

# 高コレステロール血症は どれくらい危険か危険でないか

Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population from the Suita Cohort Study

> 兵庫県立丹波医療センター 内科 森 寛行

#### 症例 42歳男性

数年前から職場の検診で高コレステロール血症を指摘された。 さらに昨年から単身赴任となったため外食が増えた。 今年の検診でも高コレステロール血症のため精査を指示され 病院を受診。

既往歴 特になし 家族歴 父 2型糖尿病 狭心症 (72歳発症) 喫煙 never アルコール ビール350mL 週5日程 運動習慣 特になし

#### 身体所見

178cm 65kg BMI21 114/70mmHg 心拍数70/分 呼吸数16/分 アキレス腱の肥厚なし 身体所見に特記事項なし

## 血液検査

総コレステロール 227 mg/dL 空腹時血糖 87 mg/dL HDLコレステロール 40 mg/dL HbA1c 5.1 % LDLコレステロール 162 mg/dL 中性脂肪 99 mg/dL 甲状腺機能は正常

吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測ツールでは 低リスク 10年以内の冠動脈疾患発症率1.6%

10年で1%だったら大丈夫そうですね。 そもそもこれといった病気もなくて コレステロールが高いだけって そんなに健康に悪いんですか?

/ 悪いに決まってると思っていたが・・ 実際どれくらいなんだろうか。

調べてみよう。

#### EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## 患者のPICO

Patients: 既往歴の特にない40代男性

Exposure: 高コレステロール血症がある

**C**omparison: 高コレステロール血症がない

Outcome: 冠動脈疾患のリスクは上昇するか

どれくらい上昇するか

予後の論文 を調べる

#### EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

#### Step2 論文の検索

PubMed を使用 Japanese cohort AND hypercholesterolemia で検索

Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population:
Results from the Suita Cohort Study
J Atheroscler Thromb, 2020 Jan 1; 27(1): 60–70.

日本人対象の前向き, コホート研究

#### EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## 論文の背景

日本人でも総コレステロール上昇は、冠動脈疾患CHD による死亡を増加させる。

10年内のCHDを予測するチャートでは、 若年者はCHD低リスクであり、 生活習慣を変える動機付けになりにくい。

Lifetime Riskという指標 「残りの人生でその疾患に罹患する確率」は **長期的な視点**で疾患の重大さを理解する手助けとなる。

## 論文の背景

#### 吹田コホート研究

大阪府吹田市の30~79歳住民から無作為抽出に選び行われたコホート研究。

12200人が抽出され、6485人が参加。

1989~94年にベースライン調査。

1年に1度問診表による状況把握、

2年に1度追跡健診を行う。

2007年まで追跡された。

吹田市:人口約38万の都市部

万博公園、サッカースタジアムもある

#### 論文のPICO

Patients: 吹田市で無作為抽出された成人

**E**xposure: 高LDL血症がある

**C**omparison: 高LDL血症がない

Outcome: 冠動脈疾患はLTRとして

どれくらい増えるか

# **Inclusion criteria**

30~79歳の無作為に抽出された男女のうちベースラインの調査に参加した人

# **Exclusion** criteria

ベースライン情報の欠如、 フォローアップできなくなった

血液検査が空腹時ではない

脂質降下薬を服用

冠動脈疾患の既往

脂質の情報の欠如

#### Exposure LDL 160mg/dL以上を高LDL血症と定義

10時間以上の絶食のうえ血液検査

総コレステロール TC HDLコレステロール HDL トリグリセリド TG 他を測定

LDLコレステロールはF式で算出 LDL=TC-HDL-TG/5

#### Outcome の測定

- 2年毎の追跡健診
- 1年毎の問診表 → CHD疑えば病院に情報照会 ベースライン情報知らない医師が評価。
- 更に把握漏れを防ぐために死亡小票のデータも調査。
- 初回のCHD、全死亡、研究終了のいずれかが発生するまで追跡。

