

分担研究報告書

「神戸研究・鶴岡メタボロームコホート研究における脂質の解析」

研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	桑原 和代	同上
研究協力者	杉山 大典	同上
研究協力者	武林 亨	同上
研究協力者	原田 成	同上
研究協力者	栗原 綾子	同上
研究協力者	東山 綾	兵庫医科大学環境予防医学
研究協力者	久保田芳美	先端医療センター研究所コホート研究チーム

研究要旨

動脈硬化関連疾患の発症に脂質異常症は重大な影響を有し、冠動脈疾患（CAD）の最も重要な危険因子のひとつである。わが国では、2012年動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおける絶対リスク区分別の脂質管理目標値のひとつとして、non-HDL-Cが導入された。これまでに地域住民でLDL-Cとnon-HDL-Cの直接的な関連を検討した報告は限られているため、2つのコホートにおけるベースラインデータを用いて、脂質プロファイルに加えLDL-Cとnon-HDL-Cのカットオフ値別にその関連を検討した。

本分担研究では、地理的に遠く離れ生活習慣も異なる兵庫県神戸市と山形県鶴岡市をフィールドとした2つのコホートの参加者のうち、40-74歳でコレステロール降下剤を使用していない者（神戸研究1,125名、鶴岡メタボロームコホート研究3,496名）を解析の対象とし、空腹時採血による脂質プロファイルに加えLDL-Cとnon-HDL-Cの分布を検討した。LDL-Cとnon-HDL-Cの差は、コホートで男性平均：20 mg/dL、女性：16 mg/dL、コホートで男性平均：24 mg/dL、女性：18 mg/dLであった。リスク区分別脂質管理目標を参照としたカットオフ値別4群のクロス表では、両コホートともいくつかのカテゴリーにおいてその差が30 mg/dLより小さい部分に50%強の分布を認め、現状のガイドラインで示されている両者の差を30mg/dLとみなす指針について検討の余地があることが示唆された。

A. 研究目的

わが国における死亡順位の上位を占める動脈硬化関連疾患の発症に、脂質異常症は重大な影響を有し、特に、冠動脈疾患（CAD）の最も重要な危険因子のひとつである。わが

国では2008年より、メタボリックシンドロームとその予備群の早期発見を目的に、特定健診が始まった。特定健診の目的は当然、動脈硬化性疾患の予防も視野に入れており、Low-density lipoprotein-cholesterol（以

下 LDL-C) は特定健診の必須項目であり、Friedewald の式 (以下 F 式) か LDL-C 直接法で測定されることになっている。しかし F 式は食後採血やトリグリセライド (以下 TG) が 400mg/dL 以上の場合には使用できないといった問題を有していた。そのため鳴り物入りで導入されたのが LDL-C 直接測定法であるが、最近、その精度には疑義が出され、やはり TG が高い場合は真の値からズレることが指摘されている¹⁾。

一方、近年、世界的には米国のフラミンガムスコアに基づく NCEP-ATP²⁾ や欧州の SCORE リスクチャート³⁾ を用いたリスク評価が行われ、NCEP-ATP ガイドラインでは、LDL-C が目標値に達した後の次の目標値として Non high density lipoprotein cholesterol (以下 non-HDL-C) が用いられている。このような流れを受けて、わが国でも 2012 年に NIPPON DATA80 リスクチャートを用いた絶対リスクの評価が設定され、リスクの区別脂質管理目標値のひとつとして、non-HDL-C が導入された⁴⁾。non-HDL-C は、総コレステロール (以下 TC) から HDL コレステロール (以下 HDL-C) を引いた値で、簡便に算出でき、空腹採血を必要とせず、高 TG 血症が前面にでてくる脂質異常の管理には LDL-C ではなく non-HDL-C が有用であるとの報告もある⁵⁾。しかし、これまでに日本の地域住民集団における F 式を用いた LDL-C と non-HDL-C の関連についての報告は限られている。そこで、当教室が関わっている 2 つの地域のコホート研究のベースラインデータを用いて、脂質プロファイルの検証に加えて、LDL-C と non-HDL-C についてカットオフ値別にその関連を検討した。

B. 研究方法

兵庫県神戸市と山形県鶴岡市をフィールドとした対象集団の異なる 2 つのコホート (神戸研究、鶴岡メタボロームコホート研究) のベースラインデータを用いて解析を行った。

