するものの、その集団に対してどのように介入すべきか、またどのような将来的なリスク存在するのか、未だ一定の見解がないことが保健医療の分野の課題の1つである。

本研究では、NDB のうち神奈川県 の健診データや、関東地方の1都6県の大規模な健診データを用いて、HDL-C 著明高値者に着目した、食生活、飲酒、運動、喫煙習慣を踏まえた縦断・横断的に疫学的特徴を明らかにすることを目的とし、研究1～3を実施した。一般に、少ない症例はデータが容易に収集できないことから、HDL-C 高値者の疫学的特徴は把握することは難しく、これまでは明らかとなっていない分野であった。本研究では、既存の大規模保健医療データを用いることで、高 HLD-C の者を効率良く収集し、HDL-C 著明高値者の縦断・横断的な疫学的特徴が明らかとなるものである。これらにより、高 HDL-C 状態の血症への臨床的な介入の一助となる知見を見出すことが期待され、さらには健康寿命延伸のための知見の充実が期待される。

2. 本研究の倫理的配慮

本研究は、「ナショナルデータベース (NDB) を用いた生活習慣病の臨床疫学研究—神奈川県における横断・縦断解析—」、「関東1都6県の大規模保健医療データを用いた生活習慣病の研究」である。研究プロトコルは、厚生労働省にデータ提供を申請し、専門家による協議の後に承認を受けた。なお、厚労省は、NDB データの研究者への提供をホームページ上で公開している。本研究は、全国データベースからの健診等情報データの二次利用を含む臨床疫学研究であり、研究プロトコルのベースについては、他で説明されている¹⁵⁾。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を受けて実施した (保大第7-20-59)。

3. 統計解析

統計解析は、SAS [(SAS Japan Enterprise guide7.1) , SAS, version9.4(SAS Institute, Cary,NC, USA)] を用いて行った。P< 0.05 (両側) で統計的有意差ありと判定した。

II. 第1章 NDB オープンデータを用いた地域特徴の解析

-研究1：NDB オープンデータによる基本的疫学特徴の調査-

1. 背景・目的

我が国の HDL-C レベルの傾向は、国民健康・栄養調査だけでなく、NDB オープンデータの特定健診集計結果から参照でき、NDB 第4回オープンデータ (平成28年度特定健診

情報)では、40 mg/dL 以上の者は男性 92.2%、女性 98.7%であった¹⁶⁾。また、都道府県別に 40 mg/dL 以上の者の割合をみると、比較的高い割合となっており、神奈川県は他の地域と比較して 40mg/dL 以上の者の割合が高い、すなわち集団的に HDL-C 高値者が多い可能性が考えられる。

既存の研究においては、全国規模での比較ではないものの、HDL-C や総コレステロールの値に地域差があることは、従来から報告されてきた。そこで、NDB オープンデータの特定健診情報のうち健診結果や質問票の回答と組み合わせ、健康状態のほか生活習慣と HDL-C の関係を検討した。

2. 方法

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。

3. 結果のまとめと考察

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。

Ⅲ. 第2章 神奈川県の特定健診受診のデータの横断解析

-研究2：HDL-C と尿蛋白の関連の横断解析(多変量ロジスティック回帰分析)-

1. 背景・目的

NDB を用いて特定の地域を解析対象としその地域特性を明らかにしたものは未だ少数に限られている。特に、生活習慣病のうち特に脂質異常症の関連因子と生活習慣の関連を明らかにしたものは報告されていない。そこで、本研究では神奈川県の 2014 年度の NDB 特別抽出データを用いて、心血管イベントのリスクと HDL-C の疫学的特徴を横断的に明らかにすることを目的とした。

なお、本研究において、尿蛋白を将来の心血管疾患リスクの評価項目として用いた。尿蛋白の尿蛋白の出現は慢性腎臓病の危険因子であるだけでなく、心血管疾患のリスクであることが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。本研究では、慢性腎臓病や心血管疾患による死亡などアウトカムリスクが高いと報告されている日本腎臓病学会の CKD 診療ガイドラインと同様に、(1+)以上を尿蛋白の出現と考え、将来の心血管疾患イベントを予測する因子として用いることとした²⁰⁾。

2. 方法

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+）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. 結果のまとめと考察

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も、尿蛋白出現のオッズ比は、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。

IV. 第3章 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： HDL-C と尿蛋白出現の10年間の縦断解析（ロジスティック回帰分析と AI を用いた解析）-

1. 背景・目的

研究3では、対象を神奈川県から関東地方に拡充し、推計受診者は1千万人弱となり、約5倍のデータが得られることとなる²¹⁾。解析対象者が増加することから、個人のある受診時点から追跡しても十分に解析数を担保できることが見込まれたため、研究3においては、2008年度、2009年度、2017年度、2018年度のうち全ての特定健診を受診したものを、個人を突合した上で、縦断的に約10年間のコホート研究を行った。研究3においては、ベースラインの2年間の変動が少なく HDL-C が安定していたのみ対象とし、また追跡終了時の2年間にわたって連続して尿蛋白が生じたものをアウトカムとしたため、健診時のみに生じた一時的な HDL-C 低/高値、尿蛋白出現を除くことができたため、研究2に比べ信頼性も高いと考える。

また、大規模縦断研究の特徴を生かし、AI（artificial intelligence, 人工知能）による予測分析ツールを用いて、HDL-C が尿蛋白出現にもたらす影響について、約10年コホートを用いて解析した。

これまでの日本人の疫学的研究では、副次的に HDL-C を観察したものは報告されているが、特に著明な HDL-C 高値者に焦点を当てたものはほとんどなく、あっても報告が限られているためその効果の判断の材料には乏しいことが現状である。本研究において、特定健診といった既存の大規模保健医療データの活用を検討を促進するための、手法等の

