

NIPPOND DATA80の冠動脈疾患死とコレステロールの関係を示す チャートは基礎となる症例数が非常に少ない

¹⁾ 富山大学名誉教授 富山城南温泉第二病院

²⁾ 名古屋市立大学名誉教授 消費生活科学研究所

³⁾ NPO 法人医療ビジランスセンター

⁴⁾ 東海大学名誉教授 大櫛医学情報研究所

浜崎 智仁 ¹⁾

奥山 治美 ²⁾

浜 六郎 ³⁾

大櫛 陽一 ⁴⁾

日本脂質栄養学会

NIPPON DATA80 の冠動脈疾患死とコレステロールの関係を示す
チャートは基礎となる症例数が非常に少ない

浜崎智仁¹, 奥山治美², 浜六郎³, 大櫛陽一⁴

- 1 富山大学名誉教授, 〒 939-8271 富山市太郎丸西町 1-13-6 富山城南温泉第二病院,
hamazaki @ inm.u-toyama.ac.jp 電話 : 076-421-6300 Fax : 076-491-2825
- 2 名古屋市立大学名誉教授, 〒 463-8521 名古屋市守山区大森 2-1723 消費生活科学研究所,
okuyamah @ kinjo-u.jp 電話 : 052-876-3840 Fax : 052-876-3840
- 3 NPO 法人医療ビジランスセンター(葉のチェック) 代表 〒 543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-
2-17 コモド上汐ビル 902, gec00724 @ nifty.com 電話 : 06-6771-6345 Fax : 06-6771-6347
- 4 東海大学名誉教授, 〒 254-0807 神奈川県平塚市代官町 12-43-2 大櫛医学情報研究所
oogushi.youichi @ gmail.com 電話 : 0463-21-2220 Fax : 0463-21-2220
- キーワード : コレステロール, ガイドライン, 冠動脈疾患, 絶対リスク, NIPPON DATA80

The Risk Chart of NIPPON DATA80 Showing the Relationship between
Mortality from Coronary Heart Disease and Cholesterol Is Dependent on a
Very Small number of Cases

Tomohito HAMAZAKI, Harumi OKUYAMA, Rokuro HAMA, Youichi OGUSHI

Summary

The risk chart of NIPPON DATA80 showing the absolute mortality from coronary heart disease (CHD) is the only chart of this type widely used in the medical field in Japan. In this chart, there are 240 frames for men with casual blood glucose of ≥ 200 mg/dL (the right side of the chart) ; these frames are separated according to smoking status, age, systolic blood pressure, and total cholesterol. The absolute CHD mortality during 10 years in these 240 frames ranges from <0.5 % to ≥ 10 % (more than 20 times difference). However, we estimated that there were only 5 CHD deaths at most in these 240 diabetic frames during the study period of NIPPON DATA80. The left (non-diabetic ; another 240 frames) part of the chart

was adopted for the Guidelines by Japan Atherosclerosis Society after excluding 60 frames for those in their 70s (180 frames as a whole) , but those 180 frames were estimated to have only 35 CHD deaths despite the risk difference being more than 10. Furthermore, statistical values such as p value and confidence interval were not found either in the paper introducing the risk chart or in the referred paper for methodology. We, therefore, could not statistically estimate appropriateness of the risk chart. In conclusion, the NIPPON DATA80 risk chart for CHD mortality is not suitable for guidelines or education.

Keywords : Cholesterol, guidelines, coronary heart disease, absolute risk, NIPPON DATA80

1. はじめに

冠動脈疾患 (CHD) 死の絶対リスクと各種危険因子の関係を見事に表している図として、NIPPON DATA80 (ND80) のチャート¹⁾ が利用されている。動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年度版)²⁾ にはそのままそっくり利用されているし、最近では、日本内科学会雑誌 (動脈硬化の特集, 2013 年)³⁾ にこのチャートが載っている。また、厚生労働省を始め NHK でも利用してきた経緯があるが、このチャートをきちんと検証した研究は今までほとんどなかった⁴⁾。

2. 方法

(1) リスク区分別の症例数の検討

ND80 に関わる英文論文^{1, 5, 6)} からデータを抽出し、一部合理的な推計を含め各リスク区分に属する CHD 死亡症例数を計算した。推計した部分は明示した。

(2) CHD 死の絶対リスク推計方法の吟味

文献¹⁾ に引用されている ND80 関連論文⁷⁾ に記載されている CHD 死の絶対リスクの統計学的な推計方法につき原則的な統計方法に照らし、その妥当性について吟味した。

