

表 題 健康的なBMI集団における 脳卒中とTG/HDL-C比の関係
: Jichi Medical School コホート研究

論 文 の 区 分 博士課程（甲種）

著 者 名 佐藤 史崇

担当指導教員氏名 地域医療学専攻 地域医療学専攻科
職名・氏名 教授 石川 鎮清

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系
地域医療学
地域医療学

2024年1月10日申請の学位論文

目次

1 はじめに 1

2 研究方法 4

 研究対象 4

 データの収集と定義設定 6

 追跡調査と脳卒中症例の確認 8

 統計解析 9

3 結果 11

4 考察 19

5 結論 24

6 謝辞 25

7 脚注 26

8 参考文献 27

1 はじめに

脳卒中は高い罹患率を伴う世界的に主要な死因である。脳卒中の生涯リスクは、約25%と推定され¹、2016年には約1,300 万人が脳卒中を新たに発症し、約500 万人が脳卒中関連で死亡した²。さらに脳卒中患者は障害調整生命年数が大幅に短縮することや、経済的負担が増大することも深刻な社会問題となっている^{2,3}。アジア諸国の中で日本は脳卒中関連の死亡率と障害調整生存年数の損失は比較的低いが、依然として脳卒中発生率が高い⁴。脳卒中を予防するために危険因子を特定し管理することは、脳卒中に関連する人的および経済的負担を軽減するために重要である。

脂質異常と脳卒中との関連性についてはこれまで多くの研究が発表されている。特にlow density lipoprotein cholesterol (LDL-C) については多くの研究報告が蓄積されている。LDL-Cは脳梗塞と密接に関係しており、アテローム性動脈硬化に伴う脳梗塞のリスクが高い患者に対するLDL-C低下療法は、主要な予防戦略とされている⁵。高triglyceride (TG) に関しては虚血性脳卒中と相関し、出血性脳卒中リスクと逆相関するという報告があるが^{6,7}、TGの影響の有無および程度は、研究によって異なることも示されている⁷。high

density lipoprotein cholesterol (HDL-C) については高値のHDL-Cが脳出血のリスクを高めると報告する研究もあれば、低値のHDL-Cコレステロールが虚血性脳卒中と相関していると報告する研究もあり^{6,8}、詳細な機能は明らかとなっていない。そのため脳卒中予防における HDL-CとTGを調整する臨床的意義は、大規模な無作為化試験からの証拠が不足してことから、不確実なままである⁹。

TG/HDL-C比は、近年大きな注目を集めている臨床マーカーであり、メタボリックシンドロームおよび心血管疾患の発症の指標として報告されている^{10,11}。高TG/HDL-C比と心血管疾患の発症リスクとの関係性は、動脈硬化を焦点に当てて説明されている^{11,12}。動脈硬化のメカニズムには、インスリン抵抗性¹³、メタボリックシンドローム¹⁴、小型で比重が重いsmall-density lipoprotein (sdLDL) が関与していることが報告されているが^{15,16}、動脈硬化促進因子の中でインスリン抵抗性と高インスリン血症は特に非肥満集団においてTG/HDL-C比との関連が強くなることがいくつかの研究で示されている^{17,18}。このようにTG/HDL-C比は完全には理解されていないが血管リスク因子とリスクを抱えた集団を識別することができる可能性がある。脳卒中とTG/HDL-C比との関係に関する研究はほとんどない。そのため日本人集団を対象とした本研究では、

TG/HDL-C比が脳卒中の発症を予測するのに役立つかどうか、およびその予測値が全集団と健康的なBody Mass Index (BMI) 集団との間で異なるかどうかを調査した。

