

トとも 2011 年の国民健康・栄養調査の結果と同程度であった。また、カットオフ値を用いた検討において non-HDL-C と LDL-C の差は、ガイドラインに示された 30mg/dL より小さいことが示唆された。今後、他コホートにおける脂質の解析や、循環器疾患イベントとの関連も含め継続的に検討する必要がある。

参考文献

- 1) Miida T, et al. *Atherosclerosis*, 225: 208-15. 2012.
- 2) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*, 285: 2486-2497. 2001.
- 3) Conroy RM, et al. *Eur Heart J*, 24: 987-1003. 2003.
- 4) Teramoto T, et al. *J Atheroscler Thromb*, 20: 517-523. 2013.
- 5) Okamura T, et al. *Atherosclerosis*, 203: 587-592. 2009.
- 6) Friedewald WT, et al. *Clin Chem*, 18: 499-502. 1972.
- 7) 厚生労働省. 平成 23 年国民健康・栄養調査報告：
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h23-houkoku.pdf>

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡村智教、杉山大典. 動脈硬化性疾患の絶対リスクの評価と脂質管理目標. 日本臨床 (増刊号 3) 71: 29-35, 2013.

- 2) 杉山大典、岡村智教. わが国の虚血性心疾患の疫学. 医学のあゆみ 245(13): 1115-1121, 2013.

*下線論文は主要論文なので、「研究成果の刊行に関する一覧表」に掲載する。

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. 神戸研究：ベースラインにおける性別・年代別脂質値

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体
男性					
人数(人)	51	71	157	67	346
TG \geq 400(%)	2.0	0	0	0	0.3
LDL-コレステロール(Friedewald,mg/dL)	124	125	125	122	124
non-HDLコレステロール(mg/dL)	145	144	145	141	144
non-HDL-C-LDLC(mg/dL)	20	19	20	19	20
総コレステロール(mg/dL)	207	206	205	203	205
TG*	89	34	90	86	88
女性					
人数(人)	158	240	316	65	779
TG \geq 400(%)	0	0.4	0.3	0	0.3
LDL-コレステロール(Friedewald,mg/dL)	116	136	141	136	134
non-HDLコレステロール(mg/dL)	129	153	157	152	150
non-HDL-C-LDLC(mg/dL)	13	16	17	17	16
総コレステロール(mg/dL)	202	225	228	220	221
TG*	58	70	76	78	70

平均値 *：中央値

表 2 a. 神戸研究：男性

ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C①

表 2 b. 神戸研究：女性

ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C①

男性		non-HDLコレステロール				合計	女性		non-HDLコレステロール				合計	
		\leq 149	150-169	170-189	190 \leq				\leq 149	150-169	170-189	190 \leq		
LDL-コレステロール	TG \geq 400	度数	0	0	0	1	1	TG \geq 400	度数	1	0	0	1	2
	(算出不可)	LDLCの%	0	0	0	100	100	(算出不可)	LDLCの%	50	0	0	50	100
	\leq 119	度数	147	4	1	0	152	\leq 119	度数	249	0	1	0	249
		LDLCの%	97	3	1	0	100		LDLCの%	100	0	0	0	100
	120-139	度数	63	34	4	0	101	120-139	度数	151	60	3	0	214
		LDLCの%	62	34	4	0	100		LDLCの%	71	28	1	0	100
	140-159	度数	0	27	28	1	56	140-159	度数	7	100	60	2	169
		LDLCの%	0	48	50	2	100		LDLCの%	4	59	36	1	100
	160 \leq	度数	0	0	14	22	36	160 \leq	度数	0	1	55	89	145
		LDLCの%	0	0	39	61	100		LDLCの%	0	1	38	61	100
	合計	度数	210	65	47	24	346	合計	度数	407	161	119	92	779
		LDLCの%	61	19	14	7	100		LDLCの%	52	21	15	12	100

表3 a. 神戸研究：男性

ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C②

	男性	non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
TG≥400	度数	0	0	0	0	0	1	1	
(算出不可) LDLCの%		0	0	0	0	0	100	100	
LDL-Cサブグループ	≤99	度数	54	3	0	0	0	57	
		LDLCの%	95	5	0	0	0	100	
	100-119	度数	58	32	4	1	0	95	
		LDLCの%	61	34	4	1	0	100	
	120-139	度数	0	63	34	4	0	101	
		LDLCの%	0	62	34	4	0	100	
	140-159	度数	0	0	27	28	1	56	
		LDLCの%	0	0	48	50	2	100	
	160-179	度数	0	0	0	14	11	27	
		LDLCの%	0	0	0	52	41	100	
	180≤	度数	0	0	0	0	5	4	9
		LDLCの%	0	0	0	0	56	44	100
	合計	度数	112	98	65	47	17	7	346
		LDLCの%	32	28	19	14	5	2	100

表3 b. 神戸研究：女性

ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C②

	女性	non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
TG≥400	度数	1	0	0	0	0	1	2	
(算出不可) LDLCの%		50	0	0	0	0	50	100	
LDL-Cサブグループ	≤99	度数	89	2	0	0	0	91	
		LDLCの%	98	2	0	0	0	100	
	100-119	度数	125	32	0	1	0	158	
		LDLCの%	79	20	0	1	0	100	
	120-139	度数	4	147	60	3	0	214	
		LDLCの%	2	69	28	1	0	100	
	140-159	度数	0	7	100	60	2	169	
		LDLCの%	0	4	59	36	1	100	
	160-179	度数	0	0	1	55	42	3	101
		LDLCの%	0	0	1	54	42	3	100
	180≤	度数	0	0	0	0	20	24	44
		LDLCの%	0	0	0	0	45	55	100
	合計	度数	219	188	161	119	64	28	779
		LDLCの%	28	24	21	15	8	4	100

