

表3. 血中脂質の平均値【秋田+大阪計】

1. LDLコレステロール、non-HDLコレステロールとCHD発症の関連	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体
男性					
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歳男女約8132人を2003年まで約22年間(中央値)追跡。CHD発症155例。	187	299	544	166	1196
TG400以上(%)	5.4	2.0	1.5	1.2	2.2
LDL-コレステロール(Friedewald, mg/dL)	126	128	127	124	141
non-HDLコレステロール(mg/dL)	153	150	149	142	160
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	24	23	24	23	24
総コレステロール(mg/dL)	213	208	206	200	224
TG*(mg/dL)	111	96	91	87	94
女性					
人数(人)	375	574	600	174	1723
TG400以上(%)	0.0	0.9	0.7	0.0	0.5
LDL-コレステロール(Friedewald, mg/dL)	122	147	147	145	126
non-HDLコレステロール(mg/dL)	137	166	167	165	148
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	17	25	27	28	24
総コレステロール(mg/dL)	206	232	229	225	207
TG*(mg/dL)	62	81	87	92	79
平均値 (*マークのみ中央値)					

表4. 血中脂質の平均値【秋田】

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体
男性					
LDL-コレステロール(Friedewald, mg/dL)	126	122	118	119	121
non-HDLコレステロール(mg/dL)	152	145	139	135	142
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	25	24	26	24	25
女性					
LDL-コレステロール(Friedewald, mg/dL)	124	146	143	141	140
non-HDLコレステロール(mg/dL)	140	164	160	161	158
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	18	24	28	31	25

表5. 血中脂質の平均値【大阪】

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体
男性					
LDL-コレステロール(Friedewald, mg/dL)	127	133	132	128	131
non-HDLコレステロール(mg/dL)	153	156	155	149	154
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	24	22	23	21	23
女性					
LDL-コレステロール(Friedewald, mg/dL)	121	147	150	149	142
non-HDLコレステロール(mg/dL)	136	166	171	169	161
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	17	25	27	25	24

表6. LDLコレステロール区分とnon-HDLコレステロール区分別の人数、割合（20mg/dL刻み）

【秋田+大阪計】

男性		non-HDLコレステロール, mg/dL				合計	
		149 \geq	150-169	170-189	190 \leq		
LDL-コレステロール , mg/dL	TG \geq 400 (算出不可)	人数	4	4	4	14	26
		割合(%)	15	15	15	54	
	119 \geq	人数	457	30	7	0	494
		割合(%)	93	6	1	0	
	120-139	人数	154	134	26	4	318
		割合(%)	48	42	8	1	
	140-159	人数	0	94	77	25	196
		割合(%)	0	48	39	13	
	160 \leq	人数	0	0	56	106	162
		割合(%)	0	0	35	65	
合計		人数	615	262	170	149	1196
		割合(%)	51	22	14	12	

女性		non-HDLコレステロール, mg/dL				合計	
		149 \geq	150-169	170-189	190 \leq		
LDL-コレステロール , mg/dL	TG \geq 400 (算出不可)	人数	0	1	2	6	9
		割合(%)	0	11	22	67	
	119 \geq	人数	443	8	1	0	452
		割合(%)	98	2	0	0	
	120-139	人数	250	148	22	2	422
		割合(%)	59	35	5	0	
	140-159	人数	5	228		10	385
		割合(%)	1	59	37	3	
	160 \leq	人数	0	0	144	311	455
		割合(%)	0	0	32	68	
合計		人数	698	385	311	329	1723
		割合(%)	41	22	18	19	

表7. LDLコレステロール区分とnon-HDLコレステロール区分別の人数、割合（10mg/dL刻み）

【秋田+大阪計】

男性		non-HDLコレステロール, mg/dL																					合計		
		80≥	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	140-149	150-159	160-169	170-179	180-189	190-199	200-209	210-219	220-229	230-239	240-249	250-259	260-269	270-279		280≤	
LDL-コレステロール mg/dL	80≥	度数	17	17	16	10	10	4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78
	割合(%)	22	22	21	13	13	5	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	80-89	度数	0	5	18	9	5	5	3	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51
	割合(%)	0	10	35	18	10	10	6	2	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	90-99	度数	0	0	0	33	35	16	4	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	97
	割合(%)	0	0	0	34	36	16	4	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	100-109	度数	0	0	0	2	44	49	19	8	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127
	割合(%)	0	0	0	2	35	39	15	6	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	110-119	度数	0	0	0	0	2	44	58	15	9	7	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	141
	割合(%)	0	0	0	0	1	31	41	11	6	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	120-129	度数	0	0	0	0	0	5	46	49	28	16	10	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	158
	割合(%)	0	0	0	0	0	3	29	31	18	10	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	130-139	度数	0	0	0	0	0	0	0	54	62	28	8	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	160
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	34	39	18	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	140-149	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	32	38	21	6	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	108
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	35	19	6	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	150-159	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	37	13	10	3	0	1	0	0	0	0	0	0	88
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	42	15	11	3	0	1	0	0	0	0	0	0	
	160-169	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	32	11	2	3	0	0	0	0	0	0	0	60
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	53	18	3	5	0	0	0	0	0	0	0	
170-179	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	20	13	4	1	0	0	0	0	0	0	49	
割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	41	27	8	2	0	0	0	0	0	0		
180-189	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	7	6	1	0	0	0	1	0	0	19	
割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	16	37	32	5	0	0	5	0	0	0		
190-199	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	6	1	1	0	0	0	0	15	
割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	20	40	7	7	0	0	0	0	0		
200≤	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	5	3	1	0	2	0	19	
割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	32	26	16	5	0	11	0	0		
合計	度数	17	22	34	54	96	123	131	134	141	117	92	74	56	32	18	15	6	4	1	1	2	0	1170	
割合(%)	1	2	3	5	8	11	11	11	11	12	10	8	6	5	3	2	1	1	0	0	0	0	0	100	

