

氏 名	佐藤史崇
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 703 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 五味 玲 (委 員) 教授 市原 佐保子 教授 荻尾 七臣

論文内容の要旨

1 研究目的

トリグリセリド対高密度リポタンパク質コレステロール比 (TG/HDL-C) は、メタボリックシンドロームと心血管疾患の発症の予測因子となる報告が多数存在するが、TG/HDL-C と脳卒中の関係は不明確である。本研究では、TG/HDL-C が日本人集団、また健康な体格指数 (BMI) 集団で脳卒中発症の予測に有用かどうかを調査することを目的とした。

2 研究方法

日本人一般住民における脳卒中や心血管疾患などの危険因子の調査を目的とした自治医科大学コホート研究にて、1992-1995 年の間に国内 12 地区から 12,490 人ベースラインデータの登録を行った。ベースライン時の検査では血液検査、健康診断、生活習慣に関する情報が収集された。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、参加者 11,699 人 (男性 4,551 人、女性 7,148 人) を解析対象者とした。2005 年 12 月 31 日まで解析対象者を年 1 回の集団健診を利用して脳卒中の発症に関して追跡調査を行った。脳卒中の発症が疑われた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、診療記録や画像検査記録を参照し脳卒中発症を個別に確認した。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。脳卒中のサブタイプはアメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所による基準に沿って、脳内出血、脳梗塞、くも膜下出血などに分類した。解析は 2 段階で行い、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。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第一四分位グループを参照として使用して、Cox 比例ハザード モデルのハザード比と 95% 信頼区間を計算した。

3 研究成果

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。

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、TG/HDL-C は BMI、血圧、総コレステロール、血糖値、HOMA-IR 指数、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、eGFR とは逆相関していた。健康的な BMI の集団を男女別にそれぞれ TG/HDL-C 比の四分位で分け際の TG/HDL-C 比と臨床的特徴の関係性も、全対象者を四分位で分けた場合と類似した結果であった。

全対象者を男女別にそれぞれ TG/HDL-C 比の四分位で分け、第一四分位グループを参照とした際の第四四分位グループの脳卒中のハザード比（95% 信頼区間）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)、くも膜下出血で 1.13 (0.50–2.54)であった。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第四四分位グループの脳卒中のハザード比（95% 信頼区間）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)、くも膜下出血で 1.29 (0.49–3.41)であった。

4 考察

本コホート研究では、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。

TG/HDL-C 比と脳卒中との間には動脈硬化が関与していると推測される。TG/HDL-C 比はインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームとの深い関係があるが、メタボリックシンドロームは高度の炎症状態と酸化ストレスを誘導することから、TG/HDL-C 比の増加は動脈硬化が誘導されやすい状態であると推測できる。また 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 コレステロールと関連していることも指摘されている。動脈硬化性変化を受けた血管を背景として脳梗塞と脳出血のリスクが増加した可能性がある。本研究では 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点は興味深い、なぜ全対象者よりも健康的な BMI の集団でリスクが上昇したかについての正確な理由は不明であり、今後更なる研究により、脳卒中サブタイプ別や集団毎で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が明らかになることが期待される。

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した。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。

論文審査の結果の要旨

佐藤史崇氏の学位論文「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」は、近年注目を集めている TG/HDL-C (triglyceride/high density lipoprotein cholesterol) 比という臨床マーカーが、脳卒中の発症の指標となるかについての研究である。これについて自治医科大学コホート研究のデータを用いて解析した。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・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、ベースラインデータは 1992 年から 1995 年までに全国 12 か所の地域で収集されたものである。この 11000 人あまりについて、平均追跡期間 10.8 年での脳卒中発症を、BMI (Body Mass Index) を指標に 3 群に分けて解析した。その結果、BMI が 20.0-25.0kg/m² という健康的な BMI 集団において、TG/HDL-C 比が男性 3.66 以上、女性 2.80 以上という最も高値を示す群で、脳卒中のリスクが有意に上昇することを見いだした。

これまで脳卒中の発症リスク評価における TG/HDL-C 比に関する報告はほとんどない。今回のコホートでも対象者の脂質データそのものが正常範囲であるにもかかわらず、TG/HDL-C 比のように因子を組み合わせることで、一見低リスクと思われる健康的な BMI 集団での脳卒中発症のリスクを示したことは、独創的で新規性があり学問的意義があると考ええる。また、そのメカニズムについてもインスリン抵抗性との関連や、sdLDL (small dense low density lipoprotein) との関連について十分な考察を行っている。本論文は、すでに Peer review 英文誌に、論文 Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2022, 32, 1872-1879 として掲載されている。

その後、最終審査での質問項目について改訂され、審査委員全員一致で本論文は、本学の学位論文としてふさわしいと判断された。

最終試験の結果の要旨

最終審査では、BMI の 3 郡分類についての基準が一般的な分類とやや異なる点と、もっともリスクとなりそうな肥満群ではなく標準的（健康的）BMI で検討したのか、なぜこの群でリスクとなるのか等の質問があり、また実臨床で標準的 BMI の方にどのようにアプローチするのも問題となった。これらについて、今回の研究データを元に適切な回答を示すことができた。またこの自治医科大学コホート研究での過去の報告との比較・関連性についても質問があった。過去に高 HDL-C と女性での出血、non-HDL-C と虚血性脳梗塞との関連等の単因子での報告があったが、単因子では正常値でも 2 因子の組み合わせによる報告という本研究の独自性にてらして相違点を説明できた。統計手法に関する疑問点に対しても、共変量で加えた要素による影響について適切に回答できた。

以上の質問点をもとに学位論文を改訂し、審査委員全員一致で「合格」と判定された。