

総括研究報告書

研究代表者 寺本民生 帝京大学医学部臨床研究医学講座 特任教授

研究要旨

本研究は、(1)わが国におけるnon HDL-Cの冠動脈疾患(CAD)リスクとしての意義をLDL-Cとの比較という観点から疫学手法で検証、(2)どのような条件(患者背景・脂質レベル・採血時間など)で測定した場合にLDL-C直接法が信頼できるのか、(3)脂質異常症のタイプや採血条件により直接法で測定したLDL-Cとnon HDL-Cの関係が異なるのか、という3点を明らかにすることを目的とした。この目的完遂のため、疫学グループとLDL-C測定グループに分けて検討した。1. 疫学グループは、初年度は、non HDL-CのCAD予測因子としての意義を検討するため、網羅的に文献検索を行い、国内外の1085件の論文から、必要と思われる文献を検討し、95件の論文について詳細に検討した。non HDL-CがLDL-Cの代わりになるかどうかを、尤度比検定等を使って直接比較した文献は総計10本あり、そのうち7本がnon HDL-Cの方が、CAD予測能が高い、2本がLDL-Cとほぼ同等、1本のみがLDL-Cの方が最適モデルという結果であった。2. LDL-C測定グループは、初年度は、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。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、検討した。その結果、米国のガイドラインであるNCEPの定義した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。また、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。

以上より、HDL-Cの直接測定法の精度については確認されたのでnon HDL-CはTC-HDL-C(直接法)で求めることができることが確認された。また、CAD予測因子として検討された国内外の疫学研究では、non HDL-CはLDL-Cに勝るとも劣らないことが明らかになった。来年度は、条件別にnon HDL-CのCAD予測能を検討し、LDL-Cとの比較をする。また、LDL-Cの直接測定法についても条件別に有用性を検討する。

A . 研究目的

冠動脈疾患 (CAD) の危険因子として LDL-C が優れ、LDL-C 低下療法が有意に有効であることが多くのメタアナリシス^{1, 2)}からあきらかになり、米国、ヨーロッパ、わが国の診療ガイドラインでは診断基準・管理目標値として LDL-C を用いることを推奨してきた。従来 LDL-C は総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)、HDL-C から求める Friedewald の式 (F 式) を用いることとしてきたが、わが国を中心とした試薬メーカーから LDL-C の直接測定法が開発され、わが国では広く用いられてきた。そのような状況を鑑み、2007 年に刊行された我が国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン³⁾では、LDL-C 直接測定法を容認し、2008 年より開始された特定健診でも LDL-C の直接測定法を用いることが推奨された。しかし、その後、米国を中心に LDL-C の直接測定法の測定精度について検討がなされ、論文としても発表された⁴⁾。本邦で行われた研究でも一部の試薬キットにおいて、精度が劣るものが検出され、特に TG の値が異常を示すケースでの精度が十分でないことが判明し、Atherosclerosis 誌にその論文が発表された⁵⁾。一方、欧米のガイドラインでも、わが国の 2012 年版のガイドラインでも TC-HDL-C で表現する non HDL-C の有用性が示されている。そこで、本研究では、(1)わが国における non-HDL-C の冠動脈疾患 (CAD) リスクとしての意義を LDL-C との比較という観点から疫学手法で検証、(2)どのような条件(患者背景・脂質レベル・採血時間など)で測定した場合に LDL-C 直接法が信頼できるのか、(3)高脂血症のタイプや採血条件により直接法で測定した LDL-C と non-HDL-C の関

係が異なるのか、という 3 点を明らかにすることを目的とした。本年度は、疫学研究グループでは、国内外で既に報告されている疫学研究の中から non HDL-C と、比較できる LDL-C のあるものを選定し、メタアナリシスなどの手法を用いて、CAD 発症の予測因子としていずれが優れるのか検討する。また、non HDL-C と現在臨床・健診などの現場で広く用いられている直接法による LDL-C の有用性を比較する際に、背景の異なる集団での比較をすることが重要である。また、本研究班の目的が健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、LDL-C 測定グループでは、non HDL-C の値を求める際に必須の TC と HDL-C の測定精度管理について検討することとした。TC の測定精度については、現行の酵素法で世界的にも確認されていることから、HDL-C の測定精度の確認を行うこととした。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