女性		non-HDLコレステロール, mg/dL																				合計			
		80≥	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	140-149	150-159	160-169	170-179	180-189	190-199	200-209	210-219	220-229	230-239	240-249	250-259	260-269		270-279	280≤	
LDL-コレステロール, mg/dL	80≥	度数	5	13	5	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	
		割合(%)	17	45	17	14	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	80-89	度数	0	2	29	12	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	46	
		割合(%)	0	4	63	26	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	90-99	度数	0	0	4	36	22	11	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80	
		割合(%)	0	0	5	45	28	14	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	100-109	度数	0	0	0	7	67	32	8	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	123	
		割合(%)	0	0	0	6	54	26	7	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	110-119	度数	0	0	0	0	3	84	61	19	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	174	
		割合(%)	0	0	0	0	2	48	35	11	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	120-129	度数	0	0	0	0	0	5	94	63	23	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	192	
		割合(%)	0	0	0	0	0	3	49	33	12	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	130-139	度数	0	0	0	0	0	0	3	85	91	30	13	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	230	
		割合(%)	0	0	0	0	0	0	1	37	40	13	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	140-149	度数	0	0	0	0	0	0	0	5	76	80	30	12	1	1	1	1	0	0	0	0	0	207	
		割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	2	37	39	14	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	150-159	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	3	69	71	29	3	2	1	0	0	0	0	0	0	178	
		割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	39	40	16	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	160-169	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51	53	17	4	1	1	1	1	0	0	0	129	
		割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	41	13	3	1	1	1	1	0	0	0	0	
170-179	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38	46	23	9	4	1	0	0	0	0	121		
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	38	19	7	3	1	0	0	0	0	0		
180-189	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	22	28	17	5	2	0	0	0	0	76		
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	29	37	22	7	3	0	0	0	0	0		
190-199	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	24	14	4	0	0	0	0	55		
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	22	44	25	7	0	0	0	0	0		
200≤	度数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	13	20	8	12	4	2	5	74		
	割合(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	18	27	11	16	5	3	7	0		
	合計	度数	5	15	38	59	95	133	171	182	199	185	166	143	91	71	63	38	28	9	12	4	2	5	1714
		割合(%)	0	1	2	3	6	8	10	11	12	11	10	8	5	4	4	2	2	1	1	0	0	0	100

分担研究報告書

一般地域住民男性における LDL-C、non-HDL-C の分布に関する検討：滋賀動脈硬化研究 (SESSA)

研究分担者 藤吉 朗 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・准教授

研究協力者 伊藤隆洋 同大学院

研究要旨

Non high density lipoprotein cholesterol (以下Non-HDL-C) と low density lipoprotein cholesterol (以下LDL-C) の有用性の比較をする際に、背景の異なる集団で両値の分布を把握することが重要となる。また、本研究班の目的が検診での有用性を検討すること等を考慮すると、その基礎として患者集団以外の一般(健常)人集団での脂質値の分布や関連の検討が重要であろう。

本分担研究では、滋賀県草津市一般住民の無作為抽出集団コホートである滋賀動脈硬化研究 (SESSA) 参加男性のうち脂質治療薬を使用していない者925人(40歳～79歳、平均年齢63.5歳)を解析対象とし、空腹時採血によるLDL-C (Friedewaldを用いた推定値) およびNon-HDL-Cの分布を検討した。

平均値(標準偏差)はLDL-C:126(32) mg/dL、Non-HDL-C:150(36) mg/dLであり、両者には強い線形の関係が認められた(Pearson相関係数=0.94、 $p<0.001$)。LDL-CとNon-HDL-Cとの値の差は平均24mg/dLであったが、LDL-Cを①120mg/dL未満、②120から140未満、③140から160未満、④160以上と4カテゴリに分類し差を20、25、30mg/dLとし対応するカテゴリに一致する割合の検討では20mg/dLが最もよく一致した。

A. 研究目的

Non-high density lipoprotein-cholesterol

(以下 non-HDL-C) と現在臨床・検診などの現場で広く用いられている low-density lipoprotein-cholesterol (以下 LDL-C) の有用性を比較する際に、背景の異なる集団で各値の分布を把握することが重要となる。また、本研究班の目的が検診での有用性を検討することなどを考慮すると、その基礎的検討として患者集団ではない一般(健常)人集団での検討が重要と考えられる。これらのことを踏まえ、本研究では地域住民男性の無作為抽出集団を用い non-HDL-C と LDL-C との各値の分布および、両者の関連を検討することとした。

また日本動脈硬化学会の『動脈硬化性疾患ガイドライン 2012年版』では、いくつかの研究結果を根拠に、“最近、日本人の non-HDL-C 値は米国と同様、LDL-C + 30mg/dL のレベルであることが示された”としている。¹この non-HDL-C と LDL-C との差が 30 mg/dL であることが日本の地域コホートで当てはまるかも検討する。最後に LDL-C を Friedewald で算出する際に中性脂肪(以下 TG) ≥ 400 mg/dL では空腹時採血であっても、その推定値が直接法で測定した LDL-C との乖離が大きくなることが健常人を対象とした国内外の大規模研究から報告されている。^{2,3}このような対象者が地域にどれほど存在するのかを定量的に示すことも目的とした。

B. 研究方法

1. 調査対象

滋賀動脈硬化研究(Shiga Epidemiological

Study of Subclinical Atherosclerosis :SE

SSA)⁴の参加者男性が本研究の対象である。SESSAは在性動脈硬化の進展に関する要因を検討することが主目的のコホート研究であり、滋賀医科大学公衆衛生学部門に事務局を置いている。コホート対象者は、滋賀県草津市の住民台帳からの無作為抽出した40-79歳(当時)の参加者からなり、ベースライン調査は2006-2008年にかけて行っている。本解析では上記研究参加者のうち、脂質治療薬服用中の者を除外した男性を対象とし、ベースライン調査のデータを用いて解析を行った。

2. 血中脂質測定・評価

対象者が12時間の空腹後に採血を行い、統一プロトコールにて処理した(採血後90分以内に4°C、3000回転にて15分間遠心分離)検体を契約業者(株式会社メディック 滋賀ラボ)が回収し測定した。同ラボは米国臨床病理医協会の認定施設でありかつ、米国疾病予防管理センター(Center for Disease Control and Prevention) /US Collaborating Center for Reference Method Laboratory Network Research in Blood Lipids (CDC/CRMLN)による脂質測定の標準化基準を満たしている。

総コレステロール(以下TC)、TGは酵素法により、HDL-Cは直接法にて測定した。LDL-CはFriedewaldの式: $LDL-C = TC - HDL-C - 1/5 * TG$ による算出式を用いた。⁵ただし血清TG ≥ 400 mg/dLの対象者に関しては推定値の信頼性が低下するため、「LDL-C値の欠損」として扱った。

(倫理面への配慮)

無作為抽出した者のうち口頭による事前説明を行った後、書面での同意を得た者が本コホートの対象者である。また、本コホート研究は滋賀医大の倫理委員会の査定後、承認を得ている (No.17-19、No.17-83)。