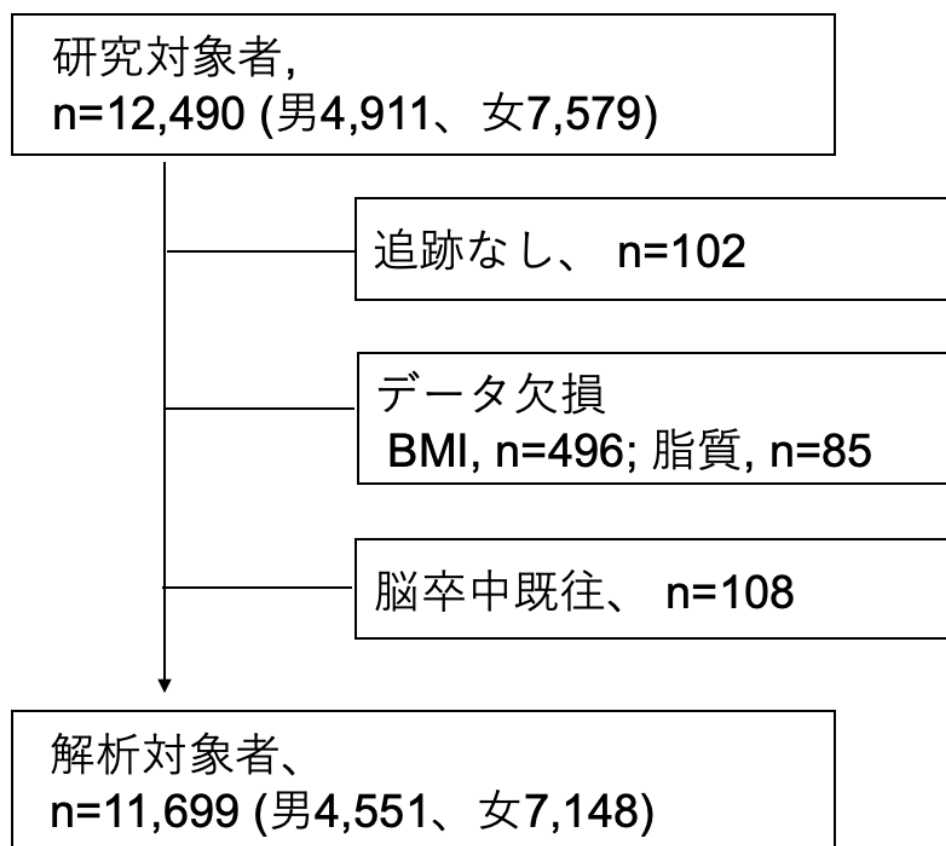
2 方法

研究対象

本研究は自治医科大学コホート研究のデータを使用した。自治医科大学コホート研究は日本人における心血管疾患および脳血管疾患の危険因子を調査した前向きコホート研究である。研究デザインの詳細は以前に公開されている¹⁹。

ベースラインデータは1992年から1995年の間に12の地域で、自治体の集団健診を通じて収集された。対象集団は8つの地区40～69歳、1つの地区で35歳以上、3つの地区で18歳以上であった。集団健診の受診依頼は、地方自治体の職員から各地区の集団健診参加者全員に個別に郵送された。全体の参加率は65.4%で、本研究には12,490人の参加者（男性4,911人、女性7,579人）が登録された。追跡調査を拒否した者、ベースライン検査後の追跡調査ができなかった者、BMIまたは脂質に関するデータを利用できなかった者、脳卒中の既往歴がある者は研究対象者から除外した。最終的に11,699人の参加者（男性4,551人、女性7,148人）を解析対象者とした（図1）。この研究は各自治体および自治医科大学疫学研究倫理委員会によって承認された（疫学06-11）。参加者からは登録時にインフォームドコンセントを取得した。

図 1 対象者



平均追跡期間10.8年

データの収集と定義設定

ベースライン時の検査では血液検査と健康診断が行われた。随時の血清 total cholesterol (TC)、HDL-C、TG、血糖、血清インスリン、および血清クレアチニン値は、以前の報告のように¹⁹、酵素を用いて測定した (SRL Inc、東京、日本)。高感度CRP (high sensitive C-reactive protein; hs-CRP) は、ネフェロメトリー法 (NA Latex CRP Kit; Dade Behring、東京、日本) を使用して分析した。この方法での下限検出値は0.030 mg/LP であり、検出感度を下回るhsCRP値は0.015 mg/Lとして記録した。推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) は、日本腎臓学会の式を使用して次の通りに計算した。男性では $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$ (mL/min/1.73 m²) と計算し、女性の場合は男性のeGFRに補正係数0.739を乗じた²⁰。インスリン抵抗性は、homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) に基づき、空腹時インスリン (μ U/mL) \times 空腹時血糖 (mg/dL)/405 で計算した²¹。収縮期血圧 (systolic blood pressure; SBP) と拡張期血圧 (diastolic blood pressure; DBP) は事前に動作確認をした自動血圧計 (BP203RV-II; 日本コリン株式会社、Komaki、日本) を使用して、20–25°Cの環境下で、あらかじめ排尿させ、5 分以上の安静をとった後に座位で測定した。

測定部位は右上腕部とし、測定は1回のみ行なった。身長は靴を脱いで測定した。体重は服を着た状態で測定し、服の重さを考慮して、記録された体重から夏季は0.5 kg、それ以外の季節は1.0 kgを差し引いて調整した。BMIは体重(kg)を身長(m)の2乗で割って計算した。BMI20.0~24.9で全体的な死亡率が最も低いという報告に基づき^{22, 23}、BMIは痩せ(<20.0 kg/m²)、健康的(20.0-24.9 kg/m²)、および肥満(≥25.0 kg/m²)に分類し、健康的BMIに該当する参加者達を、健康的なBMI集団とした。生活習慣に関する質問への回答は、訓練されたインタビュアーによって収集された。喫煙状況は、紙巻きタバコの喫煙習慣の有無、喫煙開始年齢、喫煙本数などを聴取し、喫煙者または非喫煙者に分類した。飲酒状況は飲酒習慣の有無、酒の種類、飲酒量などを聴取し、飲酒者と非飲酒者に分類した。

高血圧はSBPが140 mmHg以上かつ/または拡張期血圧が90 mmHg以上、もしくは降圧薬の使用と定義した²⁴。脂質異常症は日本動脈硬化学会の動脈硬化性心血管疾患予防ガイドラインに基づいてTC ≥5.7 mmol/L (220 mg/dL)または脂質低下薬の使用と定義した²⁵。糖尿病は食後3時間以上空けた空腹時血糖 ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)、または非空腹時血糖 ≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)、もしくは経口血糖降下薬やインスリンの使用と定義した。腹囲は通常メタボリックシ

ンドロームの診断基準として使用されるが²⁶、本研究では腹囲を測定しているのは全参加者の約20%のみであった。日本ではBMI ≥ 25 kg/m²は腹囲が男性で85cm以上、女性で90cm以上に相当することから²⁷、メタボリックシンドロームの診断基準はBMI ≥ 25 kg/m²でかつ以下の条件のうち2つ以上に該当する参加者を対象とした：(1) TG ≥ 1.69 mmol/L (150 mg/dL) および/または HDL-C < 1.03 mmol/L (40 mg/dL) および/または脂質低下薬の使用、(2) SBP および/または DBP $\geq 130/85$ mmHg または降圧薬の使用、および (3) 空腹時血糖 ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL) または非空腹時 BG ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL) および/または経口血糖降下薬やインスリンの使用。

追跡調査と脳卒中症例の確認

2005年12月31日まで参加者を追跡調査するために、年1回の集団健診を利用した。集団健診に参加しなかった者には、メールまたは電話で連絡をした。追跡調査ごとに集団健診を受けた参加者には脳卒中または冠状動脈性心疾患に罹患したかどうか尋ねた。これらの罹患歴のある参加者からは治療を受けた病院の名前を提供してもらい、脳卒中または冠状動脈性心疾患を確認するために診療記録も確認した。脳卒中が疑われた症例に対しては、診断のためにコンピュータ断層撮影または磁気共鳴画像法の画像を確認した。死亡診断書の記録は日

本の総務省および厚生労働省の許可を得て、保健所から収集した。脳卒中の診断は放射線科医、神経科医、および2人の循環器科医からなる症例検討委員会によって個別に決定した。脳卒中は24時間以上持続し、明らかな発症を伴う限局性の非けいれん性神経障害と定義した。脳卒中のサブタイプはアメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所によって確立された基準を使用して定義した²⁸。

統計解析

連続データは平均値と標準偏差を用いて表し、二分変数はパーセンテージを用いて表した。解析は2段階で行った。まず、対象者を男女別でそれぞれTG/HDL-C比による四分位に分けて解析し、次に、健康的なBMIの集団(BMI: 20.0-24.9 kg/m²)を男女別でそれぞれTG/HDL-C比による四分位に分けて解析した。TG/HDL-C比に従ったグループ間の特性は χ^2 検定または一元配置分散分析を使用して比較した。グループ間の差はテューキーの範囲検定を使用して比較した。

コックス比例ハザードモデルを脳卒中の発症に対するTG/HDL-C比の影響を推定するために使用し、結果はハザード比(HR)および95%信頼区間(CI)として表した。TG/HDL-C比の第一四分位グループを参照グループとして設定し

た。はじめに年齢調整をしたCoxモデル（HR1）を作成し、次に年齢、BMI（全集団のみ）、高血圧、糖尿病、TC、喫煙状況、飲酒状況を共変量とした多変量解析 Cox モデル（HR2）を作成した。粗脳卒中発生率は、1,000 人年あたりのイベント数として計算した。統計分析は、SPSS® バージョン 27.0（IBM Corp.、米国ニューヨーク州アーモンク）を使用した。P値 <0.05 を統計的に有意であると見なした。

3 結果

平均 10.8年間の追跡期間中に、419例の新規脳卒中イベント（男性 215 例、女性 204 例）が記録され、その中には脳内出血 96例（男性 48例、女性 48 例）、脳梗塞 266例（男性 154例、女性 112例）、およびくも膜下出血（SAH）5 例（男性 13例、女性 43例）が含まれた。表 1に、全対象者を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた臨床的特徴を示した。TG/HDL-Cは、BMI、血圧、TC、BG、HOMA-IR、喫煙状況、高血圧の有無、脂質異常症の有無、およびメタボリックシンドロームの有無と相関した。一方で eGFR とは逆相関していた。

表 1 全対象者を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた臨床的特徴

	ベースライン時のTG/HDL 比				
	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4	P値
	(男性: ≤1.40, 女性: ≤1.19)	(男性: 1.41-2.19, 女性: 1.20-1.77)	(男性: 2.20-3.65, 女性: 1.78-2.79)	(男性: ≥3.66, 女性: ≥2.80)	
人数	2904	2929	2929	2937	
年齢	53.7±12.4	55.7±11.3	56.0± 11.1	55.9±10.4	<0.001 ^a
男、%	39.2	39.0	38.7	38.7	0.981 ^b
Body mass index	21.7±2.6	22.6±2.8	23.5±3.0	24.6±3.1	<0.001 ^a
収縮期血圧、mmHg	125.3±21.4	127.8±20.4	130.5±20.6	134.2±20.0	<0.001 ^a
拡張期血圧、mmHg	75.1±12.4	76.6±12.0	78.0±12.1	80.1±11.9	<0.001 ^a
総コレステロール、mg/dL	184.1±32.5	189.0±34.0	193.7±34.4	202.8±36.2	<0.001 ^a
HDLコレステロール、mg/dL	62.9±12.2	53.7±9.8	48.0±9.3	40.2±8.5	<0.001 ^a
中性脂肪、mg/dL	58.0±14.2	84.7±17.6	116.2±25.7	208.6±94.9	<0.001 ^a
TG/HDL 比	0.94±0.23	1.59±0.25	2.45±0.45	5.48±3.28	<0.001 ^a
血糖値、mg/dL	99.2±24.7	101.5±24.9	103.3±25.0	108.4±30.7	<0.001 ^a
HOMA-IR	0.92±0.75	1.18±1.41	1.37±1.19	1.84±2.59	<0.001 ^a
クレアチニン、mg/dl	0.71±0.18	0.72±0.17	0.72±0.17	0.76±0.19	<0.001 ^a
eGFR、ml/min/1.73 m2	80.6±23.5	78.5±20.5	77.2±19.7	74.2±19.4	<0.001 ^a
hsCRP、mg/l	682.7±3323.2	731.6±3480.3	695.4±2953.8	799.5±3298.0	0.771 ^a
喫煙、%	21.6	22.2	23.3	25.3	0.043 ^b
飲酒、%	49.9	45.3	41.2	42.0	<0.001 ^b
高血圧、%	26.5	31.0	35.5	43.2	<0.001 ^b
脂質異常症、%	14.2	18.2	22.9	32.3	<0.001 ^b
脂質異常症治療薬、%	0.8	1.4	1.7	3.3	<0.001 ^b
糖尿病、%	3.3	3.2	3.3	5.1	<0.001 ^b
メタボリックシンドローム、%	1.4	3.5	9.1	30.8	<0.001 ^b
心筋梗塞既往、%	0.4	0.6	0.5	0.6	0.043 ^b