1.疫学的検討 : non HDL-C と CAD に関する文献レビューを下記条件に合致する論文を選定し、検討を加えた。1) non HDL-C のリスクまたは治療効果を臨床イベント(動脈硬化性疾患の発症や内皮機能の改善等)で判定している論文。2) スタチンの普及を念頭に置いて現状に近い状況で検証するため、1990 年以降の文献に限定。3) 原著またはメタアナリシス論文とする。4) 研究デザインは前向きコホート研究、nested case-control 研究、無作為化比較対照試験のいずれかとする。5) 対象集団は地域住民、職域、患者集団(脂質異常症、糖尿病など)を問わない。6) 研究が実施された国・地域は問わない。以上の条件設定の上、条件に合致した論文として 1085 件がヒットし、この中に『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012』にて non HDL-C 関連で引用した文献が全て含まれていることを確認した。

このような文献リストを各研究分担者に送付し、各グループで分担して一次選定を行った。この段階ではタイトルと抄録から論文本文を読む必要があるものを選定。一次選定、二次選定まで行い、最終論文を固定した。

2.疫学研究 : 現在進行中の住民健診として 1) 吹田研究⁶⁾、2) CIRCS 研究⁷⁾、3) 神戸研究、4) 鶴岡メタボロームコホート研究、5) SESSA 研究⁸⁾、について、とくに non LDL-C と LDL-C の関係を明らかにすることを目的に中間解析を行った。なお吹田研究については、CKD と CHD の関連について現状報告をすることとした。

1) 吹田研究

吹田研究は、1989 年より 12200 人の吹田市民をランダム抽出し同意を得た 30 才から 79 才の参加者 6485 人を 1989 年から

1994 年にかけてベースライン調査を行い、その後フラミンガム研究と同じく 2 年ごとの追跡調査を行っている。今回は追跡を行った 5,866 人の参加者(男性 2,788、女性 3,078)の追跡データをもとに検討した。

TC、HDL-C、TG、空腹時血糖、血圧、喫煙歴、クレアチニン(Cre)を用いた。CKD stage は次のように分類した。Stage 3 CKD (eGFR 30-60 ml/min/1.73m²)、Stage 4/5 は (eGFR <30ml/min/1.73m²)とした。これに加えて、F 式による LDL-C をもとに、コックス比例ハザードモデルを作成し、10 年間の CVD 発症リスクを計算した。

2) CIRCS 研究

a) non-HDL-C と LDL-C の CAD 発症ハザード比の比較

既に公表された 2 論文をもとに、LDL-C と non HDL-C のそれぞれの 20mg/dL 刻み区分ごとの CAD 発症ハザード比(HR)を比較した。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 CAD 155 例をケースとして解析を行った。CAD 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。LDL-C 値は F 式により算出した。non HDL-C は、TC と HDL-C の差として算出した。脂質値に対応する 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。

b) LDL-C と non HDLC 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。

以下の3つの住民健診は、LDL-C と non HDL-C との関係を見るために中間解析をした。

3) 神戸研究

本解析の対象者は、2010-2011年度のベースライン調査に参加した神戸市在住の1,134名で、がん・循環器疾患の既往歴がなく、自覚的に健康な集団である。このうち、40歳未満及び75歳以上の者を除いた1,125名(男性346名、女性779名)を解析対象とした。

4) 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県鶴岡市の2012年度の市医師会の人間ドック健診受診者でベースライン調査に参加した4,277名のうち40歳未満及び75歳以上の3,496名(男性1,672名、女性1,824名)を解析対象とした。

5) SESSA研究

滋賀動脈硬化研究(Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis :SESSA)の参加者男性が本研究の対象である。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。

上記3,4,5)の住民健診において、男女別に各年代の、LDL-C、HDL-C、non-HDL-C、non HDL-CとLDL-Cの差については平均値±標準偏差を、TGは中央値を示した。

3. 血中脂質測定・評価

1) 検討1: HDL-C直接法(12社)の正確性の検討

健康人48例、疾患群119例から、食後の絶

食時間に関わらず採血し、血清を分離後、4以下に保って24時間以内に12社のHDL-C直接法とRMP法でHDL-Cを測定した。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。

2) 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)