C. 結果

対象者数は 925 人。平均年齢 (標準偏差) は 63.5 (9.9) 歳である。表 1 に、脂質指標を中心にした対象者特性を示した。LDL-C は 126 (32.3) mg/dL、non-HDL-C 150 (35.6) mg/dL で、両者の差は平均 24mg/dL であった。また TG \geq 400mg/dL であるものは全体の約 1.4%であった。表 2 に 10 歳刻み年齢階級ごと (40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、) の各脂質値を示した。LDL-C、non-HDL-C とともに 70 歳代で若干の低下が観察されたがその他の年齢階級では大きな違いを認めなかった。Non-HDL-C と LDL-C の差においても、70 歳群で平均 21mg/dL であったが、その他の年齢階級ではほぼ 24~25mg/dL であった。なお、TG は年齢階級が高くなるにつれて低下する傾向を認めた。次に LDL-C、non-HDL-C とともに一峰性ほぼ左右対称の分布をすることを確認後、両者の相関をみた。図 1 はその相関を示した。図のように両者は非常に強い線形関係を有し、Pearson 相関係数は 0.94 (P<0.001) であった。

さらに、LDL-C を以下の 5 群に分類した：①120mg/dL 未満、②120 から 140 未満、③140 から 160 未満、④160 以上、⑤TG>400mg/dL のため算出不能。LDL-C と Non-HDL-C の差をそれぞれ 30、25、

20mg/dL とした場合に、LDL-C ①から④に対応する non-HDL-C の 4 群の一致する人数が全体に占める割合を求めた (図 2)。LDL-C と Non-HDL-C の差を 30、25、20mg/dL と設定した場合、対象者のそれぞれ 71.0%、75.6%、76.5%が一致していた。従って差を 20 mg/dL としたときの一致割合が最も高かった。

D. 考察

滋賀県草津市の地域住民で脂質治療薬を服用していない男性 925 人の空腹時採血による non-HDL-C と LDL-C との値を検討した。今回の抽出集団の脂質レベルの観点からの代表性を検討する目的で、平成 21 年度国民健康栄養調査⁶と比較した。表 3 に示すように総コレステロール、LDL-C 値ともに今回検討対象となった滋賀県草津市の男性の方が、平成 21 年度国民健康栄養調査参加者男性より TC で 10 mg/dL 前後ほど高い傾向にあり、今回の結果はその点を考慮して解釈する必要がある。

一方、今回認められた LDL-C と non-HDL-C との強い線形の関係は LDL-C を直接法で測定した米国の先行研究¹とほぼ同様な結果であった。また Friedewald 式の信頼性が低下するとされる TG \geq 400mg/dL を呈した対象者は全体の 1.4%ほどであった。この値は集団の肥満度などの影響をうけると考えられる。

さて、non-HDL-C と LDL-C との差に関しては、今回の検討結果からは 20mg/dL とすることにより LDL-C 20mg/dL 刻みのカテゴリと一致する割合が最も大きかった。この点に関しては他のコホートの結果や評価方法の検討なども踏まえて来年度の検討

事項と考える。

今回の我々の検討は男性のみの結果であるため、女性のデータの（他コホート研究などから）提供が望まれる。

来年度の検討事項

最後に、来年度の検討予定の事項を述べておきたい。①SESSA の特徴を生かした冠動脈石灰化などの潜在性動脈硬化と non-HDL-C との関連の検討、②NIPPON DATA90 の 20 年追跡データを用いた non-HDL-C と循環器疾患のリスクとの関連の検討、の 2 点を中心に行う予定である。

①：冠動脈硬化石灰化は、定量的な冠動脈における潜在性動脈硬化進展度の指標として欧米では確立しており、臨床的にも用いられている。しかし、一般住民を対象に冠動脈石灰化を測定した観察研究は我が国ではほとんどない。⁷ 疾患発病以前の（＝潜在性動脈硬化）段階からの non-HDL-C の意義を探る上で重要であると考えている（予備的解析結果は第 45 回日本動脈硬化学会[平成 25 年 7 月]にて発表した）。②：NIPPON DATA は日本全国からの抽出集団を長期に追跡している我が国を代表するコホート研究の一つである。前向きコホートによる non-HDL-C と循環器疾患リスクの検討は我が国ではまだ多くない現状を考えると、本データからの検討が期待される。

E. 結論

滋賀県草津市一般住民の無作為抽出集団男性 925 人（40 歳～79 歳、脂質治療薬を使用していない者に限定）の空腹時採血データを用いて、LDL-C および Non-HDL-C の分布を検討した。両者には強い線形の関係が認め

た。LDL-C と Non-HDL-C との値の差は平均 24mg/dL であったが、LDL-C を① 120mg/dL 未満、②120 から 140 未満、③140 から 160 未満、④160 以上とカテゴリ化した場合には、その差を 20mg/dL においた場合に対応するカテゴリに一致するものの割合が最も多かった。来年度以降は、潜在性動脈硬化および臨床的疾患のリスクとの関連を検討していく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1 . Lipoprotein Particle Profiles by Nuclear Magnetic Resonance, Standard Lipids and Coronary Artery Calcification in a Japanese General Population: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)

2 . Relationship of High-density Lipoprotein Cholesterol and Particle Concentrations with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Japanese Men

上記 2 演題とも、第45回日本動脈硬化学会にて発表[平成25年7月18-19日、於：新宿]

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

1. 日本動脈硬化学会, ed. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版: 一般社団法人動脈硬化学会; 2012.
2. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 411:1774-80,2010.
3. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 62:732-9, 2013.
4. Kadota A, Miura K, Okamura T, Fujiyoshi A, et al. Carotid intima-media thickness and plaque in apparently healthy Japanese individuals with an estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb* 20:755-66,2013.
5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
6. 国立健康・栄養研究所. 国民健康・栄養の現状—平成21年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より—. In: 第一出版株式会社; 93-6, 2012.
7. Sekikawa A, Curb JD, Edmundowicz D, Okamura T, et al. Coronary artery calcification by computed tomography in epidemiologic research and cardiovascular disease prevention. *J Epidemiol* 22: 188-98,2012.