有益な実行可能性を示唆するものである。

2. 方法

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、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)²²⁾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と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。

3. 結果のまとめと考察

10 年後の尿蛋白出現のリスクを検討したところ、研究 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、女性よりも高 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 低値のみが寄与し、著明高値は無しにも有りにも寄与しないが、服薬の有無で層別化した場合は著明高値も寄与することが明らかとなった。

V. 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。このことから、HDL-C の基準値は従来の「40 mg/dL 未満」に加え、特に男性において、著明高値では将来の心血管疾患のリスクが生じている状態ため、上限値を設ける有用性の可能性が示された。さらに本研究で AI を用いて既存の大規模保健医療データの有効な活用方法を示したことで、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唆された。

本研究によって、著明 HDL-C 高値の疫学的特徴を明らかにし、高 HDL-C が尿蛋白出現の因子となる知見が得られたことは、今後さらなる臨床的な知見の充実により、一概に高 HDL-C 状態が健康に良いと言えないことが、広く周知となることで、将来の臨床的な介入によって保健福祉の課題の解決となり、また医療だけでなく、疾病予防的な観点から、健康寿命延伸等の課題の解消となることが期待される。

VII. 引用文献

- 1) Yasunaga, H. (2019). Real world data in Japan: Chapter I NDB. *Annals of Clinical Epidemiology*, 1(2), 28-30.
- 2) 加藤源太. (2017). レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) 利活用の歩み. *生体医工学*, 55(4), 143-150.
- 3) Assmann, G., & Gotto Jr, A. M. (2004). HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*, 109(23_suppl_1), III-8.
- 4) Ashen, M. D., & Blumenthal, R. S. (2005). Low HDL cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 353(12), 1252-1260.
- 5) 厚生労働省、平成 30 年国民健康・栄養調査報告 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/eiyoku/h30-houkoku_00001.html (2022 年 12 月 31 日現在)
- 6) Yokoyama, S., Ueshima, H., Miida, T., Nakamura, M., Takata, K., Fukukawa, T., Goto, T., Harada-Shiba, M., Sano, M., Kato, K., & Matsuda, K. (2014). High-density lipoprotein levels have markedly increased over the past twenty years in Japan. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 21(2), 151–160. <https://doi.org/10.5551/jat.20909>
- 7) Yano, Y., Irie, N., Homma, Y., Tsushima, M., Takeuchi, I., Nakaya, N., & Goto, Y. (1980). High density lipoprotein cholesterol levels in the Japanese. *Atherosclerosis*, 36(2), 173-181.
- 8) 日本動脈硬化学会 (編)：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018. 日本動脈硬化学会, 2018
- 9) 日本動脈硬化学会 (編)：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 日本動脈硬化学会, 2022
- 10) Kosmas, C. E., DeJesus, E., Rosario, D., & Vittorio, T. J. (2016). CETP inhibition: past failures and future hopes. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 10, CMC-S32667.
- 11) Kingwell, B. A., Chapman, M. J., Kontush, A., & Miller, N. E. (2014). HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nature reviews Drug discovery*, 13(6), 445-464.
- 12) Linsel-Nitschke, P., & Tall, A. R. (2005). HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature reviews Drug discovery*, 4(3), 193-205.
- 13) Hirata, A., Sugiyama, D., Watanabe, M., Tamakoshi, A., Iso, H., Kotani, K., Kiyama, M., Yamada, M., Ishikawa, S., Murakami, Y., Miura, K., Ueshima, H., Okamura, T., & Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group (2018). Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study. *Journal of clinical lipidology*, 12(3), 674–684.e5.

- 14) Madsen, C. M., Varbo, A., & Nordestgaard, B. G. (2017). Extreme high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *European heart journal*, 38(32), 2478-2486.
- 15) Nakajima, K., Iwane, T., Higuchi, R., Shibata, M., Takada, K., Uda, J., Anan, M., Sugiyama, M., & Nakamura, T. (2019). Kanagawa Investigation of the Total Check-up Data from the National database (KITCHEN): protocol for data-driven population-based repeated cross-sectional and 6-year cohort studies. *BMJ open*, 9(2), e023323.
- 16) 厚生労働省、第4回 NDB オープンデータ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html (2021 年 11 月 27 日現在)
- 17) Konta, T., Kudo, K., Sato, H., Ichikawa, K., Ikeda, A., Suzuki, K., Hirayama, A., Shibata, Y., Watanabe, T., Daimon, M., Kato, T., Ueno, Y., Kayama, T., & Kubota, I. (2013). Albuminuria is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in the Japanese population: the Takahata study. *Clinical and experimental nephrology*, 17(6), 805-810.
- 18) Arnlöv, J., Evans, J. C., Meigs, J. B., Wang, T. J., Fox, C. S., Levy, D., Benjamin, E. J., D'Agostino, R. B., & Vasan, R. S. (2005). Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 112(7), 969-975. h
- 19) van der Velde, M., Matsushita, K., Coresh, J., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A., de Jong, P., Gansevoort, R. T., Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, van der Velde, M., Matsushita, K., Coresh, J., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., de Jong, P. E., Gansevoort, R. T., Levey, A., El-Nahas, M., Eckardt, K. U., ... Manley, T. (2011). Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*, 79(12), 1341-1352.
- 20) 日本腎臓学会、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018、CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会、2018
- 21) 厚生労働省、特定健康診査・特定保健指導の実施状況に関するデータ https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_03092.html (2022 年 9 月 25 日現在)
- 22) Sony Network Communications, Prediction One. 2020. Available online: <https://www.predictionone.sony.biz> (2022 年 9 月 1 日現在)