a. 一元配置分散分析、 b. カイ二乗検定

表 2に、健康的なBMIの集団を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた臨床的特徴を示した。表 1で示されたTG/HDL-C比と BMI、血圧、TC、BG、HOMA-IR、喫煙率、高血圧、脂質異常症、メタボリックシンドローム、eGFRとの関係性は、健康的なBMIの集団においても類似した結果であった。

表2 健康的なBMIの集団を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた臨床的特徴

	痩せ (BMI <20.0 kg/m ²)			健康的 (20.0 ≤BMI <25.0 kg/m ²)				肥満 (BMI ≥25.0 kg/m ²)
				ベースライン時のTG/HDL 比				
		全体	グループ 1 (男: ≤1.37, 女: ≤1.19)	グループ 2 (男: 1.38-2.10, 女: 1.20-1.72)	グループ 3 (男: 2.11-3.36, 女: 1.73-2.65)	グループ 4 (男: ≥3.37, 女: ≥2.66)	P値	
人数	1707	7109	1778	1779	1775	1777		2883
年齢	55.4±13.7	55.1± 11.2	53.1±11.8	55.3±11.0	55.8± 10.9	56.3±10.6	<0.001 ^a	55.7±10.2
男、%	38.0	40.3	40.3	40.3	40.3	40.3	1.000 ^b	36.0
Body mass index	18.7±1.0	22.5±1.4	22.1±1.3	22.4±1.4	22.6±1.4	22.9±1.3	<0.001 ^a	27.2±2.1
収縮期血圧、mmHg	121.4±20.7	128.4±20.1	125.5±20.9	127.4±19.7	129.0±19.6	131.7±19.5	<0.001 ^a	136.8±20.6
拡張期血圧、mmHg	72.4±12.1	76.8±11.8	75.5±12.2	76.1±11.5	77.1±11.4	78.4±11.9	<0.001 ^a	82.1±11.8
総コレステロール、mg/dL	182.3±34.1	191.5±34.6	184.7±31.8	188.3±34.0	191.7±34.2	201.2±35.9	<0.001 ^a	200.8±34.7
HDLコレステロール、mg/dL	56.6±13.4	51.6±12.8	63.1±12.0	54.0±9.5	48.5±9.3	40.9±8.6	<0.001 ^a	47.0±11.8
中性脂肪、mg/dL	84.9±43.3	112.1±69.4	57.8±14.1	83.2±16.9	111.7±23.9	195.7±86.4	<0.001 ^a	148.3±94.0
TG/HDL 比	1.64±1.13	2.46±2.13	0.93±0.22	1.55±0.23	2.32±0.39	5.03±2.85	<0.001 ^a	3.60±3.17
血糖値、mg/dL	100.4±24.1	102.4±26.7	98.8±24.4	101.1±25.9	102.3±24.6	107.1±30.7	<0.001 ^a	106.7±27.8
HOMA-IR	0.91±0.99	1.15±1.01	0.91±0.69	1.09±0.94	1.17±0.89	1.47±1.40	<0.001 ^a	1.97±2.67
クレアチニン、mg/dl	0.70±0.17	0.73±0.18	0.72±0.19	0.73±0.17	0.73±0.17	0.76±0.18	<0.001 ^a	0.73±0.19
eGFR、ml/min/1.73 m ²	82.1±23.7	76.9±20.3	80.3±23.5	77.8±20.3	76.3±18.5	73.7±18.3	<0.001 ^a	76.1±20.3
hsCRP、mg/l	776.6±3531.8	640.8±3034.3	621.8±2861.7	534.4±2505.2	692.6±3156.0	796.1±3598.7	0.318 ^a	908.4±3665.5
喫煙、%	29.0	23.2	20.7	22.6	24.1	25.3	0.059 ^b	19.3
飲酒、%	41.8	46.2	51.6	46.9	43.6	42.6	<0.001 ^b	42.3
高血圧、%	22.0	30.7	25.6	28.5	31.1	37.6	<0.001 ^b	49.6
脂質異常症、%	13.9	20.8	13.7	17.5	20.9	30.9	<0.001 ^b	29.6
脂質異常症治療薬、%	0.7	1.7	0.8	1.5	1.3	3.1	<0.001 ^b	2.9
糖尿病、%	3.2	3.4	2.6	3.4	2.9	4.7	0.003 ^b	4.9
心筋梗塞既往、%	0.6	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.936 ^b	0.6

a. 一元配置分散分析、 b. カイ二乗検

表 3に、全対象者を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた際の脳卒中の発生率とハザード比を示した。多変量解析において脳内出血と脳梗塞のHRはTG/HDL-C比とともに増加した。グループ4の多変量ハザード比は全脳卒中で1.28 (0.94-1.75)、脳内出血で1.78 (0.91-3.48)、脳梗塞で1.20 (0.82-1.77)、SAHで1.13 (0.50-2.54)であり、SAHを除いてグループ1の参照グループと比較すると最も増加していた。しかしながらいずれも有意差は認めなかった。

表 3 全対象者を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた際の脳卒中の発生率とハザード比

	ベースライン時のTG/HDL 比			
	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
	(男: ≤1.40, 女: ≤1.19)	(男: 1.41-2.19, 女: 1.20-1.77)	(男: 2.20-3.65, 女: 1.78-2.79)	(男: 3.66≤, 女: 2.80≤)
全脳卒中				
発症数	93	105	103	118
粗罹患率(/1,000人年)	300	332	326	372
HR1 (95% CI)	1.00	1.04(0.79-1.38)	1.02(0.77-1.35)	1.22(0.93-1.60)
HR2 (95% CI)	1.00	1.16(0.86-1.55)	1.14(0.84-1.54)	1.28(0.94-1.75)
脳出血				
発症数	21	22	25	28
粗罹患率(/1,000人年)	68	70	79	88
HR1 (95% CI)	1.00	0.96(0.53-1.74)	1.08(0.61-1.94)	1.26(0.71-2.22)
HR2 (95% CI)	1.00	1.27(0.65-2.46)	1.60(0.83-3.07)	1.78(0.91-3.48)
脳梗塞				
発症数	60	66	69	71
粗罹患率(/1,000人年)	193	209	218	224
HR1 (95% CI)	1.00	1.03(0.72-1.45)	1.08(0.76-1.52)	1.17(0.83-1.65)
HR2 (95% CI)	1.00	1.10(0.77-1.59)	1.14(0.78-1.66)	1.20(0.82-1.77)
くも膜下出血				
発症数	12	16	9	19
粗罹患率(/1,000人年)	39	51	28	60
HR1 (95% CI)	1.00	1.24(0.59-2.63)	0.70(0.29-1.65)	1.49(0.72-3.07)
HR2 (95% CI)	1.00	1.23(0.58-2.62)	0.67(0.28-1.63)	1.13(0.50-2.54)

表 4に、健康的なBMIの集団を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた際の脳卒中の発生率とハザード比を示した。グループ4の多変量ハザード比は全脳卒中で1.87 (1.24-2.83)、脳内出血で3.06 (1.21-7.74)、脳梗塞で1.79 (1.05-3.05)、SAHで1.29 (0.49-3.41)であり、脳梗塞を除いてグループ1の参照グループと比較すると最も増加していた。更に全脳卒中と脳梗塞ではグループ2から4が、脳内出血ではグループ3と4が優位な増加を示した。

表 4 健康的なBMIの集団を男女別にそれぞれTG/HDL-C比の四分位で分けた際の脳卒中の発生率とハザード比

	ベースライン時のTG/HDL 比			
	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
	(男: ≤1.37, 女: ≤1.19)	(男: 1.38-2.10, 女: 1.20-1.72)	(男: 2.11-3.36, 女: 1.73-2.65)	(男: 3.37≤, 女: 2.66≤)
全脳卒中				
発症数	40	63	65	72
粗罹患率(/1,000人年)	208	326	339	374
HR1 (95% CI)	1.00	1.40(0.95-2.09)	1.45(0.98-2.16)	1.56(1.06-2.30)
HR2 (95% CI)	1.00	1.62(1.06-2.48)	1.67(1.09-2.55)	1.87(1.24-2.83)
脳出血				
発症数	10	13	18	19
粗罹患率(/1,000人年)	52	67	94	99
HR1 (95% CI)	1.00	1.16(0.51-2.65)	1.61(0.74-3.49)	1.65(0.77-3.55)
HR2 (95% CI)	1.00	1.77(0.66-4.80)	2.79(1.10-7.11)	3.06(1.21-7.74)
脳梗塞				
発症数	23	42	45	42
粗罹患率(/1,000人年)	120	217	235	218
HR1 (95% CI)	1.00	1.63(0.98-2.72)	1.78(1.07-2.93)	1.60(0.96-2.67)
HR2 (95% CI)	1.00	1.80(1.06-3.06)	1.91(1.12-3.26)	1.79(1.05-3.05)
くも膜下出血				
発症数	7	8	2	11
粗罹患率(/1,000人年)	36	41	10	57
HR1 (95% CI)	1.00	1.04(0.38-2.87)	0.26(0.05-1.24)	1.39(0.54-3.60)
HR2 (95% CI)	1.00	1.04(0.38-2.87)	0.25(0.05-1.20)	1.29(0.49-3.41)

4 考察

本研究では、TG/HDL-C比の増加は、全ての参加者での解析においては脳卒中の発症リスクと有意な関連性を示さなかったのに対し、健康的なBMIの集団に限定すると脳卒中の発症リスクと有意に相関し、主に脳内出血と脳梗塞のリスクの増加が大きく影響をしていた。脳卒中の発症リスク評価におけるTG/HDL-C比の有用性に関する研究はほとんどなく、健康なBMI集団におけるTG/HDL-C比の予測可能性を評価した研究はない。自治医科大学コホート研究は過去に、高HDL-Cが女性において脳出血のリスクを下げる報告²⁹、Non-HDL-Cの最高3分位は最低3分位と比較して虚血性脳卒中のリスクが低い報告³⁰、高TCを伴う低HDL-Cが脳卒中のリスクとなる報告をしている³¹。表1-2にあるように、本研究の多くの対象者の脂質データが正常範囲内であったが、本研究においてもTG/HDL-C比のよ

うに因子を組み合わせることによって、一見低リスクと思える健康的なBMIの集団において脳卒中発症を予測できる可能性を示した。

TG/HDL-C比は近年注目されている臨床マーカーの一つであり、メタボリックシンドロームの発症予測に役立つことが報告され¹⁰、心血管疾患のリスク評価と発症予測にも利用されている^{11,12}。以前の研究では脳磁気共鳴画像法で確認された無症候性の脳梗塞とTG/HDL-C比との関連が報告されたほか³²、脳梗塞の

発症リスクと高TGかつ低HDL-Cの組み合わせだった状態との関連が報告されている

³³。本研究結果では全ての参加者においてTG/HDL-C比はメタボリックシンドローム合併率と正の関連を示した。しかしTG/HDL-C比は、メタボリックシンドロームの構成要素である高血圧、糖尿病、およびBMIを調整したハザード比でも脳内出血と脳梗塞のリスクとなった。TG値の上昇は脳卒中の発症リスクを予測する可能性も報告されており^{6,7}、高いTG値が脳卒中のリスクを高めた可能性があるが、TG値の影響については議論の余地はあり結論は出ていない⁹。

脳卒中におけるTG/HDL-C比の正確なメカニズムは不明であるが、病態生理には動脈硬化が関与していると推測されている。TG/HDL-C比は、インスリン抵抗性と上述の通りメタボリックシンドロームの両方と深い関係があるが³⁴、メタボリックシンドロームは高度の炎症状態を誘発し、酸化ストレスを促進させることで³⁵、血管内皮機能障害を引き起こし、動脈硬化を促進させることが指摘されている^{13,14}。表 1-2 では、TG/HDL-C比はhs-CRPとは関連しなかったが、TG/HDL-CはメタボリックシンドロームだけでなくHOMA-IR値と関連したことを示しており、動脈硬化の状態を説明している可能性がある。更に、TG/HDL-C比はアテローム性動脈硬化症の病因に関与する小型で比重が重いsmall dense LDL (sdLDL)と関連している可能性がある³⁶。sdLDLは、その小さな粒子サイズと長

い循環時間によって、動脈壁への浸透してコレステロールと脂質の貯蔵させる役割を持つ¹⁵。その上でsdLDLは酸化への感受性が高く、アテローム発生性を更に高めることが示されている¹⁶。高い値のsdLDLは冠動脈性疾患の残余リスクの評価に役立ち³⁷、脳卒中の発症リスクの重要な予測因子となる報告もある³⁸。sdLDLが形成させる仮説理論の一つに、肝臓がトリグリセリドの利用可能性に応じてリポタンパク質リパーゼを分泌するというものがある。TGはLDL粒子に移され、さらに肝臓のリパーゼによって脱脂されるが、肝臓から分泌されるリポタンパク質がTGに富む場合、より小さなLDL粒子を形成する¹⁵。HDL-C値を下げると、このプロセスにおける肝臓リパーゼ活性が高まるとされる³⁹。

動脈硬化性病変は虚血性脳卒中と強く関連しているのに対し、脳内出血は、一般的には高血圧によって強く影響を受ける変性変化を受けた血管の破裂の結果である⁴⁰。動脈硬化性病変と脳内出血との直接的な関連性を示す証拠は不足しているが、頭蓋内または頭蓋外の血管狭窄と脳内出血の関連報告⁴¹、動脈硬化と脳の微小出血性病変の関連報告⁴²、および脳の微小出血性病変と脳内出血の関連報告など⁴³、個々を結びつけた報告は動脈硬化性病変と脳内出血との関連の説明の一つになるかもしれない。脳内出血と脳梗塞はどちらも老化と高血圧に加えて、TG/HDL-C比と相関するその他の血管リスク要因を複数共通して持

っている。今後更なる研究により、脳卒中サブタイプ別の特定のリスク解明と、TG/HDL-C比がそれらのリスクの実用的な予測因子となり得るかどうか明らかになることが期待される。

肥満は、動脈硬化や脳卒中の危険因子である⁴⁴。本研究の調査結果は、TG/HDL-C比が健康的なBMIの集団の脳内出血および脳梗塞のリスクに関連していることを明らかにした。しかしながら多変量で調整したハザード比は増加する傾向があったが、全対象者での解析においては有意な関連は示されなかった。興味深いことに、いくつかの研究では特に非肥満集団において、TG/HDL-C比がインスリン抵抗性と高インスリン血症を識別する能力が高いことが説明されている^{17,18}。本研究ではサンプルサイズが小さいためTG/HDL-C比の統計的検出力を制限した可能性があるが、インスリン抵抗性と同様に、特にBMIが正常で一見低リスクと思える集団において、TG/HDL-C比が将来の脳卒中イベントのリスクを特定するためのより正確な臨床マーカーとなり得ることを示した。

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。第一に、参加者は集団健診から募集された。対象は住民健診対象者に限られており、無作為化されていなかったため、調査結果の一般化は制限されている。また、参加者の年齢層は自治体によって異なっていた。第二に、脳卒中の症例には無症候性の脳卒中の症例が

含まれていなかったため、脳卒中の発生率は過小評価されていた可能性がある。第三に、ベースライン時の脂質異常症の有病率と治療をしているかどうかを調査したが、脂質低下薬の種類に関する情報は入手できなかった。脂質に関するデータの多くは食後6時間以内に得られたものであり、食後の影響を排除することはできなかった。更に、追跡期間中に参加者の脂質データの推移を取得できなかったため、脳卒中の発生率に関するTG/HDL-C比の経時変化の影響は評価できなかった。最後に、本研究デザインは観察研究であるため、因果関係は仮説に留まる。

5 結論

本研究では、TG/HDL-C比の増加が健康的なBMIの集団で脳卒中のリスクが有意に上昇していることを示した。更に、TG/HDL-C比は脳内出血および脳梗塞でリスクが上昇していた。TG/HDL-C比の測定は、一見低リスクに見える健康的なBMIの集団における脳卒中発症の予測に役立つ可能性がある。この関係性を解明するには、他の集団での更なる研究が必要である。

6 謝辞

本研究にご協力いただいたJMSコホート研究の研究者、スタッフ、参加者の皆様に感謝いたします。また論文化する際に自治医科大学情報センターの三重野牧子先生に統計解析に関してご協力いただき厚く御礼申し上げます。

最後に研究の指導教官である石川鎮清先生、中村好一先生、萱場一則先生には心より御礼申し上げます。

7 脚注

資金提供：

この研究は、文部科学省の科学研究費補助金（補助金番号 13470096）および
公益財団法人栃木県地域づくり財団の助成金によって支援された。

利益相反：

著者は、競合する利害関係がないことを宣言する。

8 参考文献

1. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abejie AN, Abyu GY, Ademi Z, Agarwal G, Ahmed MB, Akinyemi RO, Al-Raddadi R, Aminde LN, Amlie-Lefond C, Ansari H, Asayesh H, Asgedom SW, Atey TM, Ayele HT, Banach M, Banerjee A, Barac A, Barker-Collo SL, Bärnighausen T, Barregard L, Basu S, Bedi N, Behzadifar M, Béjot Y, Bennett DA, Bensenor IM, Berhe DF, Boneya DJ, Brainin M, Campos-Nonato IR, Caso V, Castañeda-Orjuela CA, Rivas JC, Catalá-López F, Christensen H, Criqui MH, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, de Courten B, deVeber G, Dokova K, Edessa D, Endres M, Faraon EJA, Farvid MS, Fischer F, Foreman K, Forouzanfar MH, Gall SL, Gebrehiwot TT, Geleijnse JM, Gillum RF, Giroud M, Goulart AC, Gupta R, Gupta R, Hachinski V, Hamadeh RR, Hankey GJ, Hareri HA, Havmoeller R, Hay SI, Hegazy MI, Hibstu DT, James SL, Jeemon P, John

D, Jonas JB, Jóźwiak J, Kalani R, Kandel A, Kasaeian A,
 Kengne AP, Khader YS, Khan AR, Khang YH, Khubchandani J,,
 Kim D, Kim YJ, Kivimaki M, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA,
 Kosen S, Kravchenko M, Krishnamurthi R, Kumar GA,
 Lafranconi A, Lavados PM, Legesse Y, Li Y, Liang X, Lo WD,
 Lorkowski S, Lotufo PA, Loy CT, Mackay MT, Abd El Razek
 HM, Mahdavi M, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mamun AA,
 Mantovani LG, Martins SCO, Mate KK, Mazidi M, Mehata S,
 Meier T, Melaku YA, Mendoza W, Mensah GA, Meretoja A,
 Mezgebe HB, Miazgowski T, Miller TR, Ibrahim NM, Mohammed
 S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moran AE, Musa KI, Negoi RI,
 Nguyen M, Nguyen QL, Nguyen TH, Tran TT, Nguyen TT,
 Anggraini Ningrum DN, Norrving B, Noubiap JJ, O' Donnell
 MJ, Olagunju AT, Onuma OK, Owolabi MO, Parsaeian M, Patton
 GC, Piradov M, Pletcher MA, Pourmalek F, Prakash V,
 Qorbani M, Rahman M, Rahman MA, Rai RK, Ranta A, Rawaf D,
 Rawaf S, Renzaho AM, Robinson SR, Sahathevan R, Sahebkar

A, Salomon JA, Santalucia P, Santos IS, Sartorius B,
 Schutte AE, Sepanlou SG, Shafieesabet A, Shaikh MA,
 Shamsizadeh M, Sheth KN, Sisay M, Shin MJ, Shiue I, Silva
 DAS, Sobngwi E, Soljak M, Sorensen RJD, Sposato LA,
 Stranges S, Suliankatchi RA, Tabarés-Seisdedos R, Tanne D,
 Nguyen CT, Thakur JS, Thrift AG, Tirschwell DL, Topor-
 Madry R, Tran BX, Nguyen LT, Truelsen T, Tsilimparis N,
 Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Varakin Y, Vasankari T,
 Venketasubramanian N, Vlassov VV, Wang W, Werdecker A,
 Wolfe CDA, Xu G, Yano Y, Yonemoto N, Yu C, Zaidi Z, El
 Sayed Zaki M, Zhou M, Ziaeeian B, Zipkin B, Vos T, Naghavi
 M, Murray CJL, Roth GA. Global, regional, and country-
 specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J*
Med. 379: 2429–2437, 2018.

2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 18: 439-58, 2019.
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (hale) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 392: 1859-1922, 2018.
4. Venketasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, Navarro JC. Stroke epidemiology in south, east, and south-east Asia: A review. *J Stroke.* 19:286-294, 2017.