表 1. 対象者特性 (滋賀県草津市在住男性、調査 2006-2008 年)

	全体	
	925 (人)	
年齢, 歳	63.5	9.9
中性脂肪 \geq 400 mg/dL, %	1.4	
LDL-C (Friedewald), mg/dL	126	32.3
non-HDL-C, mg/dL	150	35.6
[non-HDL-C] - [LDL-C] (mg/dL)	24	12.2
総コレステロール, mg/dL	209	34.5
中性脂肪*(mg/dL)	100	(74, 145)

対象者は SESSA コホートのうち脂質異常治療薬を服用していない男性

*中性脂肪の値はメジアン (25, 75 パーセンタイル) で示した。

表 2. 10 歳刻み年齢階級ごとの特性

	40-49歳		50-59歳		60-69歳		70-79歳	
	115 (人)		177 (人)		369 (人)		264 (人)	
年齢, 歳	44.6	2.9	56.2	2.6	64.8	2.7	74.7	2.7
TG \geq 400 mg/dL, %	0.9		1.7		2.4		0.0	
LDL-C (Friedewald), mg/dL	128	32.0	124	30.5	128	34.6	122	30.1
non-HDL-C, mg/dL	153	36.3	149	33.9	153	37.7	144	32.7
[non-HDL-C] - [LDL-C] (mg/dL)	25	13.8	25	13.0	24	12.6	21	9.9
総コレステロール, mg/dL	215	33.9	207	31.1	213	36.8	201	32.4
TG*(mg/dL)	107	(75, 155)	105	(75, 159)	101	(75, 145)	96	(73, 130)

*TG: 中性脂肪。最下段の値はメジアン (25, 75 パーセンタイル) で示した。

表 3. 平成 21 年度国民栄養調査に参加した男性の年齢階級ごとの脂質値

	40-49歳	50-59歳	60-69歳
LDL-C (Friedewald), mg/dL	119	117	116
non-HDL-C, mg/dL	150	148	147
総コレステロール, mg/dL	206	206	202
脂質治療薬服用者は除いてある。			
70歳以上は全て一つのカテゴリーとしてあり、引用せず。			

図1. LDL-C (Friedewald 式からの推定値) と non-HDL-C との相関 (N=925)

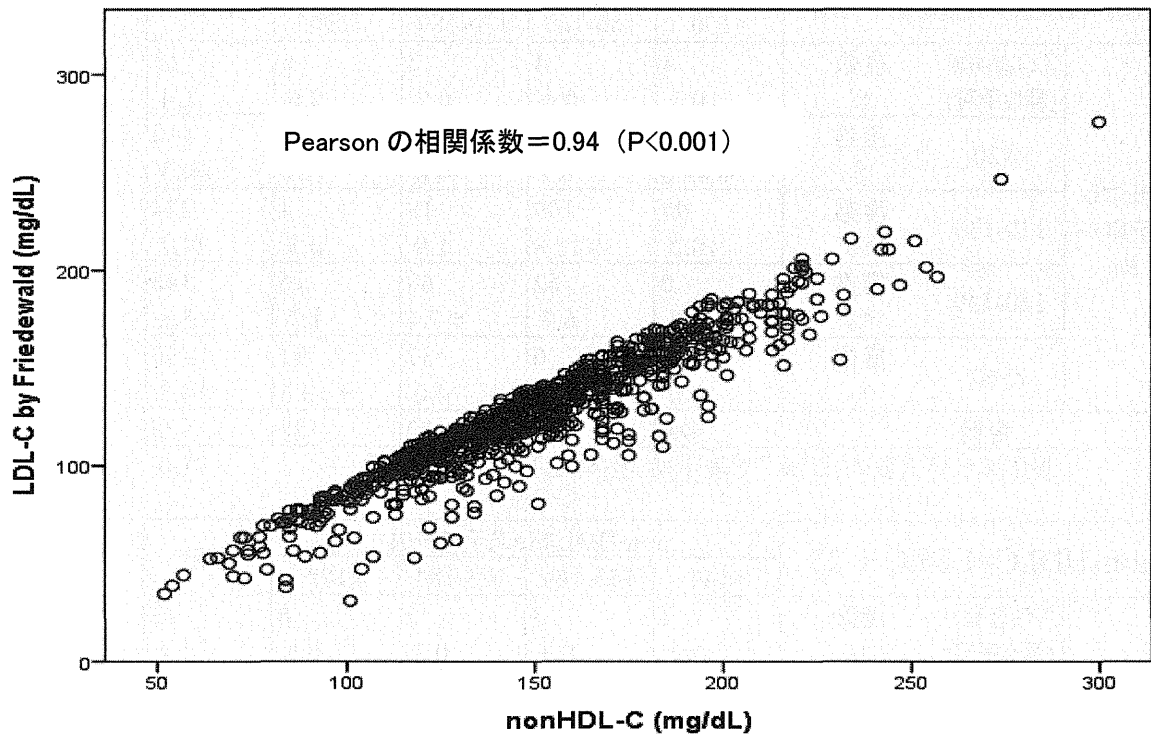


図2 non-HDL-CとLDL-Cとの差を30、25、20mg/dLとした場合の一致度

non-HDLC=LDLC + 30			non-HDLコレステロール				合計	
			<150	150-169	170-189	≥190		
LDLコレステロール	TG≥400 (算出不可)	度数 %	1 0.1	4 0.4	2 0.2	6 0.6	13 1.4	
	<120	度数 %	385 *41.6	18 1.9	7 0.8	0 0.0	410 44.3	
	120-139	度数 %	94 10.2	109 *11.8	18 1.9	3 0.3	224 24.2	
	140-159	度数 %	0 0.0	62 6.7	68 *7.4	16 1.7	146 15.8	
	≥160	度数 %	0 0.0	0 0.0	37 4.0	95 *10.3	132 14.3	
	合計			480	193	132	120	925

対応カテゴリ(表内に"*"で表示)が全体に占める割合(%) → 71.0

non-HDLC=LDLC + 25			non-HDLコレステロール				合計	
			<145	145-164	165-184	≥185		
LDLコレステロール	TG≥400 (算出不可)	度数 %	1 0.1	3 0.3	3 0.3	6 0.6	13 1.4	
	<120	度数 %	369 *39.9	29 3.1	12 1.3	0 0.0	410 44.3	
	120-139	度数 %	56 6.1	135 *14.6	29 3.1	4 0.4	224 24.2	
	140-159	度数 %	0 0.0	36 3.9	83 *9.0	27 2.9	146 15.8	
	≥160	度数 %	0 0.0	0 0.0	20 2.2	112 *12.1	132 14.3	
	合計			426	203	147	149	925