表4. 鶴岡メタボロームコホート研究：ベースラインにおける性別・年代別脂質値

	N	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体
男性						
人数(人)	1,672	163	373	859	277	1,672
TG≥400(%)	22	1.8	2.4	0.9	0.7	1.3
LDL-Cコレステロール(Friedewald, mg/dL)	1,650	124	118	116	113	117
non-HDLコレステロール(mg/dL)	1,672	155	145	140	134	142
non-HDLC-LDLC(mg/dL)	1,650	29	26	24	21	24
総コレステロール(mg/dL)	1,672	215	210	205	200	206
TG*	1,672	124	110	104	93	104
女性						
人数(人)	1,824	183	411	949	281	1,824
TG≥400(%)	4	0	0.5	0.2	0	0.2
LDL-Cコレステロール(Friedewald, mg/dL)	1,820	112	127	130	126	127
non-HDLコレステロール(mg/dL)	1,824	128	146	149	145	145
non-HDLC-LDLC(mg/dL)	1,820	16	18	19	19	18
総コレステロール(mg/dL)	1,824	204	220	221	217	219
TG*	1,824	69	79	85	84	82

平均値 *：中央値

注1) 調査表「コレステロールを下げる薬」の内服687名を除外

表 5 a. 鶴岡メタボロームコホート研究：男性
ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C①

男性		non-HDLコレステロール				合計	
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C レステロール	TG≥400	度数	5	2	4	11	22
	(算出不可)	LDLCの%	23	9	18	50	100
	≤119	度数	857	45	9	0	911
		LDLCの%	94	5	1	0	100
	120-139	度数	171	164	46	12	393
		LDLCの%	44	42	12	3	100
	140-159	度数	1	77	96	31	205
		LDLCの%	0	38	47	15	100
	160≤	度数	0	0	26	115	141
		LDLCの%	0	0	18	82	100
	合計	度数	1029	286	177	158	1650
		LDLCの%	62	17	11	10	100

表 5 b. 鶴岡メタボロームコホート研究：女性
ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C①

女性		non-HDLコレステロール				合計	
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C レステロール	TG≥400	度数	1	0	1	2	4
	(算出不可)	LDLCの%	25	0	25	50	100
	≤119	度数	759	17	2	0	778
		LDLCの%	98	2	0	0	100
	120-139	度数	264	192	15	2	473
		LDLCの%	56	41	3	0	100
	140-159	度数	0	198	119	11	328
		LDLCの%	0	60	36	3	100
	160≤	度数	0	1	96	144	241
		LDLCの%	0	0	40	60	100
	合計	度数	1,023	408	232	157	1,820
		LDLCの%	56	22	13	9	100

表 6 a. 鶴岡メタボロームコホート研究：男性
ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C②

男性		non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
LDL-C レステロール	TG≥400	度数	1	4	2	4	5	6	22
	(算出不可)	LDLCの%	5	18	9	18	23	27	100
	≤99	度数	444	34	12	0	0	0	490
		LDLCの%	91	7	2	0	0	0	100
	100-119	度数	219	160	33	9	0	0	421
		LDLCの%	52	38	8	2	0	0	100
	120-139	度数	1	170	164	46	10	2	393
		LDLCの%	0	43	42	12	3	1	100
	140-159	度数	0	1	77	96	26	5	205
		LDLCの%	0	0	38	47	13	2	100
	160-179	度数	0	0	0	26	54	19	99
		LDLCの%	0	0	0	26	55	19	100
	180≤	度数	0	0	0	0	12	30	42
		LDLCの%	0	0	0	0	29	71	100
	合計	度数	664	365	286	177	102	56	1,650
		LDLCの%	40	22	17	11	6	3	100

表 6 b. 鶴岡メタボロームコホート研究：女性
ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C②

女性		non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
LDL-C レステロール	TG≥400	度数	0	1	0	1	0	2	4
	(算出不可)	LDLCの%	0	25	0	25	0	50	100
	≤99	度数	322	12	0	0	0	0	334
		LDLCの%	96	4	0	0	0	0	100
	100-119	度数	262	163	17	2	0	0	444
		LDLCの%	59	37	4	0	0	0	100
	120-139	度数	2	262	192	15	1	1	473
		LDLCの%	0	55	41	3	0	0	100
	140-159	度数	0	0	198	119	9	2	328
		LDLCの%	0	0	60	36	3	1	100
	160-179	度数	0	0	1	95	57	5	158
		LDLCの%	0	0	1	60	36	3	100
	180≤	度数	0	0	0	1	21	61	83
		LDLCの%	0	0	0	1	25	73	100
	合計	度数	586	437	408	232	88	69	1,820
		LDLCの%	32	24	22	13	5	4	100

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

「non-HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究」

（H25-循環器等（生習）一般-015）研究班 分担研究報告書

LDL コレステロールと Non-HDL コレステロールの頻度比較 ー吹田研究ー

分担研究者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部
研究協力者 竹上 未紗 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部

研究要旨：吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、都市部における日本人の循環器病リスクの研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして追跡をしている。今回の解析ではこの集団を用いた。

都市部住民コホート研究のベースラインデータを用いて、都市部住民において、性別、年齢階級別に LDL-C、non-HDL-C、LDL-C と non-HDL-C の差を記述した。LDL-C と non-HDL-C の差は直線的に一致していた。しかし、LDL-C、non-HDL-C の差は性別、年齢階級別により異なっており、そのカットオフ値（基準値）は性別、年齢階級別に設定されるべきであることが示唆された。

A. 研究目的

1) 吹田研究

吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、都市部における日本人の循環器病リスクの研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30～79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして追跡をしている。

対象者は隔年に国立循環器病研究センターで循環器健診を受診することになっており、対象者の同意のもと、さまざまな追加検査が実施されている。たとえば、糖負荷検査や頸部超音波検査、心臓超音波検査に加えて、運動や栄養などの生活習慣についての質問紙調査も実施されている。

吹田研究のエンドポイントは、脳卒中およ

び心筋梗塞の発症である。吹田研究では従来の循環器疾患（脳血管障害・心筋梗塞）の発症をエンドポイントとした追跡にくわえ、冠動脈バイパス術や血管形成術（バルーンやステント留置）も含めて虚血性心疾患としてエンドポイントの拡大を行っている。

発症調査は以下の方法で行っている。

①毎年、脳血管障害・心筋梗塞発症状況調査票を送付して、脳血管障害・心筋梗塞の発症を把握する。調査票が未返送の場合、電話等で確認する。②隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。③人口動態統計（死因統計）から循環器疾患死亡を確認する。①～③の内容を医師研究者が確認し、同意が得られた者を対象に入院時のカルテ調査を行って確定診断を得る。なおカルテ調査が不能または人口動態統計では循環器疾患

死亡が確認できるが発症歴が確認できなかったもの場合は「疑い」扱いとして分類している。

吹田研究での冠動脈疾患と脳卒中の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部では冠動脈疾患の比率が高くなっている可能性が考えられる。吹田市は大阪市に隣接した都市であり、商工業地域とベットタウンで構成され、人口密度は平方キロメートルあたり1万弱である。市区町村の区域内で人口密度が4,000人/km²以上の基本単位区が互いに隣接して人口が5,000人以上となる地区を人口密集地区とされるが、日本の人口の3分の2は人口密集地区に居住しており、都市部でのコホート研究としての吹田研究の意義は大きい。これまでに、吹田研究から血圧¹⁾、血糖²⁾、脂質³⁾などの古典的リスク要因についての報告がある。

2) Non-HDL コレステロールと循環器疾患の関連 (吹田研究より)³⁾

日本の地域住民を対象としたコホート研究において、LDL (Low-density lipoprotein) コレステロール (LDL-C) と循環器疾患の発症との関連を検証したものはほとんどなかった。また、総コレステロール (TC) から HDL (high-density lipoprotein) コレステロール (HDL-C) を減じた non-HDL コレステロール (non-HDL-C) は、動脈硬化惹起性のリポ蛋白をすべて含むため LDL-C よりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているとの見識もあるが、本邦での意義は不明であった。そこで、Okamura らは、吹田研究の一次コホートの対象者のうち、循環器疾患の既往歴なし、脂質異常症の薬物治療

なし、10時間以上の空腹時採血を遵守、採血時の年齢が75歳未満、⑤トリグリセリド (TG) <400mg/dL の条件を満たした4,694人 (男性2,169人、女性2,525人) を対象として、ベースラインの LDL-C または non-HDL-C と循環器疾患発症との関連を検討した。LDL-C はフリードワルド式で求められた。

11.9年の平均追跡期間中に、心筋梗塞80例、脳卒中の139例 (脳梗塞85例) の発症が確認された。男女別、男女計の解析のいずれとも LDL-C、non-HDL-C と脳梗塞の発症に関連を認められず、多くの国内の疫学研究の結果と同様であった。一方、男性の LDL-C の第5五分位 (≥151mg/dL) の心筋梗塞発症率は、第1五分位 (<98mg/dL) に比し3.7倍高かった。同様に男性の non-HDL-C の第5五分位 (179mg/dL) の心筋梗塞発症率は、第1五分位 (<123mg/dL) に比し2.6倍高かった。女性でも LDL-C、non-HDL-C の第5五分位 (164mg/dL 以上および 189mg/dL 以上) の心筋梗塞発症率は約2倍であった (有意差はなし)。

心筋梗塞と LDL-C、non-HDL-C の関連を ROC 曲線下面積で検討した結果、どちらの指標もほぼ同じであった。したがって LDL-C、non-HDL-C の高値はいずれも都市部住民の心筋梗塞発症の危険因子であるが、両指標の発症予測能には差がないことが示唆された。

3) 目的

本研究の目的は、non-HDL-C が動脈硬化性疾患危険因子として健診等で、LDL-C の代わりとして活用可能かどうかを検討することを目的としている。本年度は、LDL-C、

non-HDL-C、LDL-C と non-HDL-C 値の差を性別、年齢階級別に検討した。

B. 研究方法

1) 対象者

吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より 12,200 名を無作為抽出し、その中で同意が得られた 30~79 歳の 6,485 名を第一次コホートとして設定しており、今回の解析ではこの集団を用いた。本研究では、ベースライン調査 (1989 年 4 月から 1994 年 3 月) に参加した者で、冠動脈疾患や脳卒中、追跡不能例、脂質異常症により服薬中である者、空腹時採血が実施できなかった者、データ欠損などにより除外された者をのぞく 5387 名 (男性 2566 人、女性 2821 人) を解析対象とした。

2) ベースライン調査

LDL-C の測定は homogeneous method による測定キット (デンカ生研、東京) を用いて日立 7180 自動分析器でおこなった。LDL-C はフリードワルド式により計算した。既往歴・喫煙習慣及び飲酒習慣は、問診により聴取した。

3) 統計解析

性別、年齢階級別に LDL-C、non-HDL-C、LDL-C と non-HDL-C の差の平均値±標準偏差、TG の中央値を算出した。その際、TG \geq 400mg/dL は LDL-C が算出不可として人数をカウントした。

LDL-C、non-HDL-C は、2 種類のカットオフ値を用いてクロス集計を行った。1 つ目は、LDL-C が 120、140、160 (mg/dL)、non-HDL-C が 150、170、190 (mg/dL) とした。

もう一つは、LDL-C が 100、120、140、160、180 (mg/dL)、non-HDL-C が 130、150、170、190、210 (mg/dL) とした。

4) 倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

TG \geq 400mg/dL により LDL-C が算出できなかった対象者は、男性 72 名 (2.8%)、女性 22 名 (0.8%) であった。

男性においては、年齢階級別で LDL-C および non-HDL-C の平均値を比較すると年齢による差はなかった。また、LDL-C と non-HDL-C の差も年齢による違いはなかった。(表 1)

一方、女性においては、40-49 歳では LDL-C の平均値は 120mg/dL であったが、50 歳以上では、LDL-C の平均値は 140mg/dL を超えていた。同様に、non-HDL-C の平均値も、40-49 歳では 136mg/dL であったが、50-59 歳、60-69 歳、70-74 歳でそれぞれ、169 mg/dL、171 mg/dL、167 mg/dL と高くなっていった。加えて、LDL-C と non-HDL-C の差も年齢階級により異なっていた。40-49 歳では LDL-C と non-HDL-C の差は 16mg/dL であったが、50-59 歳、60-69 歳、70-74 歳で 22 mg/dL、25 mg/dL、24 mg/dL と年齢が高くなるにつれて差が大きい傾向が見られた。(表 1)

LDL-C と non-HDL-C 区分別の重なりは、男性と女性で違いがみられた。男性では、カットオフ値が LDL-C が 120、140、160 (mg/dL)、non-HDL-C が 150、170、190 (mg/dL) のクロス集計の場合も、LDL-C が 100、120、140、160、180 (mg/dL)、non-HDL-C が 130、150、170、

190、210(mg/dL)のクロス集計の場合も、non-HDL-CはLDL-Cの値の+30のセルで重なっている人数が多かった。(表2、表3-1)

女性においては、カットオフ値がLDL-Cが120、140、160(mg/dL)、non-HDL-Cが150、170、190(mg/dL)のクロス集計の場合は、non-HDL-Cが150-169mg/dLの範囲で、LDL-Cとnon-HDL-Cの差が+20でもっとも重なっている割合が多かった。(表2)また、カットオフ値がLDL-Cが100、120、140、160、180(mg/dL)、non-HDL-Cが130、150、170、190、210(mg/dL)のクロス集計の場合も、non-HDL-Cが130-190mg/dLの範囲ではnon-HDL-CはLDL-Cの値の+20のセルで重なっている人数が多かった。(表3-2)

D. 考察

都市部住民において、性別、年齢階級別にLDL-C、non-HDL-C、LDL-Cとnon-HDL-Cの差を記述した。男性では、LDL-C、non-HDL-C、LDL-Cとnon-HDL-Cの差に年齢による違いはみられなかった。一方、女性では50歳以上において、LDL-C、non-HDL-Cが高いだけでなく、LDL-Cとnon-HDL-Cの差も大きかった。

LDL-Cとnon-HDL-Cの差は直線的に一致していた。男性では、non-HDL-Cの値はLDL-Cの値の「+30」のセルに最も人数が重なっていたが、女性では、non-HDL-Cが130-190mg/dL、LDL-Cが120-180 mg/dLの範囲でLDL-Cとnon-HDL-Cの差が小さくなっていた。これらのことから、non-HDL-Cの基準値は、LDL-Cの差から検討した際、性別・年齢階級により、異なっていることが示唆された。

また、今回の研究結果は、一般的に用い

られているnon-HDL-Cの基準値がLDL-Cの値より「+30」という基準は、女性では大きすぎ、non-HDLの基準としては「+20」を用いた方がよい可能性が示唆された。

LDL-C、non-HDL-Cは吹田研究において、ともに日本都市住民の心筋梗塞の危険因子であることが示されている。同じように心筋梗塞を予測できるのであれば、空腹時採血を必要としないTCとHDL-Cの組み合わせで算出できるnon-HDL-Cのほうがより簡便な指標である。加えて、現行の内外のLDL-Cのエビデンスはそのほとんどがフリードワード式に基づいており、近年行われているLDL-Cの直接測定のエビデンスは少ない。このような状況において、non-HDL-Cは動脈硬化性疾患のリスク指標として有用である可能性が高い。

E. 結論

都市部住民コホート研究のベースラインデータからLDL-Cとnon-HDL-Cを比較した。全体的に、LDL-Cとnon-HDL-Cの差は直線的に一致していた。しかし、LDL-C、non-HDL-Cの差は性別、年齢階級別により異なっており、そのカットオフ値(基準値)は性別、年齢階級別に設定されるべきであることが示唆された。

参考文献

- 1) Kokubo Y, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort The Suita Study. Hypertension 2008; 52: 652-9.
- 2) Kokubo Y, et al. The combined impact of blood pressure category

and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. Hypertens Res. 2010; 33, 1238-1243.

- 3) Okamura T, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. Atherosclerosis. 2010; 209: 290-4.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文公表)

1. Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. Journal of clinical periodontology. 2014. Epub 2014/02/18.
2. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y.

Additive Interaction of Oral Health Disorders on Risk of Hypertension in a Japanese Urban Population: The Suita Study. American journal of hypertension. 2013. Epub 2013/12/18.

3. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Koga M, Nakamura S, Nagatsuka K, Minematsu K, Nakagawa M, Miyamoto Y. Impact of Chronic Kidney Disease on Carotid Atherosclerosis According to Blood Pressure Category: The Suita Study. Stroke. 2013; 44:3537-9.
4. Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Effect of Age on the Association Between Waist-to-Height Ratio and Incidence of Cardiovascular Disease: The Suita Study. J Epidemiol. 2013; 23(5):351-9.

*下線論文は主要論文なので、「研究成果の刊行に関する一覧表」に掲載する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 ベースラインにおける性別・年齢階級別脂質値 (吹田研究)

	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-74 歳	全体
男性					
人数 (人)	917	627	675	347	2566
TG ≥ 400 (%)	4.0	3.0	2.2	0.3	2.8
LDL-コレステロール (Friedewald, mg/dL)	123	128	125	124	125
non-HDL コレステロール (mg/dL)	150	157	152	149	152
non-HDL-C-LDL-C (mg/dL)	25	27	27	25	26
総コレステロール (mg/dL)	199	206	201	199	201
TG* (mg/dL)	111	124	116	107	
女性					
人数 (人)	1156	730	656	279	2821
TG ≥ 400 (%)	0.4	1.2	1.1	0.4	0.8
LDL-コレステロール (Friedewald, mg/dL)	120	146	146	143	135
non-HDL コレステロール (mg/dL)	136	169	171	167	156
non-HDL-C-LDL-C (mg/dL)	16	22	25	24	20
総コレステロール (mg/dL)	195	226	226	222	213
TG* (mg/dL)	71	93	106.5	105	

平均値 *：中央値

表2 ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C 区分別の人数、割合 (吹田研究)

男性

		non-HDL-C					
		LDL C					
			149≥	150-169	170-189	190≤	合計
度数	TG≥400		7	16	9	40	72
行の%	(算出不可)		10	22	13	56	100
度数	119≥		1016	86	18	1	1121
行の%			91	8	2	0	100
度数	120-139		241	278	71	16	606
行の%			40	46	12	3	100
度数	140-159		2	167	228	48	445
行の%			0	38	51	11	100
度数	160≤		0	0	63	259	322
行の%			0	0	20	80	100
度数	合計		1266	547	389	364	2566
行の%			49	21	15	14	100

女性

		non-HDL-C					
		LDL C					
			149≥	150-169	170-189	190≤	合計
度数	TG≥400		1	0	5	16	22
行の%	(算出不可)		5	0	23	73	100
度数	119≥		957	31	6	1	995
行の%			96	3	1	0	100
度数	120-139		372	212	45	6	635
行の%			59	33	7	1	100
度数	140-159		0	292	219	39	550
行の%			0	53	40	7	100
度数	160≤		0	3	153	463	619
行の%			0	0	25	75	100
度数	合計		1330	538	428	525	2821
行の%			47	19	15	19	100

表3 ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C 区分別の人数、割合 (吹田研究)

表3-1 男性

	LDL C	non-HDL-C						合計
		129≥	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤	
度数	TG≥400	3	4	16	9	18	22	72
行の%	(算出不可)	4	6	22	13	25	31	100
度数	99≥	449	71	20	2	0	0	542
行の%		83	13	4	0	0	0	100
度数	100-119	231	265	66	16	1	0	579
行の%		40	46	11	3	0	0	100
度数	120-139	2	239	278	71	15	1	606
行の%		0	39	46	12	2	0	100
度数	140-159	0	2	167	228	37	11	445
行の%		0	0	38	51	8	2	100
度数	160-179	0	0	0	63	113	32	208
行の%		0	0	0	30	54	15	100
度数	180≤	0	0	0	0	31	83	114
行の%		0	0	0	0	27	73	100
度数	合計	685	581	547	389	215	149	2566
行の%		27	23	21	15	8	6	100

表 3-2 女性

	non-HDL-C							合計
	LDL C	129≥	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤	
度数	TG≥400	0	1	0	5	1	15	22
行の%	(算出不可)	0	5	0	23	5	68	100
度数	99≥	422	13	3	0	0	0	438
行の%		96	3	1	0	0	0	100
度数	100-119	329	193	28	6	1	0	557
行の%		59	35	5	1	0	0	100
度数	120-139	6	366	212	45	5	1	635
行の%		1	58	33	7	1	0	100
度数	140-159	0	0	292	219	31	8	550
行の%		0	0	53	40	6	1	100
度数	160-179	0	0	3	152	159	30	344
行の%		0	0	1	44	46	9	100
度数	180≤	0	0	0	1	69	205	275
行の%		0	0	0	0	25	75	100
度数	合計	757	573	538	428	266	259	2821
行の%		27	20	19	15	9	9	100

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

「non-HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に

関する研究」分担研究報告書

分担研究者 北村明彦

大阪がん循環器病予防センター副所長兼健康開発部長

研究要旨

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1963 年に開始された地域住民を対象とした循環器疾患の疫学研究であり、現在も、大阪、秋田、茨城のフィールドにおいて、地域の予防対策の一環として疫学研究が続けられている。血清脂質の測定は、1975 年から現在まで、米国 CDC-NHLBI の標準化プログラムの認証を継続して得ている。

CIRCS における LDL コレステロール (LDLC) と non-HDL コレステロール (non-HDL-C) の虚血性心疾患 (CHD) 発症ハザード比 (HR) を比較した結果、LDLC については、CHD 発症の HR は、LDLC < 80 mg/dL を基準とした場合、LDLC が 120~139 mg/dL 以上の区分で有意に高くなった。LDLC が 140 mg/dL 以上の区分の CHD 発症の多変量調整 HR は 2.80 (95%信頼区間 1.59-4.92) であった。non-HDL-C については、non-HDL-C < 100 mg/dL を基準とした場合、CHD 発症の HR は 140~159 mg/dL の区分で有意に高くなった。non-HDL-C が 180 mg/dL 以上の区分の CHD 発症の多変量調整 HR は 3.13 (1.58-6.21) であった。すなわち、LDLC については 120 mg/dL 前後、non-HDL-C については 140 mg/dL 前後に、CHD および MI 発症リスク上昇の閾値がある可能性が示唆された。

CIRCS の対象集団のうち、2001~2011 年の秋田と大阪の健診受診者の初診時データを用いて、「食後 10 時間以上の採血」、「脂質異常症の治療中でない」、「トリグリセライド値が 400 未満」の者に限定して、non-HDL-C と LDLC の差や分布の重なりを検討した結果、地域差、性差、年齢差が若干は認められるものの、non-HDL-C と LDLC の差の平均値は概ね 20~30 mg/dL であることが明らかになった。また、non-HDL-C と LDLC の区分の重なりをみると、大部分の対象者において、non-HDL-C の区分は LDLC の区分よりも 10~30 mg/dL 高い値を示していた。このことから、一般集団では、non-HDL-C と LDLC の差は、ガイドライン等で示されている 30mg/dL よりも小さいことが示唆された。

A. 研究目的

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1960 年代初頭に大阪府立成人病センター集団検診第 1

部 (2001 年度より大阪府立健康科学センター、2012 年度より大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門) が開始した循環器疾患の疫学研究の総称である。

1963年から大阪府八尾市の一部（曙川・恩智・南高安地区）、秋田県井川町と本荘市（現・由利本荘市）の石沢・北内越地区での研究が開始され、さらに1969年からは高知県野市町（現・香南市野市町）、1981年から茨城県協和町（現・筑西市協和地区）が加わり、現在は、大阪府八尾市南高安地区、秋田県井川町、および茨城県筑西市協和地区において、地域の予防対策の一環として疫学研究を続けている。

研究内容としては、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、脳卒中・虚血性心疾患などの発症調査を継続して行い、質の高いデータに基づく脳卒中・虚血性心疾患等の発症動向や危険因子を検討中である。血清脂質は、1975年から現在までセンターの検査室で測定しており、米国CDC-NHLBIの標準化プログラムの認証（現在、国立循環器病センター脂質基準分析室にて認証）を継続して得ている。

今年度は、CIRCSにおけるnon-HDLコレステロール（non-HDL-C）とLDLコレステロール（LDLC）の虚血性心疾患（CHD）発症ハザード比を比較するとともに、集団間のLDLCとNon-HDL-Cのレベルや有所見者の頻度を比較検討した。

B. 研究方法

1. non-HDL-CとLDLCのCHD発症ハザード比の比較

既に公表した2論文（Kitamura A. et al. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18: 454-63. 及び Imano H. et al. *Prev Med.*

2011; 52: 381-6.）をもとに、LDLCとnon-HDL-Cのそれぞれの20mg/dL刻み区分ごとのCHD発症ハザード比を比較した。両論文ともに、研究デザインは共通していることから結果の比較は可能である。すなわち、いずれも秋田、茨城、大阪、高知の4地域住民の1975～1987年の健診受診者のうち循環器疾患の既往の無い40～69歳男女計8132人を2003年末まで21.9年間（中央値）追跡し、この間に発症したCHD155例をケースとして解析を行った。

CHDは既定の疫学分類により、心筋梗塞（MI）、労作性狭心症、1時間以内の急性死の合計と定義した。LDLC値はFriedewald式により総コレステロール値とHDL-C値、トリグセリド値から算出し、以下のカテゴリーごとに解析を行った；<80 mg/dL, 80～99 mg/dL, 100～119 mg/dL, 120～139 mg/dL, \geq 140 mg/dL。non-HDL-C値は、総コレステロール値とHDL-C値の差として算出し、以下のカテゴリーに分けて検討した；<100 mg/dL, 100～119 mg/dL, 120～139 mg/dL, 140～159 mg/dL, 160～179 mg/dL, \geq 180 mg/dL。

各脂質区分におけるCHD発症のハザード比（HR）は、COX比例ハザードモデルを用いて算出した。多変量調整で用いた変数は、性、年齢、血圧区分、降圧剤の内服の有無、脂質異常症治療薬の内服の有無、血糖値区分、BMI区分、喫煙区分、飲酒区分、HDLコレステロール値とトリグリセリド値区分、採血時空腹状態の有無、初回健診年、地域変数である。

2. LDLCとNon-HDL-Cの平均値、有所見

者の頻度の検討

CIRCS の対象集団のうち、2001～2011 年に私どものセンターの検査室で血清脂質を測定した秋田（井川町）と大阪（八尾市南高安地区）の健診受診者の初診時データを用いて、「食後 10 時間以上の採血」、「脂質異常症の治療中でない」、40～74 歳計 2919 人（秋田 1162 人、大阪 1757 人）を分析対象者とした。LDLC と Non-HDL-C の平均値・分布は、「トリグリセライド値が 400 以上」の者を除外して算出した。そして、LDLC と Non-HDL-C の各区分のクロス表を作成し、両区分のオーバーラップの度合いを検討した。

（倫理面への配慮）本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイドラインや指針等に則ってデータ解析を行ない、大阪府立健康科学センター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. LDLC と non-HDL-C の CHD 発症ハザード比の比較

Table 1 に LDLC 区分別の CHD および MI の発症 HR、Table 2 に non-HDL-C 区分別の CHD・MI の発症 HR を示す。

Table 1 をみると、CHD、MI の発症 HR はいずれも性・年齢調整 HR、多変量調整 HR とともに、LDLC が 120～139 mg/dL 以上の区分で有意に高くなった。LDLC < 80 mg/dL を基準とした場合、140 mg/dL 以上の CHD 発症の多変量調整 HR は 2.80 (95% 信頼区間 1.59-4.92)、MI 発症の多変量調整 HR は 3.83 (1.78-8.23) であった。本

結果は、高トリグリセリド血症 (≥ 300 mg/dL) の男性 193 人、女性 172 人を除いた解析でもほぼ同様であった（表略）。

次に、Table 2 をみると、CHD、MI の発症 HR はいずれも性・年齢調整 HR、多変量調整 HR とともに、non-HDL-C が 140～159 mg/dL 以上の区分で有意に高くなった。non-HDL-C < 100 mg/dL を基準とした場合、180 mg/dL 以上の CHD 発症の多変量調整 HR は 3.13 (1.58-6.21)、MI 発症の多変量調整 HR は 4.09 (1.64-10.21) であった。さらに、トリグリセリド値 (114 mg/dL 以上/未満)、採血時の食後経過時間 (8 時間以上/未満) に関する層別化解析を行った結果、non-HDL-C 値との交互作用はいずれも有意ではなかった（表略）。

以上より、LDLC については 120 mg/dL 前後、non-HDL-C については 140 mg/dL 前後に、CHD および MI 発症リスク上昇の閾値がある可能性が示唆された。

2. LDLC と Non-HDL-C の平均値、有所見者の頻度の検討

秋田と大阪の住民健診受診者における血中脂質の平均値を表 3～5 に示す。

表 3 をみると、LDLC の平均値は、男性ではいずれの年齢層でも 124～128 mg/dL と大差は無かった。non-HDL-C の平均値は、40 歳代で 153 mg/dL であったが、年齢層が高くなるほど低値を示し、70-74 歳では 142 mg/dL であった。non-HDL-C と LDLC の差の平均値は、いずれの年齢層でも 23～24 mg/dL とほぼ同様であった。

女性では、LDLC の平均値は、40 歳代で 122 mg/dL であったが、50 歳代では 147

mg/dL と高くなり、60 歳代、70-74 歳ではほぼ同じレベルであった。non-HDL-C の平均値についても LDLC と同様、40 歳代では 137 mg/dL であったが、50~74 歳では 165~167 mg/dL と高値を示した。non-HDL-C と LDLC の差の平均値は、40 歳代では 17 mg/dL であったが、年齢層が高くなるほどその差は大きくなり、70-74 歳では 28mg/dL であった。

表 4, 5 をみると、50 歳以上の男性および 60 歳以上の女性では、LDLC および non-HDL-C の平均値は、大阪の方が秋田よりもやや高値を示した。non-HDL-C と LDLC の差は、50 歳以上の男性および 60 歳以上の女性では、逆に、秋田の方が大阪よりもやや高値を示した。

LDLC 区分 (20mg/dL 刻み) と non-HDL-C 区分 (20mg/dL 刻み) のクロス表を表 6 に示す。男女ともに、LDLC \leq 119mg/dL の 90%以上の者は、non-HDL-C \leq 149mg/dL であった。LDLC が 120-139mg/dL の大部分の者は、non-HDL-C が 149mg 以下または 150-169mg/dL (合計で男性 90%、女性 94%)、同じく LDLC が 140-159mg/dL の者は、non-HDL-C が 150-169mg/dL または 170-189mg/dL (合計で男性 87%、女性 96%)、LDLC が 160mg/dL 以上の者は、non-HDL-C が 170-189mg/dL または 190mg/dL 以上 (合計で男女とも 100%) であった。

さらに 20mg/dL 刻みから 10mg/dL 刻みへと細かく区分して、LDLC 区分と non-HDL-C 区分のクロス集計を行った結果を表 7 に示す。その結果、男性では、LDLC が 90~189mg/dL の区分では、

non-HDL-C は LDLC よりも 10~30 mg/dL 高い区分に 8~9 割の者が含まれていたが、LDLC が 89 mg/dL 以下および 190mg/dL 以上の区分では、non-HDL-C の区分の幅が広がる傾向を認めた。この傾向は女性でも同様であった。

D. 考察

CIRCS で公表した論文の成績を比較した結果、non-HDL-C の CHD 発症予測能は LDLC と同等またはそれ以上であることが示唆された。また、CHD 発症リスク上昇の閾値については、LDLC では 120 mg/dL 前後、non-HDL-C では 140 mg/dL 前後であることが窺われた。以上の結果は、LDLC、non-HDL-C とともに血中のトリグリセライドのレベルには依存しない傾向であった。

今後は、同一データセットを用いて、non-HDL-C と LDLC の CHD 発症リスクへの寄与度の解析を行い、両指標の予測能を検討する必要がある。その際、トリグリセライドのレベル別 (高 TG 群と正常群、TG \geq 400 mg/dL など) に CHD 発症との関連に差があるかについても検討を進めたい。

また、秋田と大阪の健診受診者において non-HDL-C と LDLC の差や分布の重なりを検討した結果、地域差、性差、年齢差が若干は認められるものの、non-HDL-C と LDLC の差の平均値は概ね 20~30 mg/dL であることが明らかになった。また、non-HDL-C と LDLC の区分の重なりをみると、大部分の対象者において、non-HDL-C の区分は LDLC の区分よりも 10~30 mg/dL 高い値を示していた。

このことから、一般集団では、non-HDL-C と LDLC の差は、ガイドライン等で示されている 30mg/dL よりも小さいことが示唆された。

E. 結論

地域住民のこれまでの追跡研究の結果をみると、non-HDL-C の CHD 発症予測能は LDLC と同等またはそれ以上であることが示唆された。また、健診受診者を対象とした場合、non-HDL-C と LDLC の差は概ね 20～30 mg/dL の間であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H; CIRCS Investigators. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. Stroke. 2013;44(2):327-33.

*下線論文は主要論文なので、「研究成果の刊行に関する一覧表」に掲載する。

2) 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

〔研究協力者〕

木山昌彦（大阪がん循環器病予防センター）、梅澤光政（獨協医科大学）

Table1. Crude incidence rate (per 100,000 person-years), sex- and age-adjusted, and sex specific age-adjusted, and multivariable hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95%CI) of coronary heart disease (CHD) according to categories of LDL-cholesterol.

	LDL-cholesterol, mg/dL				
	<80	80-99	100-119	120-139	140+
Persons	1,774	1,899	1,949	1,302	1,207
Person-years	38,175	40,754	41,474	27,513	25,109
CHD					
No	23	29	35	31	37
Crude incidence rate	60.2	71.2	84.4	112.7	147.4
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.22(0.71-2.12)	1.48(0.87-2.51)	2.09(1.22-3.61)	2.76(1.62-4.70)
Multivariable HR*	1.0	1.35(0.77-2.36)	1.66(0.96-2.86)	2.15(1.22-3.81)	2.80(1.59-4.92)
MI					
No	12	17	20	21	21
Crude incidence rate	31.4	41.7	48.2	76.3	83.6
Sex- and age-adjusted HR	1.0	1.41(0.67-2.96)	1.69(0.82-3.47)	2.89(1.42-5.91)	3.28(1.59-6.74)
Multivariable HR*	1.0	1.67(0.78-3.55)	2.07(0.98-4.34)	3.42(1.62-7.26)	3.83(1.78-8.23)

*: HR (95%CI) adjusted for sex, age and potential confounding factors.

Potential confounding factors: blood pressure category, antihypertensive medication use, glucose category, body mass index, smoking status, alcohol intake category, lipid lowering medication use, categories of HDL-cholesterol and triglycerides, fasting status, years at entry and study area.

出典: Imano H. et al. Prev Med. 2011; 52: 381-6.

Table2. Crude incidence rate (per 100,000 person-years), sex- and age-adjusted and multivariable hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95%CI) of coronary heart disease (CHD) according to categories of non-HDL-cholesterol.

	Non-HDL-cholesterol, mg/dL					
	<100	100-119	120-139	140-159	160-179	180+
CHD						
Persons	1,442	1,665	1,771	1,475	964	815
Person-years	31,161	35,899	38,027	31,076	20,296	16,566
No	17	24	21	42	21	30
Crude incidence rate	55	67	55	135	103	181
Sex- and age-adjusted HR	1	1.32(0.71-2.45)	1.09(0.57-2.07)	2.79(1.58-4.91)	2.22(1.16-4.23)	3.90(2.13-7.13)
Multivariable HR*	1	1.25(0.66-2.36)	1.06(0.54-2.06)	2.49(1.35-4.61)	1.81(0.90-3.63)	3.13(1.58-6.21)
MI						
No	9	14	12	26	11	19
Crude incidence rate	29	39	32	84	54	115
Sex- and age-adjusted HR	1	1.48(0.64-3.43)	1.23(0.52-2.92)	3.42(1.60-7.32)	2.34(0.97-5.68)	5.07(2.27-11.30)
Multivariable HR*	1	1.44(0.61-3.38)	1.23(0.50-3.03)	3.17(1.40-7.22)	2.01(0.77-5.23)	4.09(1.64-10.21)

*: HR (95%CI) adjusted for age and potential confounding factors.

Potential confounding factors: blood pressure category, antihypertensive medication use, glucose category, BMI category, smoking status, alcohol intake category, lipid lowering medication use, categories of HDL-cholesterol and triglycerides, fasting status, years at entry and study area.

出典: Kitamura A. et al. J Atheroscler Thromb. 2011; 18: 454-63.