なお、いずれについても、女性では年齢と喫煙以外に大きな危険因子がないため¹⁾、男性のみで検討した。

3. 結果

(1) リスク区分別の症例数の検討

図 1 は CHD 死の絶対リスクを年齢、性別 (このチャートは男性のみ)、糖尿病 (随時血糖 200mg/dL 以上)、喫煙、収縮期血圧、および総コレステロール値に従い表示したものである。このチャートは、ND80 のコホートを 19 年間追跡したデータ (ND80-19 と略) を基に作成されている¹⁾。全国 300 の地域から集められた ND80 の参加者は、全体で 9,353 人 (男性 4,098 人、平均 50.3 歳、女性 5,255 人、平均 50.8 歳) であり、追跡期間中に 132 人 (男性 67 人、女性 65

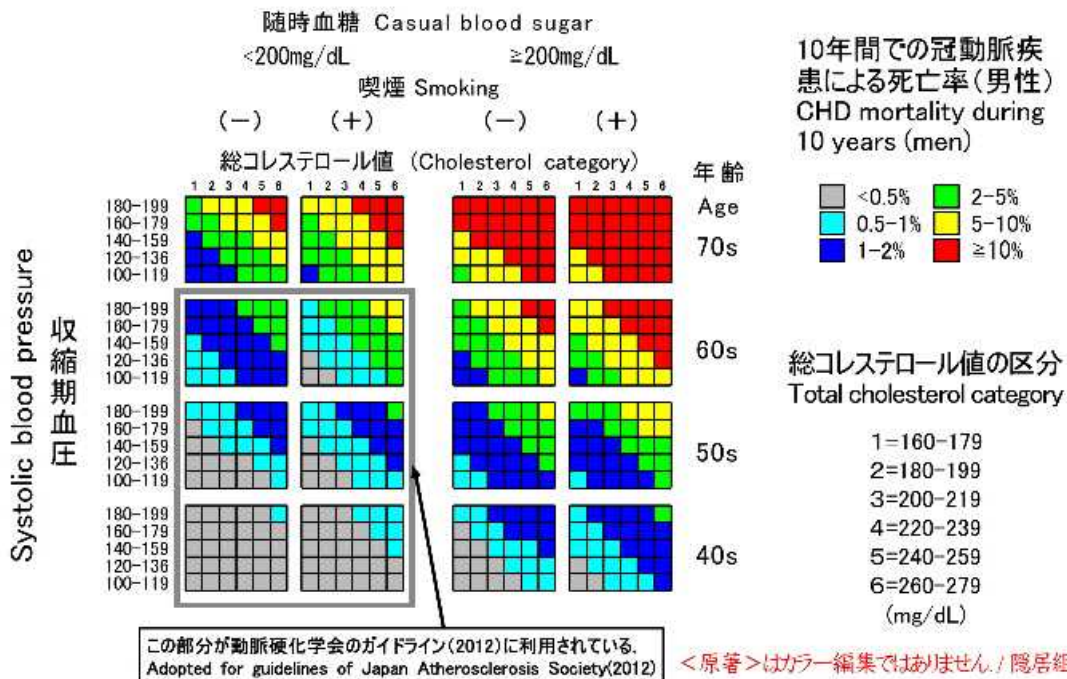


図1. NIPPON DATA80(19年間追跡)から得られた冠動脈疾患死の10年間の絶対危険率と各種危険因子の関係(男性のみ)

Absolute risks of coronary heart disease(CHD) mortality during 10 years based on NIPPON DATA80(followed for 19 years) — CHD mortality according to various risk factors in men

太い灰色の枠で囲まれた部分は動脈硬化学会のガイドライン²⁾に利用されている。どの区分(30個の枠がある)もコレステロールと血圧が高くなれば、冠動脈疾患死の危険率が高くなり、年齢、喫煙、糖尿病も危険因子であることがきれいに示されている。ただ、この図全体では絶対危険率が <math><0.5\%/10\text{年}</math> から $\ge 10\%/10\text{年}$ まであり、その差は20倍以上である。それにもかかわらず、冠動脈疾患死の全体症例数は67人以下である[実際は56人ほどである(67より枠外の症例11人を除いた)。ただし80歳代での死亡例を除くとさらに少なくなる]。詳しくは本文を参照のこと。

The area surrounded by a bold gray line was adopted for the atherosclerosis guidelines of Japan Atherosclerosis Society²⁾. Each block with a latticed pattern consisting of 30 squares exhibits a clear positive association of CHD mortality with cholesterol levels and systolic blood pressure. Also CHD mortality of blocks themselves is associated with age, smoking status and blood glucose levels. The absolute risks range from <math><0.5\%/10\text{ years}</math> to $\ge 10\%/10\text{ years}$, more than 20-fold difference. Nevertheless, the absolute number of CHD deaths included in all blocks shown here was less than 67 cases¹⁾. Indeed, the actual number had to be 56 cases, because 11 cases were located outside these 16 blocks. The number would be further less when the cases in their 80s were excluded. See the text for details.