CIRCS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。**SESSA研究**は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。**神戸研究**は先端医療センターの倫理委員会、**鶴岡メタボロームコホート研究**は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た後、対象者には口頭と文書で説明し書面による同意

を得た。

LDL-C測定精度研究は、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. 結果

1. 疫学的検討 :

文献選定の結果、最終的には95件の文献について、レビューシートを作成した。95件の内、non HDL-C, LDL-Cのイベント発症予測能について、尤度比検定等を使って直接比較した文献は10件あり、そのうち7本がnon HDL-Cの方がLDL-Cよりもイベント予測能が高い、2本は両者がほぼ同等、1本のみがLDL-Cの方が勝っているという結果であった。

non HDL-Cが勝っていると結論付けた7件の文献でのLDL-C測定法はF式によるものが3件(うち1件はTG:400mg/dl以上の場合には超遠心法で測定)、直接法によるものが2件、超遠心法によるものが1件、メタアナリシスのために測定法が混在しているものが1件である一方、LDL-Cと診断能が同等もしくは劣ると結論付けていた3件ではFriedewald式にてLDL-C値が推定されていた。

LDL-Cと診断能が同等もしくは劣るとした文献では、心筋梗塞と脳卒中の発症、冠動脈疾患の発症、心血管疾患の発症がそれぞれ1件ずつであった。

上述した直接比較文献に加えて、推定されたハザード比の大きさなどによって non HDL-C と LDL-C の比較を論じている文献は多数あり、non HDL-Cの方がLDL-Cとよりも若干優れている、もしくは同等と結論付けている文献がほとんどであった。

2. 疫学的研究

1)吹田研究では臨床用に簡易に10年後の発症確率を計算できるスコアを開発した(吹田スコア)。LDL-Cを用いた吹田スコアのC-statistics(生存解析におけるAUCに相当)は0.831であった。これはTCを用いたスコアと同様の結果であった。

CKDを用いた場合と用いない場合のC-statisticsは前者が若干高く、(0.835 vs.0.833)。NRIでは約40%精度が向上していた。また、吹田研究とフラミンガム研究の絶対リスクを比較すると、フラミンガムコホートの発症率は1000人年あたり8.94であるのに対して、吹田研究では2.81である。

2)CIRCS研究ではLDL-Cが120~139 mg/dl以上の区分でCAD発症のHRが有意に高くなった。LDL-C < 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。non HDL-CはCADの発症HRは性・年齢調整HR、多変量調整HRともに、140~159 mg/dl以上の区分で有意に高くなった。以上より、LDL-Cについては120 mg/dl前後、non HDL-Cについては140 mg/dl前後に、CAD発症リスク上昇の閾値がある可能性が示唆された。

また、男性ではnon HDL-CとLDL-C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、non HDL-C と LDL-C 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。

3)神戸研究では、non HDL-C と LDL-C の差は、男性の各年齢階級別で 19-20 mg/dl を示し、全体の平均は 20 mg/dl、女性は 13-17 mg/dl の幅があり、全体では 16 mg/dl と男性に比して低かった。

4)鶴岡メタボロームコホート研究では non HDL-C と LDL-C の差は、各年齢階級別で男性は 21-29 mg/dl、全体の平均は 24mg/dl、女性は各年齢階級別で 16-19 mg/dl の幅があり、全体の平均は 18mg/dl であった。

5)SESSA 研究では、non HDL-C と LDL-C の差は、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、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。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。

3.LDL-C 直接法の正確性とその使用適正条件の検討：

1) 検討 1

健常群では、1 試薬を除き HDL-C 直接法試薬で測定した HDL-C と RMP で測定した HDL-C の差(%バイアス)は、ほとんどのサンプルで NCEP 基準の 13%以内であった。一方、疾患群では、特に 2 試薬において、%バイアスが 20%を越える検体が多かった。一回測定における Total Error は、3 試薬を除いて 90%以上のサンプルで NCEP 基準を満たしていた。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、直接法の HDL-C と RMP で測定した HDL-C の乖離には影響しなかった⁹⁾。

2) 検討 2

LDL-C の直接測定法について、自家製ブ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

LDL 粒子が動脈硬化惹起性リポ蛋白であり、その測定値である LDL-C が臨床的な意味での危険因子であることは、多くの疫学的研究、臨床介入試験などから明確にされてきた。しかし、疫学的研究のほとんどは総コレステロール(TC)と CAD との関連を見たものであり、必ずしも LDL-C と CAD との関連を見たものは多くはない。しかし、臨床介入試験では、LDL-C と CAD 予防効果を見たものが多い。しかし、この LDL-C はすべて F 式を用いて計算されたものであった。しかし、この煩雑な計算式は 3 つの問題点があった。第一に、TG:400mg/dl 以上の高 TG 血症には用いられないこと、第二に、食後にはカイロマイクロンが出現するため、使用できないこと、第三に、Ⅱ型高脂血症のような脂質異常症では用いることができないことが明文化されている。その上、3 つの因子から計算す

るということは、誤差を生みやすいという問題点もあった。それゆえ、わが国を中心として、LDL-C を直接測定する方法が考案され、一般化されてきた。しかし、この方法も、試薬ごとに測定原理が異なり、精度管理も十分にされていない。Miller らが、複数の試薬の精度に関する検証を行い、多くの試薬が、少なくとも病的な検体では誤差が大きいことが判明した⁴⁾。この点は Miida らがわが国で行った試験でも同様で、一部の試薬を除くと精度管理が十分とはいえないという事実が明らかになった⁵⁾。

一方、F 式で求める LDL-C にはいくつかの制約があり、LDL-C の直接測定法であると精度管理が十分ではないということから、non HDL-C が注目されるにいたった。本研究の大きな目的は、non HDL-C を CAD などの動脈硬化性疾患の予測因子として使用できるか否かを検証することである。そこで、疫学的に non HDL-C と CAD の関連を見た論文をレビューしたところ、その多くは non HDL-C は LDL-C に勝るとも劣らない指標であることが明らかになった。しかし、non HDL-C は TG の値を反映することから、TG の値で層別化して non HDL-C と LDL-C の CAD 予測能を検討する必要があるものと思われる。すなわち、TG がさほど高くない場合は LDL-C が優れている可能性も否定できないからである。

一方、non HDL-C を CAD の予測因子として活用するためには、TC と HDL-C の測定精度を検討しておく必要があることから、我が国で一般的に使用されている HDL-C の直接測定法について検討を加えた。TC の精度管理については、すでに世界的に見ても十分管理されていることは周知のことであるが、

HDL-C の直接測定法については十分な検討がなされていなかった。今回の検討から 2 ないし 3 社の試薬を除けば、病的検体でも健康者の検体でも十分な精度管理がなされているものと考えられた。したがって、non HDL-C は TC-HDL-C という単純な計算で、十分担保できるものと考えられた。

LDL-C の直接測定法については、精度管理に問題のある試薬は先の検討から明確になったが、比較的精度のよい試薬でも、一部の検体においては、ばらつきが生ずることがわかっている。そこで、どのような条件であれば、LDL-C の直接測定法を用いることができるのか検討しておくことも重要である。以前の検討でも TG が高くなると LDL-C の値にばらつきが大きくなることから、特に TG の高い症例において層別化して、LDL-C の測定精度について検討することになっている。この点については、ようやく研究の倫理委員会での承認が下りたところであり、現在進行中である。

次に、non HDL-C が CAD 予測因子として使用できることになれば、その診断基準・管理目標値の設定が必要となる。この目的で、現在行われているわが国の住民健診から non LDL-C と LDL-C がともに測定されているものを集め、その関係を観察した。従来、動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、LDL-C に 30mg/dl を加えたものを基準値としてきた。これは、Shimano らが報告した¹⁰⁾わが国の IIb 型高脂血症を対象とした症例から得られた数値であったが、偶然米国の NCEP のガイドラインでも同様の数値設定がなされていた。しかし、今回の検討では、non LDL-C と LDL-C の差は、ほぼ 20mg/dl 程度であり、若干その差が少ないものと思わ

れた。これは、本研究の対象者が健常者であったのに対し、Shimano らの対象者は TG の高い症例であったためである可能性がある。non HDL-C をどのような目的で用いるかで、その基準値設定もなされるべきであると思われる。

E . 結論

1、non HDL-C の冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の予測能は LDL-C に勝るとも劣らないものと考えられた。

2、TC の測定精度はすでに世界的にも認められているが、今回の検討から直接法による HDL-C の測定精度が満足できるものであることが確認された。

3、non HDL-C を求めるには、酵素法による TC から直接測定法の HDL-C を差し引くことで求める値で、精度が十分担保できるものと考えられた。

4、健常者では、non HDL-C の基準値は LDL-C+20mg/dl が妥当であると考えられた。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1)Teramoto T,et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. J Atheroscler Thromb 20 : 517-523, 2013

2)Teramoto T,et al. Cardiovascular Disease Risk Factors Other than Dyslip

idemia. J Atheroscler Thromb 20:733-742,2013

3)Teramoto T,et al. Comprehensive risk management for the prevention of cardiovascular disease: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -- 2012. J Atheroscler Thromb 20:603-615, 2013

4)Mashimo Y, et al. Critical Promoter Region for Statin-Induced Human Endothelial Nitric Oxide Synthase(eNOS)Transcription in EA.hy926 Cell. J Atheroscler Thromb 20:321-329, 2013

5)Teramoto T,et al. Other High-Risk Conditions. J Atheroscler Thromb 20:785-789, 2013

6)Teramoto T,et al. Diagnostic criteria for dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 20:655-660, 2013

7)Teramoto T, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in Japanese patients with dyslipidemia. Atherosclerosis 230:52-60, 2013

8)Shirai K, et al. The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients-Multicenter trial. Obesity Reserch & Clinical Practice 7:e43-e54, 2013

9)Teramoto T, et al. Risk factors for primary prevention of cardiovascular disease and risk reduction by lipid control:the OMEGA study risk factor sub-anal

ysis. Clin Exp Hypertens Online;1-8,2013

10)Teramoto T, et al. Absolute risk of cardiovascular disease and lipid management targets. J Atheroscler Thromb 20:689-697, 2013

11)Teramoto T, et al. Safety and efficacy of long-term combination therapy with bezafibrate and ezetimibe in patients with dyslipidemia in the prospective, observational J-COMPATIBLE study. Cardiovascular Diabetology 12:163-171,2013

12)Taramoto T,et al. Treatment A) lifestyle modification: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012version. J Atheroscler Thromb 20:835-849, 2013

13)Taramoto T,et al. Treatment B) drug therapy: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012version.J Atheroscler Thromb 20:850-860, 2013

14)Taramoto T,et al. Chronic Kidney Disease. J Atheroscler Thromb In press 2013

15)Taramoto T,et al. Cerebrovascular Diseases. J Atheroscler Thromb In Press, 2013

16)Taramoto T,et al. The Elderly. J Atheroscler Thromb In Press 2013

17)Taramoto T,et al. Women.J Atheroscler Thromb In Press 2013

18)Taramoto T,et al. Diagnosis of Atherosclerosis. J Atheroscler Thromb In Press 2013

19)Taramoto T,et al. Metabolic syndrome. J Atheroscler Thromb 21 1-5,2014

20)Taramoto T,et al. Other types of primary hyperlipoproteinemia(hyperlipidemia). J Atheroscler Thromb 21:82-85 2014

21)Taramoto T,et al. Coronary artery disease. J Atheroscler Thromb 21:86-92, 2014

22)Taramoto T,et al. Diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb 21:93-98, 2014

23)Taramoto T,et al. Familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb 21:6-10, 2014

24)Daida H,et al. The relationship between low-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of cardiovascular disease in high-risk patients treated with pravastatin. Int Heart J 55:39-47, 2014

25)Aria H,et al. Comment on the New Guidelines in USA by the JAS Guidelines Committee. J Atheroscler Thromb 21:79-81, 2014

* 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

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- 1) Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 366:1267-78.2005
- 2) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 376:1670-81.2010
- 3) 日本動脈硬化学会, ed. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版: 一般社団法人動脈硬化学会; 2007.
- 4) Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared to ultracentrifugation reference measurement procedures *Clin Chem* 56:977-86. 2010
- 5) Miida T, Nishimura K, Okamura T, et al. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*. 225:208-15.2012
- 6) Nishimura K, Okamura T, et al. Predicting Coronary Heart Disease by Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population and Comparison with the Framingham Risk Score: Suita Study *J Athero Thromb* (in press)
- 7) Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, et al.; CIRCS Investigators. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke*. 44:327-33.2013
- 8) 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.
- 9) Miida T, et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis* 233:253-259,2014
- 10) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb*. 15:116-21.2008