対応カテゴリ(表内に"*"で表示)が全体に占める割合(%) → 75.6

non-HDLC=LDLC + 20			non-HDLコレステロール				合計	
			<140	140-159	160-179	≥180		
LDLコレステロール	TG≥400 (算出不可)	度数 %	1 0.1	3 0.3	2 0.2	7 0.8	13 1.4	
	<120	度数 %	344 *37.2	52 5.6	12 1.3	2 0.2	410 44.3	
	120-139	度数 %	27 2.9	147 *15.9	44 4.8	6 0.6	224 24.2	
	140-159	度数 %	0 0.0	10 1.1	92 *9.9	44 4.8	146 15.8	
	≥160	度数 %	0 0.0	0 0.0	7 0.8	125 *13.5	132 14.3	
	合計			372	212	157	184	925

対応カテゴリ(表内に"*"で表示)が全体に占める割合(%) → 76.5

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）

分担研究報告書

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

研究分担者 三井田 孝 順天堂大学大学院 臨床病態検査医学 教授

研究要旨

本年度は、LDL-C や non HDL-C を計算するために必要な HDL-C が直接法で正しく測定されているのかという点について、健常群 48 例、患者群 119 例（計 167 例）について検討した。4℃以下で保存した新鮮血清を使用し、CDC の基準法と我が国で市販されている 12 社の HDL-C 直接法を用いて、24 時間以内に HDL-C 測定した。その結果、一回測定の結果で、米国コレステロール教育プログラム（NCEP）の Total Error の基準を満たした試薬は、健常群で 9 社、患者群では 6 社だった。散布図や%バイアスプロットの結果を総合すると、12 社のうち明らかに 3 社の試薬は他の試薬と比較して正確性が劣っていた。

LDL-C 直接法の正確性の検討を行うための予備試験を行った。倫理委員会の承認を得られた参加施設から検体収集を開始する予定である。

A. 研究目的

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」では、LDL-C 直接法の正確性に問題が指摘されていることを受けて、原則として LDL-C を計算式で求めることと、トリグリセライド (TG) が 400mg/dL 以上か食後の採血の場合は non HDL-C で脂質異常症を管理することを勧告している。いずれの場合も、その計算に HDL-C の値が必要である。現在、ほとんどの施設において、HDL-C は直接法で測定されている。しかし、HDL-C の試薬は原理の異なるものが複数販売されており、その正確性は十分検証されていない。今年度は、(1) 新鮮血清を用いて、HDL-C 直接法で測定した HDL-C 値が米国疾病管理予防センター (CDC) の基準法 (RMP

法) で測定した値と一致するのか、また (2) 来年度以降の LDL-C と HDL-C 直接法の正確性の検討を行う体制を構築することを目的とした。

B. 研究方法

a) 検討 1 : HDL-C 直接法 (12 社) の正確性の検討

健常人 48 例、疾患群 119 例から、食後の絶食時間に関わらず静脈血を採取した。血清を分離後、4℃以下に保って 24 時間以内に 12 社の HDL-C 直接法 (表 1) と RMP 法で HDL-C を測定した。RMP 法は、血清を 18℃、105,000×g、18.5 時間遠心し、比重 1.006 より軽い分画をチューブスライサーで除き、下層にヘパリン・マンガンを添加してアポ

表 1 : 検討 1 で使用した 12 社の HDL-C 直接法と分析機

会 社	試 薬 名	分 析 機
デンカ生研	A: HDL-EX "SEIKEN"	Hitachi 7170
和光	B: L-Type HDL-C M (2)	Hitachi 7170
シスメックス	C: HDL-C Reagent KL	Hitachi 7170
セロテック	D: [Serotec] HDL-L	Hitachi 7170
フレイヤ	E: Measure L HDL	Hitachi 7170
協和メデックス	F: MetaboLead HDL-C	Hitachi 7170
東洋紡	G: DIACOLOR ・ HDL	Hitachi 7170
シノテスト	H: Quick Auto Neo HDL-C	Hitachi 7170
積水メディカル	I: Cholestest N HDL	Hitachi 7170
オーソー	J: Vitros Chemistry Products dHDL Reagent	Vitros 5,1 FS
シーメンス	K: AHDL Flex reagent cartridge	Dimension RxL Max clinical chemistry system
ベックマン・ コルター	L: HDL Cholesterol Reagent	UniCel DxC 600 System

B 含有リポ蛋白を除いた。1,500×g, 30 分間遠心して上清を得て、そのコレステロール濃度を Abell-Kendall 法で定量した。HDL-C 直接法による HDL-C の測定は、汎用機で使用可能な 8 社の試薬は Hitachi 7170 を用いて、それぞれの専用機でしか使用できない 4 社の試薬はそれぞれの分析機を用いて行った。

b) 検討 2 : LDL-C と HDL-C 直接法の追加検討のための体制作り

来年度以降に行う LDL-C および HDL-C 直接法の正確性の検討は、現在我が国で使用されている試薬の約 9 割を占める 4 社（デンカ生研、和光、協和メデックス、積水メディカル）の試薬を対象とすることとした。先行研究のデータと合わせて解析ができるように、先行研究と同じ自動分析機

(Hitachi 7170) で測定が可能な京都府立医大に協力を依頼した。プール血清を作成し、日差再現性、同時再現性、濃縮試験、

クロスコンタミネーション試験を実施した。(倫理面への配慮)

