

一般社団法人 ヘルスケア・データサイエンス研究所

研究助成 成果報告書

助成年度	2022 年度
本研究期間	2022 年 12 月 1 日～2023 年 7 月 31 日
氏名	石井 正将
所属機関名 (助成決定時)	熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学
職位・学位	助教、博士（医学）（熊本大学）、修士（社会健康医学）（京都大学）
研究タイトル	リアルワールドデータベースを用いた脂質異常に関するガイドラインの管理目標値と動脈硬化性疾患のリスクに関する研究
キーワード	脂質異常、高中性脂肪血症、動脈硬化性疾患、虚血性心疾患
論文掲載誌 (URL等ご記載ください)	J Atheroscler Thromb. 2025 Jul 1;32(7):786-803. doi: 10.5551/jat.65334. Am Heart J Plus. 2025 Oct 16;60:100647. doi: 10.1016/j.ahjo.2025.100647.

1. 背景

LDL コレステロール (LDL-C) 低下療法は、動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) 予防の基盤であるが、LDL-C を管理しても心筋梗塞・脳梗塞などの残余リスクが課題である。中性脂肪 (triglycerides: TG) および TG-rich lipoprotein remnant は、泡沫細胞形成、酸化ストレス、炎症、血小板活性化、凝固促進などを介して動脈硬化を促進する。一方、TG 低下療法の心血管イベント抑制効果は試験間で一貫せず、TG を「誰に」「どの程度まで」管理すべきかは、確立されていない。

本研究では、日本の全国規模レセプト・健診データを用い、第一に TG 値そのものと主要心血管イベント (MACE) の関連を一次予防・二次予防別に検証し、第二にベースライン TG 高値者で 1 年後の TG 低下がイベント低下と関連するかを検討し、TG が単なるリスクマーカーか、介入標的となりうるかを段階的に後ろ向きに検討した。[1,2]

2. 方法

本研究は、2005 年 1 月から 2020 年 8 月までの日本の全国健康保険レセプト・健診データベースを用いた後ろ向き観察研究である。診断、処方、手技、死亡、入院、健診で得られた血圧・脂質プロファイルなどを匿名化個票として解析した。最初の解析では、心血管・脳血管疾患既往の有無により一次予防群 ($n=3,415,522$) と二次予防群 ($n=29,806$) に分類した。TG は <50 、 $50-99$ 、 $100-149$ 、 ≥ 150 mg/dL の 4 群、および 150 mg/dL 未満/以上で評価し、一次予防群では日本動脈硬化学会 2022 年版ガイドラインに基づくリスク層別化も行った。主要アウトカムは急性心筋梗塞、不安定狭心症、虚血性脳卒中、心臓死からなる MACE とした。

次の 2 つ目の解析では、ベースライン TG ≥ 150 mg/dL の対象を抽出し、1 年後 TG 値により ≤ 100 、 $100-149$ 、 $150-499$ 、 ≥ 500 mg/dL の 4 群に分類した。一次予防・二次予防別に、1 年後 TG 低下とその後の MACE 発生との関連を評価した。統計解析では多変量 Cox 比例ハザードモデルを基本とし、年齢、性別、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、LDL-C、HDL-C、スタチン使用などを調整した。[1,2]

3. 結果

平均追跡期間 3.25 年の間に MACE が一次予防群で 10,906 例 (0.3%)、二次予防群で 766 例 (2.6%) 発生した。TG を連続変数として扱くと MACE との関連は両群で有意であったが、TG ≥ 150 mg/dL という臨床的閾値でみると、一次予防群では MACE、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中がいずれも有意に増加した。一方、二次予防群では MACE、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中のいずれも有意な上昇を示さなかった。自然三次スプライン解析では、TG 150 mg/dL 未満の範囲で、TG 低値と MACE 低リスクの関連が二次予防より一次予防で明瞭であった。一次予防群をさらに細分化すると、

TG 100-149 mg/dL の「高正常」域でも急性心筋梗塞リスクが<50 mg/dL 群より高く、TG ≥150 mg/dL では MACE および虚血性脳卒中も上昇した。特に低リスク一次予防、かつスタチン非使用者で TG 高値と MACE の関連が強い傾向が示された。PAF は TG ≥150 mg/dL で MACE 4.1%、急性心筋梗塞 4.8%、虚血性脳卒中 2.9%であり、一次予防集団全体の大きさを考えると公衆衛生上の影響は無視できないと考えられる。[1]

次にベースライン TG 高値者における 1 年後の TG 値と予後との関連を検討した。ベースライン TG 高値者のうち、1 年後に TG が≤150 mg/dL へ低下した一次予防例で MACE リスク低下との関連が示された。二次予防群では同様の有意な関連は確認されなかった。LDL-C 目標未達成例では TG 低下に伴うイベント低下傾向が観察され、TG 低下の臨床的意味は LDL-C 管理状況や予防カテゴリーに依存する可能性が示唆された。[2]

表.主要結果 [1,2]

	第 1 論文: TG 値とイベントリスク	第 2 論文: TG 低下とイベントリスク
対象	一次予防 3,415,522 例、二次予防 29,806 例	ベースライン TG ≥150 mg/dL 例
主要結果	TG ≥150 mg/dL は一次予防で MACE 上昇 (HR 1.13、95%CI 1.09-1.18)。二次予防では有意差なし (HR 1.08、95%CI 0.92-1.26)	一次予防で TG を≤150 mg/dL へ低下させた群は MACE 低下と関連。二次予防では有意な関連なし
疾患別	一次予防で AMI (HR 1.13) と虚血性脳卒中 (HR 1.11) が上昇	LDL-C 未達成例では TG 低下に伴うリスク低下傾向
公衆衛生影響	一次予防の PAF は MACE 4.1%、AMI 4.8%、虚血性脳卒中 2.9%	TG 低下の関連は弱く、因果効果の証明には RCT が必要

4. 考察

本研究の結果から、TG は日本人の実臨床において ASCVD リスクと関連するものの、その予後に対する影響は一様ではないことが明らかとなった。二次予防例ではイベント発生率自体は高いものの、スタチン、抗血小板薬、血圧・糖代謝管理、血行再建など多面的治療が行われ、TG の独立寄与が相対的に小さく見えた可能性がある。これに対し、一次予防、とくにスタチン未使用・低リスクと分類される大規模集団では、TG 高値が早期の代謝異常や TG-rich remnant 蓄積を反映し、将来イベントの層別化に有用である可能性が示された。

臨床的には、TG ≥ 150 mg/dL を一律に「治療すべき閾値」とみなすより、一次予防/二次予防、LDL-C 到達状況、全体リスク、薬物療法の有無を組み合わせで解釈する必要がある。1 つ目の解析では、TG 150 mg/dL 未満でもリスク勾配が残る可能性を示し、2 つ目の解析では、実際に TG が低下した場合にも一次予防でイベント低下と対応することを示した。したがって、TG は少なくとも一次予防において、単なる検査値ではなく、生活習慣介入、体重管理、糖代謝改善、飲酒・食事介入、必要に応じた薬物療法を検討するための実践的リスク指標となる。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は観察研究であり、未測定交絡、選択バイアス、ICD-10 コードに基づくアウトカム誤分類、健診受診者に偏った集団、二次予防群での男性比率の高さなどが残る。TG 低下は薬物、食事、体重減少、糖尿病治療、服薬アドヒアランス改善など複数要因の結果であり、TG 低下そのものの因果効果とは限らない。今後は、一次予防の低～中等度リスク集団、LDL-C 管理状況別、TG-rich lipoprotein remnant や apoB/non-HDL-C を含む層別化に基づく前向き研究が求められる。[1,2]

5. 結論

日本の大規模レセプト・健診データを用いた解析により、TG 高値が一次予防集団における MACE、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中リスク上昇と関連し、さらに TG 高値者で 1 年後 TG が低下した場合にも一次予防で MACE 低下と関連することが明らかとなった。二次予防では同様の関連は明確でなく、TG 管理の意義は予防カテゴリーと背景治療により異なると考えられた。これらの結果は、TG 管理を LDL-C 管理後の残余リスク対策としてだけでなく、一次予防における早期リスク層別化・生活習慣介入の標的として再評価する一助になると思われる。ただし、因果効果と至適 TG 目標値の確率には、対象集団を精密に選定した前向き介入研究が必要である。

文献

1. Mizuta H, Ishii M, Ikebe S, Otsuka Y, Yamanouchi Y, Nakamura T, et al.

Triglycerides and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Events Across Different Risk Categories. *J Atheroscler Thromb*. 2025;32(7):786-803. doi:10.5551/jat.65334.

2. Yamashita I, Ishii M, Tokai T, Ikebe S, Yamanouchi Y, Nakamura T, et al. Association between a reduction in triglyceride levels and risk of cardiovascular events. *Am Heart J Plus*. 2025;60:100647. doi:10.1016/j.ahjo.2025.100647.