人)のCHD死亡例が報告されている。

ND80-19の論文¹⁾には132人のCHD死亡例の詳細なデータが見当たらないため、また、コホートそのもののデータが不十分なため、同じコホートと思われるものを17.3年追跡したデータ(ND80-17.3と略)⁵⁾と13.2年追跡したデータ(ND80-13.2と略)⁶⁾も利用した。ND80-17.3ではCHD死が128人報告されており、男女ともND80-19より、2人ずつ少ない。ND80-17.3と-13.2はコホートの人数が同じで9,216人だが、ND80-19ではコホートの人数が9,353人に増えており、男性でも4,035人から4,098人となっている。本来コホートを途中

で変更することはないが、微少な差なのでここでは無視することにする。

まず、図1の右側にある糖尿病群(随時血糖が200mg/dL以上の群)にCHD死が何人いるかについて検討する。ND80-19の男性コホートには、1.61%の糖尿病(上記の定義)が含まれている(引用文献1のTable 1)。糖尿病によりCHDで死亡する確率が5倍高まると仮定した場合(このことでチャートの右側に位置する症例数が多めに推計されることになる)、糖尿病患者のCHD死は5人となる(計算式は脚注1を参照のこと)。

次に、動脈硬化学会のガイドライン⁸⁾に出て来るチャートの男性CHD死亡数について検討する(図1の灰色の枠で囲まれた部分)。まず、ND80-19に比べ2人CHD死が少ないが、ND80-17.3にCHD死についてある程度記載があるので、それを表1にまとめた。図1に示されている総コレステロール値を20mg/dLごとに区切ったコレステロール区分(計6区分)とチャートには含まれていない<160mg/dL群がある。

表1 NIPPON DATA80で表示された冠動脈疾患死亡例(男性)の内訳

Table 1 Distribution of the CHD Victims shown in NIPPON DATA80

| チャートに示されている コレステロール区分 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | Cholesterol category |
|--------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|------|---------------------------|
| 初期総コレステロール値 | <160* | 160-179 | 180-199 | 200-219 | 220-239 | 240-259 | 260- | Baseline |
| 各群での平均値 | 144 | 169 | 190 | 209 | 228 | 247 | 282 | Total Mean |
| 各群の人数 | 851 | 1000 | 937 | 648 | 354 | 167 | 78 | 4035 # of participants |
| 冠動脈疾患死亡者数 | 10 | 12 | 12 | 12 | 9 | 7 | 3 | 65 # of CHD victims |

30歳以上の男性4035人を17.3年追跡し、65人の冠動脈疾患死を確認した。ただし、NIPPON DATA80の19年間追跡データでは、冠動脈疾患死は67名と2人多い。動脈硬化学会のガイドライン(2012年度版)に出てくるチャート(男性用)では、糖尿病と70歳以上を削除したため、65人のうち約半数の症例が省かれている。詳しくは、本文を参照のこと。

* : この群は動脈硬化学会のガイドラインのチャートから除かれている。

Men aged ≥ 30 (n=4,035) were followed for 17.3 years, and 65 CHD deaths were confirmed. When followed for 19 years, 2 more CHD deaths were observed. In the chart (for men) adopted for the atherosclerosis guidelines of Japan Society for Atherosclerosis Society(2012), diabetics and those aged ≥ 70 were excluded, and thus about a half of the 65 cases were excluded. See the text for details.

* : This group was excluded from the chart shown in the guidelines described above.