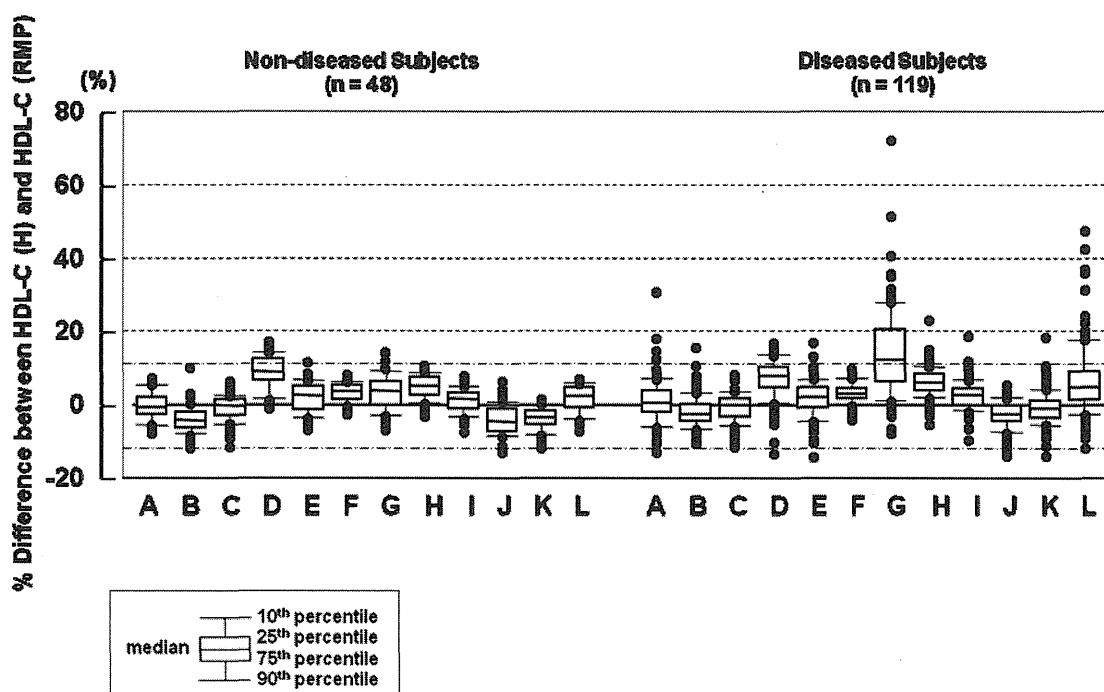
本検討は、Helsinki 宣言 (2013 年改訂) に基づいて行った。健常群・患者群とも、個人情報を含むデータは連結不可能な匿名化を行い、解析に用いた。また、本研究のプロトコールは、大阪大学・国立循環器病研究センターの倫理委員会で承認を得た。順天堂大学では、現在両施設の承認書類を添付し、倫理委員会へ迅速審査の申請を行っている。

C. 研究結果

a) 検討 1

健常群では、試薬 D を除き HDL-C 直接法試薬で測定した HDL-C [HDL-C(H)] と RMP で測定した HDL-C [HDL-C (RMP)] の差 (%バイアス) は、ほとんどのサンプルで NCEP の基準の 13% 以内であった (図 1)。一方、疾患群では、特に試薬 G と試薬 L におい

図1: HDL-C (H)とHDL-C (RMP)の差 (%) のBoxおよびWisker Plots



て、%バイアスが20%を越える検体が多かった。散布図と%バイアスプロットでは、特に疾患群でにおいて試薬Gと試薬Lの性能が不良であった(図2)。一回測定における Total Error は、試薬D、試薬G、試薬

Lを除いて90%以上のサンプルでNCEPの基準を満たしていた(表2)。満足すべき性能を持ったこれらの試薬では、食後検体や高TG血症の有無は、HDL-C (H)とHDL-C (RMP)の乖離には影響しなかった。

表2: 一回測定におけるNCEPの基準を満たす検体の割合

Group	Reagent											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Non-diseased subjects (n = 48)	100.0	97.9	97.9	62.5	97.9	100.0	100.0	100.0	100.0	89.6	95.8	91.6
Diseased subjects (n = 119)	93.2	99.1	97.4	75.6	96.6	100.0	43.7	92.4	97.5	94.1	97.4	68.1

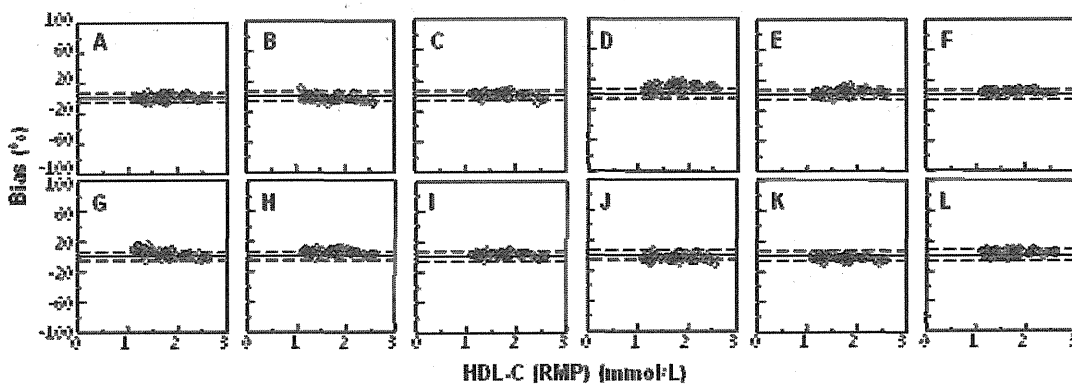
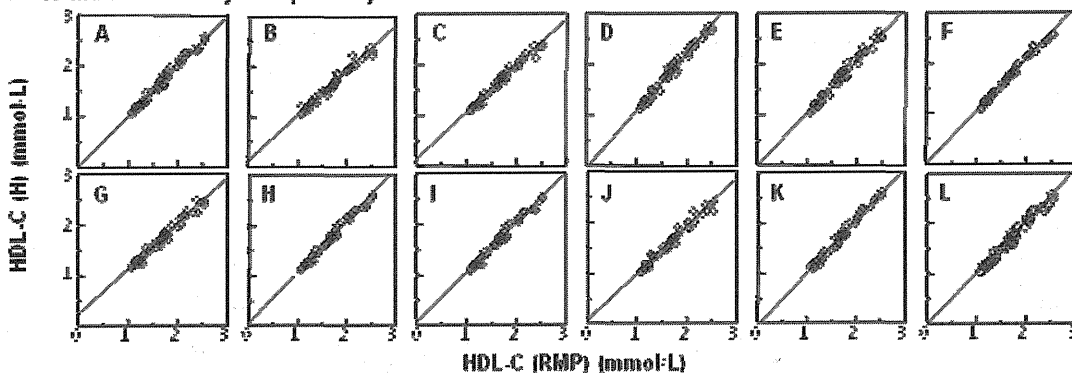
b) 検討2