5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 52: e364-467, 2021.
6. Cui Q, Naikoo NA. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: A meta-analysis. *Afr Health Sci*. 19: 2121-2129, 2019.
7. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease: Research and practice. *Stroke*. 46: 3322-3328, 2015.

8. Qie R, Liu L, Zhang D, Han M, Wang B, Zhao Y, Liu D, Guo C, Li Q, Zhou Q, Tian G, Huang S, Wu X, Qin P, Li J, Cao J, Zhang M, Huang J, Lu J, Hu D. Dose-response association between high-density lipoprotein cholesterol and stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev Chronic Dis.* 18: E45, 2021.
9. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, Orho-Melander M; Stroke Genetics Network (SiGN). Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: A Mendelian randomization study. *Stroke.* 49: 820-827, 2018.
10. Nie G, Hou S, Zhang M, Peng W. High TG/HDL ratio suggests a higher risk of metabolic syndrome among an elderly Chinese population: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 11: e041519, 2021.

11. Park B, Jung DH, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio and the incident risk of ischemic heart disease among Koreans without diabetes: A longitudinal study using national health insurance data. *Front Cardiovasc Med.* 8: 716698, 2021.
12. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Bakhtiari A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. *Caspian J Intern Med.* 11: 53-61, 2020.
13. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: Implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr Rev.* 40: 1447-1467, 2019.

14. Bang OY. Intracranial atherosclerotic stroke: Specific focus on the metabolic syndrome and inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 8: 330-336, 2006.
15. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017: 1273042, 2017.
16. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PL, Krauss RM. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med.* 10: 103-110, 2001.
17. He J, He S, Liu K, Shi D, Chen X. The TG/HDL-c ratio might be a surrogate for insulin resistance in Chinese non-obese women. *Int J Endocrinol.* 2014: 105168, 2014.

18. Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol.* 7: 4, 2008.
19. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K, Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. The Jichi Medical School (JMS) cohort study: Design, baseline data and standardized mortality ratios. *J Epidemiol.* 12: 408-417, 2002.
20. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 53: 982-992, 2009.

21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher

DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28: 412-419, 1985.

22. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ,

Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 363: 2211-2219, 2010.

23. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson ChL, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Zh, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 388: 776-786, 2016.

24. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshide S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.* 42: 1235–1481, 2019.

25. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M; Japan Atherosclerosis Society (JAS) Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb.* 14: 155-158, 2007.
26. Matsuzawa Y. Metabolic syndrome--Definition and diagnostic criteria in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 12: 301, 2005.
27. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 66: 987-992, 2002.

28. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 24: 35-41, 1993.
29. Jun Watanabe, Eiichi Kakehi, Kazuhiko Kotani, Kazunori Kayaba, Yosikazu Nakamura, Shizukiyo Ishikawa. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes: Jichi Medical School Cohort Study. *Asia Pac J Public Health*. 32: 27-34, 2020.
30. Eiichi Kakehi , Kazuhiko Kotani , Shizukiyo Ishikawa , Tadao Gotoh , Kazunori Kayaba , Yosikazu Nakamura , Eiji Kajii. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of ischemic stroke in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study. *Asia Pac J Public Health*. 27: NP535-43, 2015.

31. Jun Watanabe , Eiichi Kakehi , Kazuhiko Kotani , Kazunori Kayaba , Yosikazu Nakamura , Shizukiyo Ishikawa. Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study. *J Clin Lab Anal.* 34: e23087, 2020.
32. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H, Jeong SM. High triglyceride/HDL cholesterol ratio is associated with silent brain infarcts in a healthy population. *BMC Neurol.* 19: 147, 2019.
33. Zhang Y, Li J, Liu C, Yu H, Chen C, Bi C, Fang C, Ma H, Li A, Dong Q, Liu L, Wang B, Huang X, Cheng X, Zalloua P, Xu X, Huo Y, Li G. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of first ischemic stroke in a Chinese hypertensive population. *Clin Interv Aging.* 16: 801-810, 2021.

34. Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W.

Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the Chinese obese children: A cross-section study. *BMC Pediatr.* 15: 138, 2015.

35. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL,

Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 14: 2127-2131, 2006.

36. Ya-Nan Qiao , Yan-Li Zou , Shou-Dong Guo. Low-density

lipoprotein particles in atherosclerosis. *Front Physiol.* 30:13:931931, 2022.

37. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, Couper D, Virani SS, Kathiresan S, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34: 1069-1077, 2014.
38. Zhao CX, Cui YH, Fan Q, Wang PH, Hui R, Cianflone K, Wang DW. Small dense low-density lipoproteins and associated risk factors in patients with stroke. *Cerebrovasc Dis.* 27: 99-104, 2009.
39. Brunzell JD, Zambon A, Deeb SS. The effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influenced by the underlying lipoprotein phenotype. *Biochim Biophys Acta.* 1821: 365-372, 2012.

40. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 373: 1632-1644, 2009.
41. Zhang CY, Huang SR, Wang SY, Shen L, Deng BQ. Clinical study of intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in spontaneous intracerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 27: 286-290, 2018.
42. Ding L, Hong Y, Peng B. Association between large artery atherosclerosis and cerebral microbleeds: A systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol*. 2: 7-14, 2017.
43. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke*. 42: 1867-1871, 2011.

44. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G,
Harangi M, Somodi S. The impact of obesity on the
cardiovascular system. *J Diabetes Res.* 2018: 3407306,
2018.