まず、この表1に記載されていて、動脈硬化学会のガイドライン⁸⁾(灰色枠)に含まれていない症例数を検討する。ガイドラインには70歳以上は含まれていないため、70歳以

脚注1

男性での全CHD死亡例は67人で、コホートに含まれる糖尿病は1.61%である。そこで、糖尿病によりCHD死の危険が5倍たかまるとすると、 $67 \times 0.0161 \times 5 = 5.39$ (症例)となる。より正確には、 $67 \times 0.0161 \times 5 / (0.9839 + 0.0161 \times 5) = 5.07$ (症例)となる。もし3倍高まるとすると、 3.14 となる($67 \times 0.0161 \times 3 / (0.9839 + 0.0161 \times 3)$)。

上の CHD 死亡例について計算したところ 23 人となった（詳しい計算は脚注 2 を参照のこと）。糖尿病の CHD 死亡例（図 1 の右半分）を検討すると上記のように 5 人となった。このうち 70 歳未満の死

亡者の割合は、65%弱（65 人-23 人）/65 人}と計算できるため、70 歳未満の糖尿病で CHD 死亡例は 3 人となる（5 人×0.65弱=3.2 人）。< 160 mg/dL の区分全体で CHD 死亡例は 10 人であるが（表 1 を参照）、これも動脈硬化学会のガイドラインに含まれていない。

< 160mg/dL 群で、糖尿病でなく、70 歳未満の CHD 死亡例は 65%弱のため 6 人と計算できる（ただし、糖尿病は症例が極めて少ないと判断して無視した）。最終的に動脈硬化学会のガイドラインのチャート



図2. 絶対危険率チャートに含まれる冠動脈疾患死亡症例数の分布(男性のみ)
Distribution of CHD deaths (men) in the absolute risk chart in NIPPON DATA80
動脈硬化学会のガイドライン⁸⁾に利用されている部分(灰色の枠)は、基となる症例が35人しかない。右側の糖尿病部分に至っては、5人しかない(詳しくは本分と表1を参照のこと)。なお、一番大切なコレステロール区分で最高値となっている区分6(260-279mg/dL、全部で80枠)では、症例が最多でも2人しかなく、このチャートは信頼性に欠ける。実際、結果の最後に示したように、有意確立は示されていない。なお、正確には70歳代の人数は、<160mg/dLに含まれる4人と80歳代に含まれる4名を除くべきだが、分かりやすく単純化するため、この図では8人分を含んでいる。
The area surrounded by bold gray line, which was adopted for the guidelines of Japan Atherosclerosis Society⁸⁾, contained only 35 CHD deaths. In the high blood glucose group (the right half), there were only 5 cases (see the text and Table 1 for details). In the most important area with the highest cholesterol levels (260-279 mg/dL, 80 squares), the actual number of CHD deaths was 2 at most, indicating that this chart is not reliable. In fact no description was found about statistical ranges in the reports⁷⁾ at all. More precisely, the 4 CHD deaths included in the group with cholesterol levels of <160mg/dL and another 4 CHD deaths in the group aged ≥80 should be excluded to calculate the CHD deaths in the group aged 70-79, but these 8 deaths were included in the present calculation for the sake of simplicity.

脚注 2

ND80-19にはコホートの年齢分布が見当たらないが、ND80-13.2⁶⁾には年齢分布図が(引用文献6のFig 1)があり、その図から男性参加者で70-79歳と80-89歳は、それぞれ、ほぼ323人と60人であることが計算できる。男性でのCHD死亡例(65人)に対する総死亡者数(992人⁵⁾)の割合は、0.066である。観察期間中の173年間で70-79歳の90%と80-89歳の100%が死亡したと推定すると、CHDでの死亡例は、それぞれ、19人(323×0.9×0.066)と4人(60×0.066)(計23人)となる。(ただしこの計算は年齢により、CHD死亡率が大きく変化しないと仮定したものである。)なお、この23人の中でも糖尿病か否かにつき、脚注1と同様に計算して、非糖尿病21人、糖尿病2人とした。

に利用された CHD 死亡者数は $65-23-3-6=33$ と推定される。ただし、ND80-19 では CHD 死亡例が 2 人多いため、2 人を加え 35 人となる。(ただし、加える 2 人のうち動脈硬化学会のガイドラインに入るのは 1 人である可能性が高い。これは、そのチャートに含まれる症例数 33 ~ 35 人が、ND80-19 の総症例数 67 人の半分であることから推定できる。) 以上の計算をふまえ、図 2 に大枠ごとの死亡例数を記載した。

動脈硬化学会のガイドラインのチャート⁸⁾では、総コレステロール値の最高範囲は 260-279mg/dL(区分 6)となっており、280mg/dL 以上は含まれていない(図 1 参照)。一方、表 1 のコレステロールの区分 6 を見ると、260 以上となっており(260-279mg/dL ではない)、その群の平均値が 282mg/dL であるため、最低でも 280 以上には症例が 1 人はいることが推定される。チャートの区分 6 には 280 以上は含まれないため、恐らく、さらに 1 人減らす必要がありそうで、正確には 34 人が正しい推計値となるだろう。問題は、34 と 35 の違いではなく、表 1 から分かるように、コレステロール理論にとって一番重要となる区分 6 (260-279mg/dL)では全ての枠を足しても(総計 $5 \times 16=80$ 枠)、症例が最多でも 2 人しかいない点にある。