#### **CHD**

急性心筋梗塞(MONICA projectの基準に準じた) 発症後24時間以内に死亡した心臓死 冠動脈バイパス術や冠動脈造影を要した心疾患

## 倫理的配慮

施設の審査委員会の承認あり。 参加者へ説明し同意を得た。 データは匿名化して扱われた。

## コホート研究を読むポイント

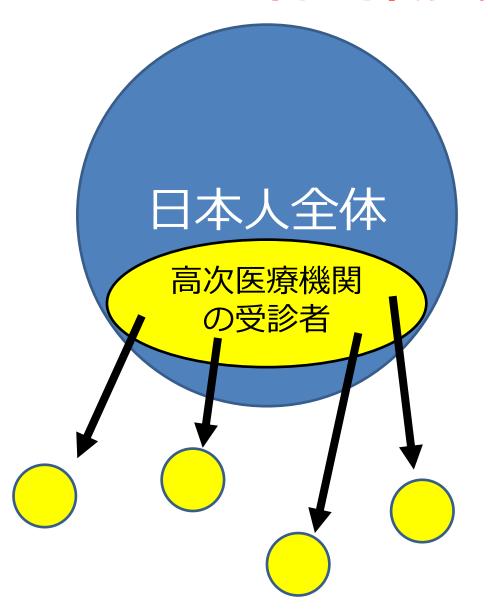
集団を代表する参加者になっているか

アウトカムの測定は独立して客観的か

アウトカムの測定に十分な追跡期間か 追跡率は十分高いか

交絡因子は調整しているか

#### 集団を代表する参加者になっているか

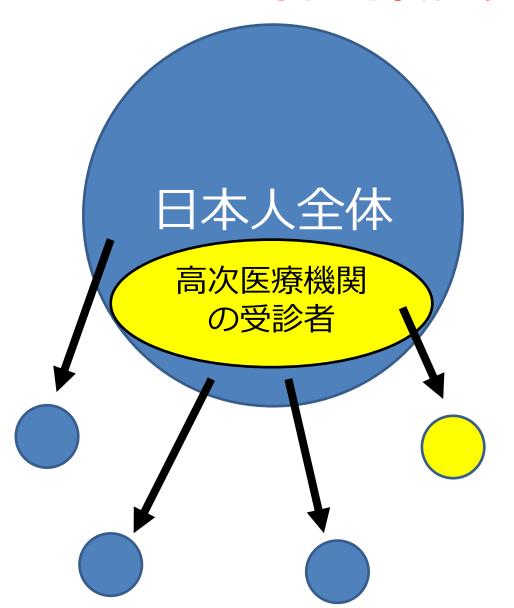


#### 選択バイアス

健診の受診者や医療機関受診者の 集団などは健康意識・健康状態など 日本人全体という母集団の特性とは 違いがある。

母集団を代表しないデータと なりうる。

#### 集団を代表する参加者になっているか



全数調査やランダム抽出により 母集団を代表するデータに近づく。

無作為化比較試験(RCT)に較べ 観察研究は選択バイアスを 制御しやすい。

この研究では住民から 無作為抽出を行っている。

#### アウトカムの測定は独立して客観的か



#### 測定バイアス

アウトカムの判定者が 暴露因子の有無を知っていると 判定に主観が入りバイアスとなる ことがある。



#### アウトカムの測定は独立して客観的か



暴露因子の有無は知らない 予断を持たずにアウトカムを判断

#### 測定バイアス

「評価者がmaskingされて、 暴露因子の有無を知らない」 或いは

「主観の入りこまないアウトカムを 測定する(死亡など)」等により バイアスを制御できる。

この研究では情報をレビューする 医師はベースライン情報を maskingされている。

# アウトカムの測定に十分な追跡期間か追跡率は十分高いか

- 追跡期間が適切な期間か?
- → 測定アウトカムが何かによる。
- 例・癌の発生を測定するならば 1年では短すぎる。
  - ・ワクチン接種後の局所副反応を 測定するのに1年の追跡は不要。

この研究では1989~94年に 参加者が登録され2007年まで 13~18年追跡。

#### アウトカムの測定に十分な追跡期間か 追跡率は十分高いか

追跡率が適切か?

→ **アウトカム発生率**とあわせて評価

例) 100人のコホートで 10人脱落 追跡率90%のコホート研究の場合

①90人中30%:27人で アウトカム発生(例:死亡) 脱落者の死亡者は0~10人 真の死亡率は 27%~37% ②90人中1%:1人で アウトカム発生(例:死亡) 脱落者の死亡者は0~10人 真の死亡率は 1%~11%

1%と11%の差は大きい

## 住民から無作為抽出 12200人

本研究では吹田コホート研究における脱落者は除いて解析対象としている。



吹田コホート研究に 参加 6483人



本研究の解析対象 5407人 除外基準に より1076人除外

ベースライン情報不足 または lost follow upの 602人を含む

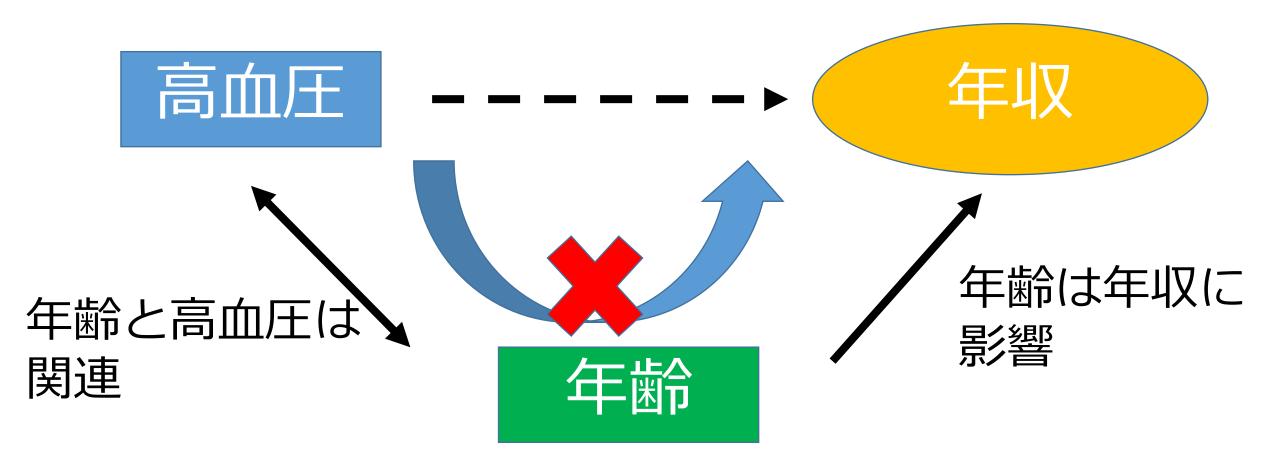
#### 交絡因子は調整されているか

## 交絡因子とは

- ①アウトカムに影響を与える
- ②調べたい暴露因子Aとの関連がある
- ③暴露因子とアウトカムの中間因子ではない

# 交絡因子

例:高血圧な人ほど年収が多い?



暴露因子(高血圧)とアウトカム(年収)の中間因子 ではない

## 交絡因子

例:高血圧な人ほど年収が多い?

高血圧

\_ \_ \_ \_ \_ \_

年収

# 年齡

高血圧と年収の関連を調べるときに 年齢が交絡因子。 年齢で調整しても関連があれば 高血圧と年収が関連するといえる。

# 交絡因子 例:高血圧な人ほど年収が多い?

#### 多変量解析

統計学的手法を用いて、高血圧以外の要素(年齢等)が同等の場合に、高血圧と年収の関連を評価する手法

調整前 (unadjusted)のリスクと

●●の因子で調整後(adjusted)のリスクという風に結果が記載されていたりする

# 交絡因子 例:高血圧な人ほど年収が多い?

#### 層別化

例えば、40代、50代、、、と年齢を揃えた群ごとに 高血圧と年収の関連を評価する。 50代以降グループで高血圧と年収が相関しても、 40代で高血圧と年収が相関しなければ、 年齢が交絡因子になっている可能性がある。

いずれの手法も、未知の交絡因子は制御できない。

# 交絡因子

高LDL血症がCHDのリスク因子であることは 既に確立されている。

本研究は高LDL血症がリスク因子であることを示すよりもリスク因子としてのインパクトの大きさ評価がポイント。年齢ごとに層別化はしている。

#### 集団を代表する参加者になっているか

yes 吹田市という都市部に住む30歳~79歳住民 からの無作為抽出

参加率は53%(12200→6485人)

#### アウトカムの測定は独立して客観的か

yes 評価者はベースライン情報からmasking

アウトカムの測定に十分な追跡期間か

#### 追跡率は十分高いか

△ 最長18年追跡。イベント数は多くない。

#### 交絡因子は調整しているか

△ 年齢による層別化は行っている。

# 結果

	男性	2559人	女性	2848人
高LDL血症なし	2240		2223	
高LDL血症あり	319		625	
CHD発症	124		57	

合計 69823人年の追跡

## 結果 性別年齢別イベント数(CHD・その他死亡)

Table 2. Person-years of follow-up and number of events (CHD and Death) by sex and LDL-C Categories

	Age Group (Years)														
	30-44		45-54		55-64		65-74		75-100						
	PY	CHD	Death	PY	CHD	Death	PY	CHD	Death	PY	CHD	Death	PY	CHD	Death
Men															
Low LDL-C	7,616	3	10	6,142	10	23	7,356	29	116	5,203	39	217	1,307	15	100
High LDL-C	850	2	0	960	4	3	1,315	10	12	834	7	21	134	5	11
Women															
Low LDL-C	10,302	1	8	7,055	4	15	6,952	8	49	4,297	14	79	1,093	7	42
High LDL-C	756	0	2	2,257	2	7	3,112	8	15	2,012	11	31	277	2	13