自家製プール血清の日差再現性と同時再現性を検討したところ、4社の試薬ともCV

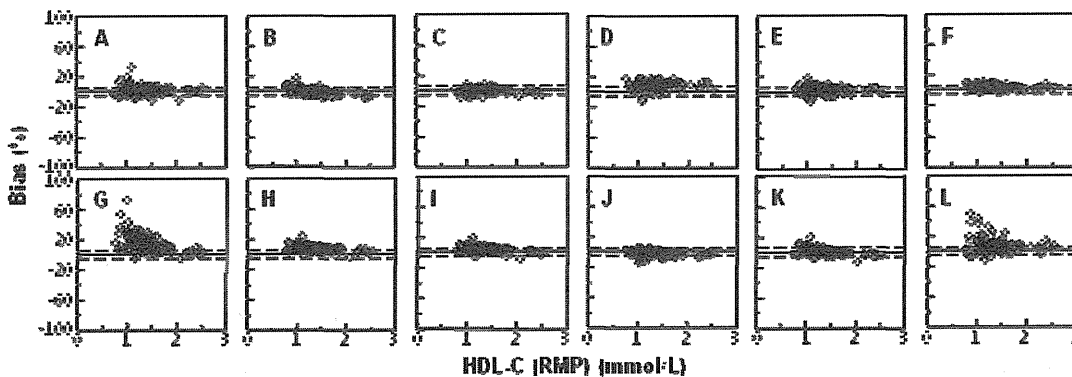
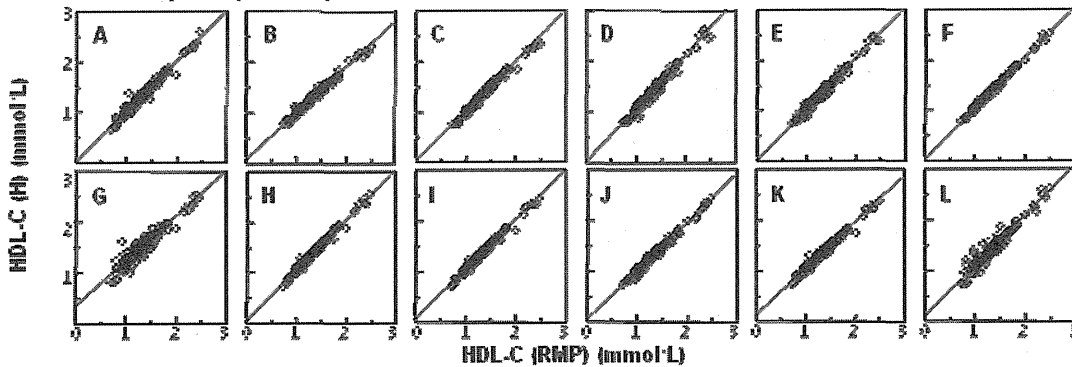
値が3%未満という目標値を達成した。次に、3重測定の間検体が濃縮されないか確認試験を行った。全項目を測定する時間

図2：HDL-C (H)とHDL-C (RPM)の散布図と%バイアスプロット

Non-diseased subjects (n = 48)



Diseased subjects (n = 119)



内に、明らかな値の変動はなかった。一方、クロスコンタミネーション試験では、酸性の洗浄液を使用した場合に試薬のキャリーオーバーが原因と思われるバラつきが発生した。そのため、洗浄液を酸性からアルカリ性のものに変更し、再度クロスコンタミネーション試験を行うことになった。

D. 考察

HDL-C は、心血管イベントの確立した負の危険因子であり、さらに計算で求める LDL-C や non HDL-C の正確さにも影響する重要な検査である。今回の検討で、一部の試薬は性能が明らかに劣っており、臨床で使用するのに不適切であることがわかった。他の試薬については、HDL-C (RPM) と良好な相関が認められたが、回帰曲線の傾きにバラつきが認められ、今後の標準化の課題と考えられた。

一方、LDL-C 直接法については、先行研究で性能不良とされた試薬のうち、販売中止 (1 社)、試薬の改良 (1 社)、誤った値付けの修正 (1 社) が行われた。さらに別の会社は自社開発の試薬販売をやめ、性能の良かった他社の試薬を導入することが決まっている。このように LDL-C 直接法の標準化に向けて、少しずつ前進している。本研究で予定されている LDL-C 直接法の追加検討では、試薬販売の約 9 割を占める 4 社の LDL-C 試薬 (うち 1 社は先行研究後に改良された試薬を使用) を対象として行う。予備検討が終了して平成 26 年 2 月に参加施設の倫理委員会の承認が得られたため、2 月 18 日よりサンプルの採取を開始した。

E. 結論

HDL-C 直接法の試薬は、12 社中 3 社の試薬で性能が不良であったが、他の 9 社の試薬はほぼ満足できる正確性を示した。食事摂取や TG の値による影響も、ほぼないと考えられた。また、次年度に行う追加検討の予備試験では、試薬間の干渉が酸性洗浄液では防止できず、アルカリ性洗浄液を使用することで再検討を行うことになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jin L, Tabe Y, Lu H, Borthakur G, Miida T, Kantarjian H, Andreeff M, Konopleva M. Mechanisms of apoptosis induction by simultaneous inhibition of PI3K and FLT3-ITD in AML cells in the hypoxic bone marrow microenvironment. *Cancer Lett*, 329(1), 45-58, 2013.
- 2) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RHJ, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano K, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I. Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis*, 36(1), 75-81, 2013.
- 3) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Yoshino M, Sanayama Y,

- Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Takuwa M, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Sakamoto O, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ito T, Ohtake A, Yamato S, Miida T. Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta*, 416, 54-59, 2013.
- 4) Nagasaka H, Miida T, Yorifuji T, Hirano K, Inui A, Fujisawa T, Okajima H, Hayashi H, Inomata Y. Metabolic improvements in intrahepatic porto-systemic venous shunt presenting various metabolic abnormalities by 4-phenylacetate. *Clin Chim Acta*, 419, 52-56, 2013.
- 5) Ueno T, Hirayama S, Ito M, Nishioka E, Fukushima Y, Satoh T, Idei M, Horiuchi Y, Shoji H, Ohmura H, Shimizu T, Miida T. Albumin concentration determined by the modified bromocresol purple method is superior to that by the bromocresol green method for assessing nutritional status in malnourished patients with inflammation. *Ann Clin Biochem*, 50(6), 576-584, 2013.
- 6) Zhanga M, Ito T, Li S, Misawa S, Kondo S, Miida T, Ohsaka A, Hiramatsu K. Analysis of Staphylococcal Cassette Chromosomemec in BD GeneOhm™ MRSA Assay negative strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(6), 2890-2891, 2013.
- 7) Hirayama S, Nakagawa S, Soda S, Kamimura Y, Nishioka E, Ueno T, Fukushima Y, Higuchi K, Inoue M, Seino U, Ohmura H, Yamato S, Miida T. Ezetimibe decreases serum oxidized cholesterol without impairing bile acid synthesis in Japanese hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 230(1), 48-51, 2013.
- 8) Tabe Y, Shi YX, Zeng Z, Jin L, Shikami M, Hatanaka Y, Miida T, Hsu FJ, Andreeff M, Konopleva M. TGF- β -neutralizing antibody 1D11 enhances cytarabine-induced apoptosis in AML cells in the bone marrow microenvironment. *PLoS ONE*, 8(6), e62785. 2013.
- 9) Jin L, Tabe Y, Kojima K, Shikami M, Benito J, Ruvolo V, Wang RY, McQueen T, Ciurea SO, Miida T, Andreeff M, Konopleva M. PI3K inhibitor GDC-0941 enhances apoptotic effects of BH-3 mimetic ABT-737 in AML cells in the hypoxic bone marrow microenvironment. *J Mol Med (Berl)*, 91(12), 1383-1397, 2013.
- 10) Maenou I, Tabe Y, Bengtsson HI, Ishii K, Miyake K, Horiuchi Y, Idei M, Horii T, Satoh N, Miida T, Ohsaka A. Performance evaluation of the automated morphological analysis of erythrocytes by CellaVision DM96. *Clin Lab*, 59(11+12), 1413-1417, 2013.
- 11) Miida T, et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh

- samples from healthy and diseased subjects. Atherosclerosis 233:253-259, 2014
- 12) 三井田孝. LDL-コレステロールの測定法. —直接法と Friedewald 式— 医学のあゆみ, 244(8), 693-695, 2013.
- 13) 平山 哲、三井田孝. 脂質異常症と遺伝的素因. 臨床病理, 61(2), 159-166, 2013.
- 14) 三井田孝. LDL-C 直接法の性能評価と標準化の動向. 臨床化学, 42(3), 271-272, 2013.
- 15) 三井田孝. BNP の検査手技について. Medical Technology, 41(7), 803, 2013.
- 16) 三井田孝、平山 哲. 脂質測定法の標準化. 臨床検査, 57(8), 845-851, 2013.
- 17) 三井田孝、平山 哲. コレステロールの異常と病態生理. 臨床検査, 57(11), 1506-1511, 2013.
- 18) 岡部恵見子、竹本 稔、中川沙織、内田大学、大和 進、平山 哲、三井田孝、小林一貴、横手幸太郎. 著明なアキレス腱肥厚を契機に発見された脳髄黄色腫の 1 例. Progress in Medicine, 33(7), 1659-1666, 2013.
- 19) 飯原弘二、西村邦宏、嘉田晃子、中川原譲二、小笠原邦昭、小野純一、塩川芳昭、有賀徹、宮地茂、豊田一則、松田晋哉、永田泉、石川ベンジャミン光一、鈴木明文、森久恵、片岡大治、中村文明, Group J-AS. 【虚血性疾患の課題と展望】脳卒中急性期治療の課題 包括的脳卒中センターの整備に向けて. 脳神経外科ジャーナル, 22(9), 678-687, 2013.
- 20) 三井田孝. Q4 LDL-C の測定法に計算式と直接法がありますがどう使い分ければよいでしょうか？違いと使い方を教えてください. (『動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013 年版』, 第 1 版, 日本動脈硬化学会編, 東京, 杏林舎), p111, 2013.
- 21) 三井田孝、西村邦宏. LDL コレステロール直接法の現在の課題. (『脂質異常症-基礎・臨床研究の最新知見-』, 東京, 日本臨床社), 日本臨床, 71(Suppl 3), p439-443, 2013.
- 22) 平山 哲、三井田孝. LDL コレステロール、HDL コレステロール、non HDL コレステロール. (『脂質異常症-基礎・臨床研究の最新知見-』, 東京, 日本臨床社), 日本臨床, 71(Suppl 3), p400-404, 2013.
- 23) 三井田孝、平山 哲. LDL-C 直接法と β -quantification 法. (『動脈硬化のすべて』, 東京, 医歯薬出版), 医学のあゆみ, 245(13), p1146-1147, 2013.
- 24) 三井田孝、平山 哲. F. 脂質の輸送と蓄積. (『人体の構造と機能及び疾病の成り立ち』, 改訂第 2 版, 香川靖雄、近藤和雄、石田 均、門脇 孝編, 東京, 南江堂), p163-165, 2013
- 25) 平山 哲、三井田孝. G. コレステロールの合成・輸送・蓄積. (『人体の構造と機能及び疾病の成り立ち』, 改訂第 2 版, 香川靖雄、近藤和雄、石田 均、門脇 孝編, 東京, 南江堂), p165-169, 2013

- 26) 三井田孝. 酸化 LDL の測定とその意義. (『冠動脈疾患のパーフェクトマネジメント』, 伊藤 宏編, 東京, 南江堂), 89-91, 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

- 1) 三井田孝. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2012 年版) と脂質検査. 第 62 回日本医学検査学会, 高松市
- 2) 三井田孝. 脂質検査のトピックスー LDL-C 直接法を中心に-. 第 54 回人間ドック学術大会, 徳島市
- 3) 三井田孝. 脂質検査の標準化と問題点—LDL-C 直接法を中心に—. 第 31 回日本臨床化学会甲信越支部総会, 八ヶ岳高原
- 4) 三井田孝. リポ蛋白定量の歩みと解決すべき問題点. 第 45 回日本動脈硬化学会総会, 東京
- 5) 出居真由美、田部陽子、濱田千江子、井尾浩章、富野康日己、三井田孝. 血液像自動分析装置を用いた腹膜透析排液中の中皮細胞検出と腹膜機能予測. 第 56 回日本腎臓病学会学術総会, 2013, 東京
- 6) 平山 哲、上野 剛、昆 美香、三宅一徳、三井田孝. LDL-C 直接測定法における新鮮プール血清の保存安定性の検討. 第 53 回日本臨床化学会年次学術集会, 2013, 徳島市
- 7) 中川沙織、平山 哲、木村晋也、三井田孝、大和 進. 血中イソプレノイドの LC-MS/MS 高感度定量. 第 53 回日

本臨床化学会年次学術集会, 2013, 徳島市

- 8) 上野 剛、平山 哲、西岡笑子、松川岳久、昆 美香、小野塚麻里、牧野真太郎、北村文彦、竹田 省、横山和仁、三井田孝. 妊娠時の貧血の経時的変化に及ぼす血清鉄および亜鉛の影響. 第 53 回日本臨床化学会年次学術集会, 2013, 徳島市
- 9) 東海林宏道、村野弥生、松永展明、森真理、池野 充、吉川尚美、菅沼広樹、久田 研、清水俊明、上野 剛、平山哲、三井田孝. 早産時における出生時の脂質、アポリポ蛋白代謝と微量元素との関連. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 2013, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし