

「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」

### Non-HDL コレステロールの臨床的意義に関する文献レビュー

分担研究者 岡村智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
分担研究者 北村明彦 大阪がん循環器病予防センター  
分担研究者 宮本恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部  
分担研究者 藤吉朗 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門  
研究協力者 杉山大典 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
研究協力者 桑原和代 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
研究協力者 羽山実奈 大阪がん循環器病予防センター  
研究協力者 梶浦貢 大阪がん循環器病予防センター  
研究協力者 陣内裕成 大阪大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学  
研究協力者 丸山広達 愛媛大学大学院 医学系研究科 医学専攻 統合医科学  
研究協力者 伊藤隆洋 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門  
研究協力者 Maryam Zaid 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門  
研究協力者 Nguyen Nhu Ho 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門

研究要旨: 2008年より特定健診が開始されたことによって、健診項目として LDL コレステロールが一般的に普及したものの、直接法による測定・Friedewald 式を用いた間接法による推定の両方とも運用性・妥当性に欠く検査項目と言える現状である。本研究では、より簡便かつ妥当性が高いと思われる non-HDL コレステロールの動脈硬化性疾患危険因子としての意義について、特に LDL コレステロールとの比較を念頭におきながら文献的に検証する事とした。系統的な文献検索・選定手順を踏まえた結果、1990年以降に non-HDL コレステロールの動脈硬化性疾患危険因子としての意義を検証した文献は 95 件存在(そのうちの 12 件は日本人を対象にした文献)しており、その大半において non-HDL コレステロールの有用性が示されていた。また、動脈硬化性疾患の臨床イベントに対する non-HDL コレステロールと LDL コレステロールの診断能を尤度比検定などを用いて直接比較した文献は 95 件中 10 件あり、総じて non-HDL コレステロールの方が優れている、もしくは non-HDL コレステロールと LDL コレステロールの意義は同等と結論付けていた。

#### A. . 研究目的

2008年4月より特定健診にて LDL コレステロールの測定が行われるようになり、健診項目として広く普及するようになった。しかしながら、わが国ではホモジニアス法を用いて血清 LDL-C を直接測定する試薬が複数メーカーから販売・利用されているが、測定キット間で

LDL-C 値に含まれるレムナント分画が異なるため、レムナントが増加する高トリグリセリド(TG)血症の場合、試薬によっては LDL コレステロール値を正確に評価できない可能性が高い事がわが国においても報告されている<sup>[1]</sup>。そのため、健診等におけるスクリーニングとして、『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012』<sup>[2]</sup>が

推奨しているのは、空腹時採血での総コレステロール・HDL コレステロール・TG および、これらの値から Friedewald 式<sup>[3]</sup>を用いて推定する間接法による LDL コレステロールである。ところが、Friedewald 式を用いた場合でも、血清 TG が 400mg/dL 以上では LDL コレステロール値が推定不可能であることはもちろん、TG が 400mg/dL 未満であっても TG が高値になるにつれて、推定した LDL コレステロールを過小評価してしまう事が知られている。健診現場において対象者全員に空腹時採血を義務付けるのは事実上不可能であることから、直接法同様に Friedewald 式を用いた間接法による LDL コレステロール値も、現実的には運用性・妥当性に欠く検査項目と言える。

そこで、『動脈硬化性疾患ガイドライン 2012』では食後採血の場合や TG 高値の場合には、LDL コレステロール値ではなく、総コレステロール値から HDL コレステロール値を引いた non-HDL コレステロール値による評価を推奨している。

血清総コレステロール、HDL コレステロールについては、食事の影響を比較的受けにくく、また、日本の臨床検査室における測定精度も CDC/CRMIN プロトコールに基づいた国際的基準の下で問題のないレベルに標準化されており<sup>[4]</sup>、LDL コレステロールに比べて運用性・妥当性に富む検査項目と考えられる。

加えて、non-HDL コレステロールは単純に総コレステロールから HDL コレステロールを減じた指標で、計算が容易であるだけでなく、レムナントリポ蛋白に代表される動脈硬化惹起性リポ蛋白を全て含む指標となるため、LDL コレステロールよりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているとも言われている<sup>[5][6]</sup>。

そこで、本研究では non-HDL コレステロールの動脈硬化性疾患危険因子としての意義について、特に LDL コレステロールとの比較を

念頭におきながら文献的に検証し、健診等において non-HDL コレステロールを LDL コレステロールの代わりとして活用可能かどうかを考察する事とした。

## B. 研究方法

本研究における文献選定基準は下記の通り設定した。

Non-HDL コレステロール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)で判定しているもの。特に無作為化比較試験においては、エンドポイントが non-HDL コレステロールの改善にとどまっている文献は除外する。

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。

対象とする原著またはメタ・アナリシス(公表データベースの解析、pooled analysis の両方を含む)とし、総説は除外する。

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。横断研究及び case-control 研究は除外する。

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。研究が実施された国・地域は問わない。

また、文献検索および選定については以下の手順で行った。

研究デザイン等での検証は見落とし等の問題もあり、困難であるため以下の条件でまず PubMed 検索をかけた。

< 検索式 >

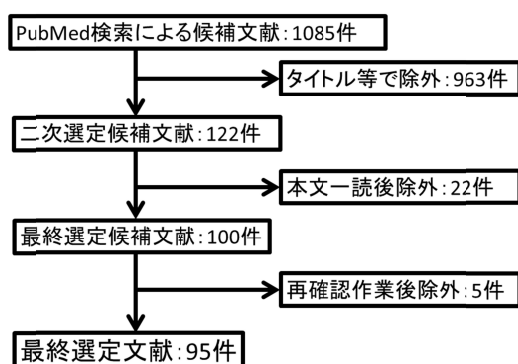
```
((non-hdl cholesterol OR non-hdlc) AND ("1990/01/01"[PDat]:"2013/08/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang])
```

その結果 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 コレステロール関連で引用した文献が全て含まれていることを確認。上記の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。一次選定したもののリストを慶應大学グループまで送付してもらい、最終的に読む必要があると思われる論文を選定し、再度文献リストを研究分担者に配布。各担当者が担当論文を一読し、不適切な文献を除外して二次選定論文を固定。レビューシートに二次選定論文の概要を記載して慶應大学グループまで送付。集積したレビューシートを慶應大学グループで再度確認し、選定基準に該当しないと思われる文献をさらに除外、最終選定論文を固定。

### C. 研究結果

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(図 1)。

図 1. 対象文献数のフローチャート



研究の行われた国や地域の内訳は、日本 12 件、米国 35 件、欧州 27 件、その他の国 10 件で、複数の国・地域にまたがった研究の内 2 件は日本が含まれ、9 件は逆に含まれていなかった。

文献の種類別にみると 85 件は原著、10 件がメタ・アナリシスでその内の 1 件が公表データベース、9 件が pooled analysis であった。

研究デザインではコホート研究が 67 件と最も多く、次いで無作為化比較対照試験が 15 件、nested case-control 研究が 13 件であった。

また、対象集団では一般地域集団が 36 件で最も多く、次いで糖尿病患者集団が 12 件、一般職域集団 11 件と続いた。

これらの特性について国・地域別に集計した結果を表 1 に示す。

表 1. 最終選定文献の概要

論文種類	実施された国・地域				複数の国 (日本含む)	複数の国 (日本無し)
	日本	米国	欧州	その他の国		
地域別論文総数	12	35	27	10	2	9
原著	12	33	25	10	0	5
メタアナリシス(published data)	0	0	0	0	1	1
メタアナリシス(pooled analysis)	0	2	2	0	1	3
研究デザイン						
コホート研究	11	24	19	6	2	5
nested-case control研究	0	8	4	1	0	0
無作為化比較対照試験	1	3	4	3	0	4
対象集団						
地域住民(一般集団)	5	12	14	5	2	2
職域(一般集団)	0	8	1	0	1	1
脂質異常症患者	2	1	5	2	0	1
糖尿病患者	1	5	5	0	0	1
その他	4	9	5	3	0	5

95 件の内、non-HDL コレステロール LDL コレステロール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 コレステロールの方が LDL コレステロール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 コレステロールの方が勝っているという結果であった。

non-HDL コレステロールが勝っていると結論付けた 7 件の文献での LDL コレステロール測定法は Friedewald 式によるものが 3 件(うち 1 件は TG400mg/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 コレステロール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 コレステロール値が推定されていた。

評価疾患別にみると、non-HDL コレステロールの優位性を結論付けた 7 件においては、

冠動脈疾患発症が3件、MCVE(冠動脈死+心筋梗塞発症+心停止後蘇生+脳卒中の発症)が1件、虚血性脳梗塞発症が1件、心血管疾患の発症および死亡がそれぞれ1件という内訳であり、LDLコレステロール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 コレステロールと LDL コレステロールの比較を論じている文献は多数あり、non-HDL コレステロールの方が LDL コレステロール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。

#### D. 考察

本研究によって、1990年以降、non-HDL コレステロールの臨床的意義に関するエビデンスは着実に蓄積され、日本におけるエビデンスも95件中12件と多いとはいえないものの、エビデンスの集積が着実になされてきていることが明らかとなった。日本を対象とした12件の文献中、対象疾患と non-HDL コレステロールの関係を見ると、心血管疾患全体もしくは冠動脈疾患、心筋梗塞発症については、概ね有意な危険因子であるとの結論であったが、脳梗塞については関連ありとする文献と、関連なしとする文献に分かれた。この傾向は総コレステロールもしくは LDL コレステロールと同様であり、日本人を対象とした場合、欧米諸国と同様に冠動脈疾患と non-HDL コレステロール高値を含む脂質代謝異常は有意な正の関連を示すが、脳梗塞については血圧・喫煙の影響が大きいため、脂質代謝異常との関連が見いだせないと推測できる。

尤度比検定などを用いて non-HDL コレステロールと LDL コレステロールの診断能を直接

比較した文献において、non-HDL コレステロールの方が優れているとした7件の文献では LDL コレステロールの測定法は直接法によるものと Friedewald 式によるものが混在していた。LDL コレステロールと診断能が同等と結論付けていた2件でも Friedewald 式にて LDL コレステロール値が推定されていたことと合わせ、本研究の結果から TG の値に関わらず non-HDL コレステロールが動脈硬化性疾患の診断に有用であることを示唆している。

一方、non-HDL コレステロールの有用性に関するエビデンスについては今後さらに集積が必要な点があることも明らかとなった。日本のエビデンス12件の研究デザインは全てコホート研究であり、無作為化比較試験において non-HDL コレステロールの評価が直接なされたものは発見できなかった。加えて、LDL コレステロールとの直接比較を行った研究の大半は欧米諸国のものであり、わが国において明確に比較した文献は1本しかない。したがって、わが国においても、non-HDL コレステロールを評価項目とした疫学研究・臨床研究をより推進していくことが必要と思われる。

また、TG 値の影響に関する知見は十分に集積されているとは言い難く、non-HDL コレステロールが極端な高値である場合の意義も不明である。これらの問題点に関しては本研究で集積された文献をより詳細に検討するとともに、non-HDL コレステロールの有用性についてメタ・アナリシスを行うことによって、より定量的な評価を行う必要があると考える。

#### E. 結論

Non-HDL コレステロールの動脈硬化性疾患危険因子としての意義を検証した論文は、1990年以降95件存在し、そのうちの12件は日本人を対象にした文献であった。また、動脈硬化性疾患の発症などの臨床イベントに対す

る Non-HDL コレステロールと LDL コレステロールの診断能を直接比較した文献は 10 件と多くはないが、総じて診断能は non-HDL コレステロールの方が優れている、もしくは両者はほぼ同等であると結論付けていた。今後はメタ・アナリシスによる定量的評価やさらに詳細な情報の抽出が必要と考える。

<参考文献>

- [1] Miida T, et al. Atherosclerosis. 225:208-15.2012.
- [2] 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,2012.
- [3] Friedewald W, et al. Clin Chem. 18:499-502.1972.
- [4] Nakamura M, et al. J Atheroscler Thromb. 10:145-53.2003.
- [5] Cui Y, et al, Arch Intern Med. 161:1413-1419,2001
- [6] Pischon T, et al. Circulation. 112:3375-3383,2005

**G. 研究発表**

なし。

**H. 知的所有権の取得状況**

該当なし。