Low LDL-C <160mg/dL High LDL-C ≥160mg/dL

PY:person-year 人年

## 結果 男性年齢別 LDL別 短期~生涯CHDリスク

Sex	Index age	Short and	LDL-C (	Categories	
	(yrs)	intermediate — term risk (Yrs)	Low LDL-C	High LDL-C	
Men	45	10	0.5 (0.0-1.0)	3.7 (0.0-7.9)	45扇
		20	2.8 (1.6-4.0)	8.5 (3.1-14.0)	10年
		30	6.0 (4.4-7.6)	14.2 (8.0-20.5)	発症
		40	10.6 (8.4-12.7)	20.2 (12.9-27.5)	
		LTR	13.7 (10.9-16.5)	47.2 (29.3-65.1)	
	55	10	2.4 (1.3-3.4)	5.1 (1.1-9.2)	<b>45</b> 点
		20	5.6 (4.1-7.2)	11.2 (5.8-16.6)	生涯
		30	10.3 (8.2-12.4)	17.6 (10.8-24.4)	<b>発</b> 症
		LTR	13.5 (10.6-16.3)	40.4 (27.5-65.2)	九九
	65	10	3.6 (2.3-4.8)	6.6 (2.4-10.8)	どの
		20	8.6 (6.6-10.7)	13.5 (7.1-19.8)	
		LTR	12.0 (9.2-14.9)	44.7 (24.5-64.9)	高L
	75	10	6.4 (4.4-8.5)	8.1 (2.2-14.1)	CH
		LTR	10.7 (7.4-14.0)	45.0 (21.4-68.5)	

45歳高LDLなし 10年以内のCHD 発症リスク0.5%

45歳高LDLあり 生涯のCHD 発症リスク 47%

どの年齢も 高LDLあると CHDリスク増加

競合リスク(死亡)調整後の値

)は95%信頼区間

## 結果 女性年齢別 LDL別 短期~生涯CHDリスク

Sex	Index age	Short and				
	(yrs)	intermediate — term risk (Yrs)	Low LDL-C	High LDL-C		
Women	45	10	0.5 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)	2	
		20	0.6 (0.1-1.2)	0.7 (0.0-1.6)	ľ	
		30	1.4 (0.6-2.3)	3.9 (1.8-6.0)	<u> </u>	
		40	4.7 (3.0-6.4)	8.9 (5.0-12.8)	_	
		LTR	7.1 (4.4-9.8)	10.2 (5.6-14.8)		
	55	10	0.1 (0.0-0.4)	0.7 (0.0-1.6)		
		20	1.0 (0.3-1.7)	4.0 (1.9-6.1)	ı	
		30	4.3 (2.6-6.0)	9.2 (5.2-13.2)		
		LTR	6.7 (4.0-9.4)	10.5 (5.8-15.2)	L	
	65	10	0.9 (0.2-1.6)	3.5 (1.4-5.5)		
		20	4.3 (2.6-6.0)	8.9 (4.8-13.0)		
		LTR	6.8 (4.1-9.6)	10.3 (5.4-15.2)		
	75	10	3.7 (2.0-5.4)	5.9 (2.0-9.9)		
		LTR	6.4 (3.5-9.3)	7.5 (2.6-12.4)		

45歳高LDLなし 10年以内のCHD 発症リスク0.5%

45歳高LDLあり 生涯のCHD 発症リスク 10%

女性も 高LDLあると リスク増加だが 男性程ではない

競合リスク(死亡)調整後の値

)は95%信頼区間

## EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## 実際の治療

Sex	Index age	Short and intermediate	Categories		
	(yrs)	term risk (Yrs)	High LDL-C		
Men	45	10	3.7 (0.0-7.9)		
		20	8.5 (3.1-14.0)		
		30	14.2 (8.0-20.5)		
		40	20.2 (12.9-27.5)		
		LTR	47.2 (29.3-65.1)		

45歳男性高LDL血症ありの場合 生涯に発症するリスクは47% 低めの見積もりでも30% 高めの見積もりなら65% 本症例(42歳)も概ね同程度と考えた。

## 実際の治療

ということで短期的にはリスク高くは ないですが、生涯で考えると2人に1人 程CHDを発症する可能性があるんです。

そう表現されると、放っておくのが まずそうに思えます。

できそうな生活習慣改善からかんがえてみましょうか。

#### EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

## Step5 1-4の見直し

臨床上の疑問から出発し、問題を定式化して 文献を検索した。

日本人対象のコホート研究かつ、 個人としてのリスクが見えやすい論文を 探したので検索にやや時間を要した。

フォーマットに沿って論文を吟味した。

患者さんに、実感しやすく長期的な視点でリスクを示すという臨床への適用を行った。

## 論文のまとめ

高LDL血症はCHDのリスク因子。

若年者の場合、10年程度の短期のCHDリスクは低く、生活習慣改善の動機になりにくい。

Lifetime riskという直観的に分かりやすい指標は、 リスク因子のインパクトを正しく伝え、行動変容 を促すのに役立つかもしれない。