

3. 冠動脈疾患と脳梗塞を対象とした 新たな絶対リスク評価の考え方

Saito Isao
齊藤 功*

*大分大学医学部公衆衛生・疫学講座

はじめに

『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』(本ガイドライン)の改訂のポイントの1つに、冠動脈疾患と脳梗塞を対象とする新たな絶対リスク評価の導入をしたことが挙げられる。絶対リスクに基づく包括的脂質管理目標値は2017年版のガイドラインに導入され¹⁾、その際に用いられた絶対リスクのポイントシステムは吹田研究で作成された冠動脈疾患発症に対する予測モデルであった²⁾。その後、脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞に対しては、総コレステロール³⁾、LDLコレステロール(LDL-C)⁴⁾、あるいは、non-HDL-Cコレステロール(non-HDL-C)⁵⁾との関連を示すコホート研究、あるいは『脳卒中治療ガイドライン2015〔追補2019〕』において、脂質異常症に対する薬物療法が脳卒中発症に有効であるとする日本人のエビデンスが蓄積され⁶⁾、アテローム血栓性脳梗塞を含んだ動脈硬化性疾患の発症に対するポイントシステムの改訂に至っている。

血清脂質と脳卒中リスク

日本人における動脈硬化性疾患の頻度は、欧米人と比較して特異的であり、そのリスクファクターに関しても従来から大きく異なることが知られている。欧米人に比べると日本人の冠動脈疾患の頻度は非常に低く、日米の死亡率に関する疫学研究では、日本人の冠動脈疾患死亡率は米国のそれと比較して4分の1程度であった⁷⁾。一方で、脳卒中の頻度は比較的高いことが

特徴である。1950年代頃の日本人の脳卒中を病型別にみると、大半が脳出血で占められていた。脳梗塞の中でもラクナ梗塞が多くを占め、当時の病理学的な研究から、脳出血やラクナ梗塞は日本人の特徴的な脳卒中の病型として記述されている⁸⁾。脳卒中の病型と総コレステロールとの関連をみると、脳出血とは負の関連、またラクナ梗塞とは関連を認めず、一方、皮質枝系脳梗塞(疫学研究においてCT所見に基づく脳梗塞病型分類として用いられており⁹⁾、臨床的にはアテローム血栓性脳梗塞とほぼ同義である)とは正の関連があるとされる。

われわれは国立がん研究センターの多目的コホート研究において、non-HDL-Cと循環器疾患発症との関連を報告した⁵⁾。この研究は1990年代から開始されたコホート研究であり、LDL-Cの直接法はまだ開発されていなかったこと、また随時採血であったためFriedewald式によるLDL-Cの算出が限られていたことから、non-HDL-Cを用いて循環器疾患の発症との関連を調べた。non-HDL-Cは、総コレステロールからHDL-Cを引いた値であり、採血時間に影響を受けない。さらに、中性脂肪を含む悪玉の総和ととらえることができる。その結果、予想されたとおり、虚血性心疾患発症に対しては男女とも直線的な有意な関連を認めた。一方、脳卒中発症に対しては、全体としてはU字の関連を認め、脳卒中の病型別にみると、脳内出血とは負の関連、また皮質枝系脳梗塞とは正の関連を認め、non-HDL-Cの関与は正反対になった。また、ラクナ梗塞とは関連を認めず、脳塞栓とは148~169 mg/dLの群では111 mg/dL未満の群に比べ、ハザード比は有意に低下

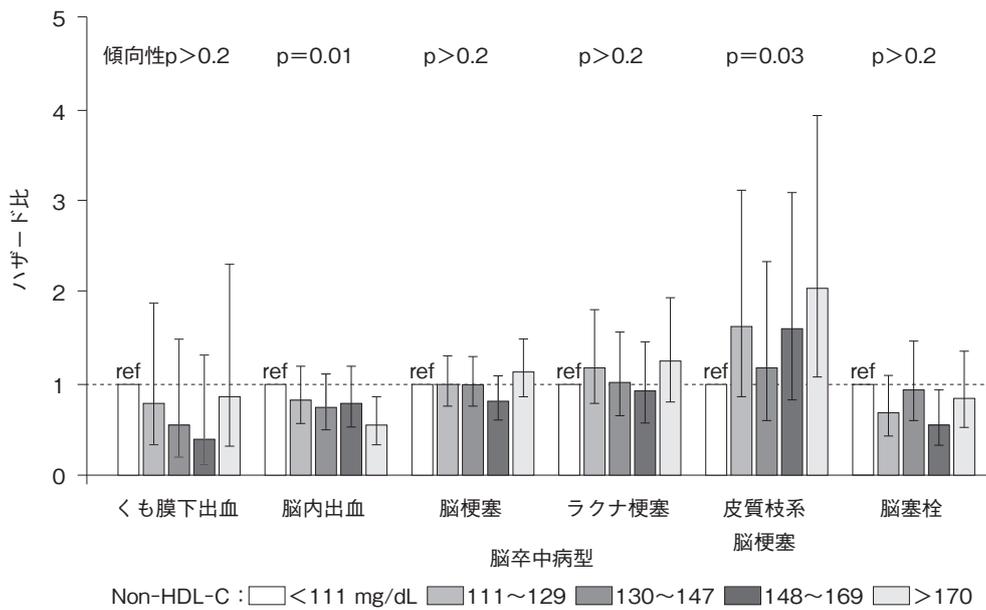


図1 Non-HDL-Cと病型別脳卒中発症リスクとの関係(男性)

(文献5より作図)

①性別 女性 0 男性 7	ポイント	④血清LDL-C <120 mg/dL 0 120~139 mg/dL 1 140~159 mg/dL 2 160 mg/dL~ 3	ポイント	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ポイント合計</th> <th>40~49歳</th> <th>50~59歳</th> <th>60~69歳</th> <th>70~79歳</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td><1.0%</td><td><1.0%</td><td>1.7%</td><td>3.4%</td></tr> <tr><td>1</td><td><1.0%</td><td><1.0%</td><td>1.9%</td><td>3.9%</td></tr> <tr><td>2</td><td><1.0%</td><td><1.0%</td><td>2.2%</td><td>4.5%</td></tr> <tr><td>3</td><td><1.0%</td><td>1.1%</td><td>2.6%</td><td>5.2%</td></tr> <tr><td>4</td><td><1.0%</td><td>1.3%</td><td>3.0%</td><td>6.0%</td></tr> <tr><td>5</td><td><1.0%</td><td>1.4%</td><td>3.4%</td><td>6.9%</td></tr> <tr><td>6</td><td><1.0%</td><td>1.7%</td><td>3.9%</td><td>7.9%</td></tr> <tr><td>7</td><td><1.0%</td><td>1.9%</td><td>4.5%</td><td>9.1%</td></tr> <tr><td>8</td><td>1.1%</td><td>2.2%</td><td>5.2%</td><td>10.4%</td></tr> <tr><td>9</td><td>1.3%</td><td>2.6%</td><td>6.0%</td><td>11.9%</td></tr> <tr><td>10</td><td>1.4%</td><td>3.0%</td><td>6.9%</td><td>13.6%</td></tr> <tr><td>11</td><td>1.7%</td><td>3.4%</td><td>7.9%</td><td>15.5%</td></tr> <tr><td>12</td><td>1.9%</td><td>3.9%</td><td>9.1%</td><td>17.7%</td></tr> <tr><td>13</td><td>2.2%</td><td>4.5%</td><td>10.4%</td><td>20.2%</td></tr> <tr><td>14</td><td>2.6%</td><td>5.2%</td><td>11.9%</td><td>22.9%</td></tr> <tr><td>15</td><td>3.0%</td><td>6.0%</td><td>13.6%</td><td>25.9%</td></tr> <tr><td>16</td><td>3.4%</td><td>6.9%</td><td>15.5%</td><td>29.3%</td></tr> <tr><td>17</td><td>3.9%</td><td>7.9%</td><td>17.7%</td><td>33.0%</td></tr> <tr><td>18</td><td>4.5%</td><td>9.1%</td><td>20.2%</td><td>37.0%</td></tr> <tr><td>19</td><td>5.2%</td><td>10.4%</td><td>22.9%</td><td>41.1%</td></tr> </tbody> </table>	ポイント合計	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳	0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%	1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%	2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%	3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%	4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%	5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%	6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%	7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%	8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%	9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%	10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%	11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%	12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%	13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%	14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%	15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%	16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%	17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%	18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%	19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%
ポイント合計	40~49歳	50~59歳	60~69歳		70~79歳																																																																																																								
0	<1.0%	<1.0%	1.7%		3.4%																																																																																																								
1	<1.0%	<1.0%	1.9%		3.9%																																																																																																								
2	<1.0%	<1.0%	2.2%		4.5%																																																																																																								
3	<1.0%	1.1%	2.6%		5.2%																																																																																																								
4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%																																																																																																									
5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%																																																																																																									
6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%																																																																																																									
7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%																																																																																																									
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%																																																																																																									
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%																																																																																																									
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%																																																																																																									
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%																																																																																																									
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%																																																																																																									
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%																																																																																																									
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%																																																																																																									
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%																																																																																																									
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%																																																																																																									
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%																																																																																																									
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%																																																																																																									
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%																																																																																																									
②収縮期血圧 <120 mmHg 0 120~129 mmHg 1 130~139 mmHg 2 140~159 mmHg 3 160 mmHg~ 4	ポイント	⑤血清HDL-C 60 mg/dL~ 0 40~59 mg/dL 1 <40 mg/dL 2	ポイント																																																																																																										
③糖代謝異常(糖尿病は含まない) なし 0 あり 1	ポイント	⑥喫煙 なし 0 あり 2	ポイント																																																																																																										
①~⑥のポイント合計		点																																																																																																											