(2) CHD 死の絶対リスク推計方法を吟味

CHD の絶対リスクは Cox 比例ハザードモデルを利用して推計されていた⁷⁾。この方法は、すべての推定項目(血圧、コレステロール値、糖尿病の有無、喫煙の有無、年齢)の平均値を持った人の生存率を推定する(文献 7 では 10 年で 0.9974)。ある個人の生存率を計算する時は、測定した各パラメーターと平均値との差を求め、さらに各パラメーターの回帰係数を掛け、それを合計する(合計値を X とする)。Exp X を計算して、0.9974 を Exp X 乗すれば、その人の生存率となる。死亡率は 1.0 より引けばよい。このモデルを用いて、死亡人数が極端に少ない部分(たとえば糖尿病の部分)でも死亡率を計算することは可能である。しかしながら、推計の妥当性を示すための統計量として重要な有意確立(p 値)や信頼区間が、リスクチャートを示した ND80-19 論文¹⁾にも、その論文により引用された統計方法を示す論文⁷⁾にも全く明示されていなかった。

4. 考察

今回の検討結果、糖尿病群(チャートの右側)では、絶対リスクが一番高い群と低い群に 20 倍以上の差があるのに、CHD 死亡症例が多くとも 5 人しかいないことが判明した。「多くとも」とは、糖尿病の CHD 死のリスクは非糖尿病患者の 5 倍と見積もったためである。実際は 3 人程度かもしれない。

また、男性の CHD 死の危険率を示すチャートとして、動脈硬化学会のガイドライン⁸⁾では、図 1 (あるいは図 2)の太枠で囲まれた部分が利用されている。枠は全部で 180($30 \times$

6) あるが、症例数は全部で 35 人程度である。平均すれば 5 枠に 1 人である。しかも、一番高い危険率と一番低い危険率に 10 倍以上の差があった。しかも、全体像(480 枠)から一部(180 枠)を取り出して提示してある。

図 1 で一番危険となる総コレステロール値の区分 6 には、症例がどんなに多く見積もっても 2 人しかいない。可能性は非常に低いが、その区分に 19 年の追跡で増えた 2 人が加わったとしても 4 人である。コレステロールが高いと危険であることを示すのに利用されている図なのに、一番コレステロールの高い 80(5 × 16) 枠に症例がどんなに多くても 4 人(実際のところ恐らく 2 人)とは、極めておかしい。動脈硬化学会のガイドラインのチャートには、67 人の約半数しか含まれないため、区分 6 の 30(5 × 6) 枠には症例が 1 人しかいないと推定できる。

5. 結論

チャート作成のために必要な CHD 死の絶対リスクの推計に用いられた方法を吟味した結果、Cox 比例ハザードモデルを利用して推計されていた。ところが、統計学的な推計に必須な有意確率が全く記載されていなかった。

CHD 死亡者 67 人から 480 枠(平均 7 枠に 1 人)の死亡リスクを推計しており、その一部を利用した動脈硬化学会の男性リスクチャートでは、180 枠に入る CHD 死亡者 35 人(平均 5 枠に 1 人)しかいなかった。

データが少なく、有意確率を無視した推計値をもとにした NIPPON DATA80 のチャートは信頼性を欠くため、ガイドラインや啓蒙への利用は不適切である。

参考文献

1. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006; 70: 1249-55.
2. 日本動脈硬化学会編集. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版). 日本動脈硬化学会発行(東京), 2007
3. 三浦克之, 他. NIPPON DATAから. *日本内科学会雑誌* 2013; 2: 282-8
4. 日本のコレステロール問題—なぜコレステロール目標値は低く設定されるのか?
(Hamazaki T et al. *Ann Nutr Metab* 2013; 62: 32-6の日本語版)
<http://jsln.umin.jp/230128-1ANMJpnversion.pdf>
<http://jsln.umin.jp/Against-JASG2012.html>

5. Okamura T et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2007; 190: 216-23
6. Okamura T et al. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med*. 2003; 253: 169-80.
7. 笠置文善, 他. NIPPON DATA80 を用いた健康評価チャート作成: 脳卒中および冠動脈疾患. *日循予防誌* 2005; 40: 20-26.
8. 日本動脈硬化学会編集. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 日本動脈硬化学会発行(東京), 2012.