注1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

図2 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版で用いられる動脈硬化性疾患発症予測モデル

(文献11より引用)

するなど、脳卒中の病型によって関連は異なっていた(図1)。ほぼ同様の結果は、久山町研究やCIRCS研究においても認められている。

●●●本ガイドラインのポイントシステム

本ガイドラインでは、このような背景を踏まえ、虚

血性心疾患とアテローム血栓性脳梗塞を含む動脈硬化性疾患の予測モデルがあるか検討を行った。日本人を対象とする研究のシステマティックレビューの結果、2017年版で選定された以降の文献5編が基準に該当した。その中からアテローム血栓性脳梗塞と冠動脈疾患とを合わせた複合アウトカムとしていた久山町リスクスコアを採用し¹⁰⁾、図2¹¹⁾に示すポイントシステムを

構築した。このポイントシステムは、①性別、②収縮期血圧、③糖代謝異常(糖尿病は含まない)、④血清LDL-C、⑤血清HDL-C、⑥喫煙といった6つの因子から構成される。さらに、ポイントの合計と年齢階級の組み合わせにより、10年間の動脈硬化性疾患発症の絶対確率を求めることができる。

このポイントシステムは、久山町研究オリジナルのものとは少し異なることに注意すべきである。オリジナルでは¹⁰⁾、運動習慣の有無、糖尿病の有無が含まれていたが、前者は一般診療において運動習慣の聞き取りが煩雑になること、また後者の糖尿病は、その要因があった場合、それ自体でハイリスクに区分されるため絶対リスクの算出が不要であったことから、前者の項目は削除し、後者は糖尿病の有無から耐糖能異常の有無に変更した。久山町研究のオリジナルデータと比較して、このような微調整を行っているため、表の数値は新たに本ガイドライン用として再計算して作成したものである。

●●●● 絶対リスクの考え方

絶対リスクは年齢によって大きく影響を受ける。図2をみると40～49歳の群の絶対リスクは最大値が5.2%である。ところが60～69歳の群では9ポイントでその値を超えてしまう。このポイントシステムは10年間の発症確率を表しているため、若い世代では10年後といえども絶対リスクはそれほど上がらない。したがって、比較的若い世代に10年後の絶対リスクを単純にあてはめてしまうとリスクを過小評価する恐れがあり、この点は解釈として要注意である。この点を補う指標として生涯リスクがある。この指標は、現在のリスクの状況が継続した場合、生涯にわたる絶対リスクを算出した指標である。

米国心臓病学会／心臓病教会(ACC/AHA)ガイドライン2018においては¹²⁾、若年層のリスクアセスメントを行う際に、10年間の絶対リスクと一緒に生涯リスクを用いたアセスメントを推奨している。例えば、吹田研究において45歳のLDL-C 160 mg/dL以上の冠動脈疾患発症10年間の絶対リスクは男性3.7%、女性0.0%であるのに対して、生涯リスクは男性47.2%、女性10.2%であることが報告されている¹³⁾。このように、比較的若い世代においては、10年間の絶対リスクと生涯リスクは大きく乖離することを念頭に置くべきである。わが国の生涯リスクのデータは現状では十分とはいえ

ず、今回の改訂に具体的な数値を入れることはできず、次回以降の課題とされよう。

絶対リスクは、Cox比例ハザードモデルを用いて、以下の式から求められる。

$$\hat{p} = 1 - S_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i)$$

この式にある $S_0(t)$ は、その集団の平均的な生存率(1-発症率)を示しており、10年間の絶対リスクを求めるとは、 $t=10$ である基準の生存率とする。また、 β_i は性別、収縮期血圧などの各因子のパラメーターであり、コホート研究の結果から得られる値である。この式からわかるように、絶対リスクを算出する際には、 $S_0(t)$ とパラメーター β_i の設定が重要であり、これらの値が異なれば絶対リスクは影響を受けてしまう。わが国の脳卒中の死亡率に地域差があるように、動脈硬化性疾患の発症率も一様ではなく、地域差や社会的要因によって発症率やパラメーターの寄与の大きさが異なることが推察される。したがって、絶対リスクを評価する際には、そのような個人の背景要因などを考慮する必要がある。先に述べたACC/AHAガイドラインが推奨する絶対リスクの算出ツールでは、人種の違いも考慮し、白人、黒人、その他を選択できる(<https://tools.acc.org/ASCVD-RISK-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>)。

国内では、都市部と農村部、あるいは大企業勤務者や公務員と中小企業の勤務者など、このような集団の特性によって危険因子のパラメーターの値や基準の発症率が異なることが推測される。海外の研究では、社会経済的要因との関連も指摘され、社会経済的貧困度が高い地域に住む群では、予測値よりも実際の絶対リスクが高いことが示されている。すなわち、絶対リスクは社会的要因などにより変化することを念頭に置きながら、絶対リスクを用いたリスクアセスメントを行う必要がある。

●●●● まとめ

本稿では本ガイドラインにおいて新たに導入された絶対リスク評価の考え方について概説した。絶対リスクの算出は日本動脈硬化学会がアプリを開発しており、無料で利用できる。本ガイドラインの改訂のポイントを理解し、これらの指標がわが国の動脈硬化性疾患の一次・二次予防に向けて活用されることが期待される。



献

- 1) Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al : Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018 ; **25** : 846-984.
- 2) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, et al : Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score : the Suita study. *J Atheroscler Thromb* 2014 ; **21** : 784-798.
- 3) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al : High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population : the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012 ; **221** : 565-569.
- 4) Imamura T, Doi Y, Arima H, et al : LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population : the Hisayama study. *Stroke* 2009 ; **40** : 382-388.
- 5) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes and coronary heart disease : the Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study. *J Atheroscler Thromb* 2020 ; **27** : 363-374.
- 6) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン[追補2019]委員会編：3. 発症予防 3-1. 危険因子の管理(3)脂質異常症. 脳卒中治療ガイドライン2015[追補2019], 2019 ; pp.29-31.
- 7) Saito I, Folsom AR, Aono H, et al : Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 2000 ; **29** : 837-844.
- 8) Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al : Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita pathology study. *Stroke* 1993 ; **24** : 954-964.
- 9) 山海知子, 宮垣武司, 磯 博康ほか : CT所見を中心とした脳卒中の疫学的研究 - 農村集団における病型別にみた発生割合の検討. *日本公衛誌* 1991 ; **38** : 901-909.
- 10) Honda T, Chen S, Hata J, et al : Development and validation of a risk prediction model for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults : the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb* 2022 ; **29** : 345-361.
- 11) 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.
- 12) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al : 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019 ; **139** : e1082-e1143.
- 13) Sugiyama D, Turin TC, Yeasmin F, et al : Hypercholesterolemia and lifetime risk of coronary heart disease in the general Japanese population : results from the Suita cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2020 ; **27** : 60-70.