1. 対象集団について

1) 神戸研究

兵庫県の県庁所在地である神戸市は、人口 1,544,200 人 (2010 年国勢調査) の政令指定都市である。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 1,134 名で、がん・循環器疾患の既往歴がなく、高血圧・糖尿病・高脂血症の服薬治療をしていない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。本研究はヘルシーボランティアの生活の質の阻害要因をみるための研究である。

2) 鶴岡メタボロームコホート研究

山形県の日本海沿岸 (庄内地方) 南部に位置する鶴岡市は、人口 136,623 人 (2010 年国勢調査) の地方都市である。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、TC のはずれ値、コレステロール降下剤を内服している者を除いた 3,496 名 (男性 1,672 名、女性 1,824 名) を解析対象とした。本研究は、悪性新生物や動脈硬化性疾患の発症をエンドポイントとしたコホート研究であるが、コホートとしてはスタートしたばかりであり、まだイベントを解析できる状況にはない。

2. プロトコール及び解析方法

いずれのコホートも、早朝空腹時採血である。LDL-C は Friedewald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - 1/5 * TG$)⁶⁾ を用いて算出し、TG が 400 mg/dL 以上は算出不可として人数と割合のみ

結果に示した。脂質プロファイルは、男女別に40歳から10歳ごとに層化し（40-49歳、50-59歳、60-69歳、70歳代のみ5歳の層化70-74歳）それぞれの、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。

さらに、LDL-C及びnon-HDL-Cのカットオフ値は、日本動脈硬化学会の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版』⁴⁾で示されたリスク区分別脂質管理目標値を参考し、non-HDL-Cを4群に分類し（149mg/dL以下、150-169mg/dL、170-189mg/dL、190mg/dL以上）それぞれに対応するLDL-C 4群（119mg/dL以下、120-139mg/dL、140-159mg/dL、160mg/dL以上）の割合をクロス表で示した。さらに、カットオフ値の上限と下限のグループを更に追加した6群間の解析もおこなった（non-HDL-C: 下限129mg/dL以下、上限210mg/dL以上、LDL-C: それぞれ99mg/dL以下、180mg/dL以上）。

3. 倫理面への配慮

研究に当たっては、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。

C. 研究結果

1) 神戸研究

解析対象者の平均年齢は、男性60.9±9.0歳、女性58.0±8.7歳であった。表1に脂質プロファイルを示す。TG 400mg/dLの者は、男性で40歳代に、女性は50・60歳代にそれぞれ該当者があった（男女とも全体:0.3%）。LDL-Cの平均値は、男性で70歳代が最も低く、女性は40歳代で最も低い値を示した。（男性全体:124mg/dL、女性全体:134mg/dL）、non-HDL-Cの平均は、男性全体

で144mg/dL、女性は150mg/dLで、年齢階級別の変動は男女ともLDL-Cと同様であった。さらに、non-HDL-CとLDL-Cの差は、男性の各年齢階級別で19-20mg/dLを示し、全体の平均は20mg/dL、女性は13-17mg/dLの幅があり、全体では16mg/dLと男性に比して低かった。TCは男性に比して女性が高く（男性全体:205mg/dL<女性全体221mg/dL）、TGの中央値は男性が高かった（男性全体:88mg/dL>女性全体:70mg/dL）。

カットオフ値別4群間のnon-HDL-CとLDL-Cのクロス表（表2a、2b）では、男女とも両者の差が30mg/dLとなるカテゴリーに50%程度が該当しているものの、特に女性においては50%強が当該部分よりもnon-HDL-Cの低いカテゴリー（両者の差が30mg/dL未満。表中にマルで示す）に分布している点が観察された。6群間の結果は、表3a、3bに示す通りである。男女とも50%強がnon-HDL-CとLDL-Cの差30mg/dLより小さいカテゴリーに分布するところがいくつか観察された。

2) 鶴岡メタボロームコホート研究

解析対象者の平均年齢は、男性が61.7±8.1歳、女性は61.4±7.9歳。表4に脂質プロファイルを示す。LDL-Cの平均は、男性で70歳代、女性は40歳代が最も低かった（男性全体:117mg/dL、女性全体:127mg/dL）。non-HDL-Cは、男性全体で142mg/dL、女性全体は145mg/dLであった。LDL-C、non-HDL-Cは男女とも年齢階級別の変動は、神戸研究とほぼ同様であった。non-HDL-CとLDL-Cの差は、各年齢階級別で男性は21-29mg/dL、全体の平均は24mg/dL、女性は各年齢階級別で16-19mg/dLの幅があり、全体の平均は18mg/dLであった。TCは性別で女性が高く、TG中央値は男性が高かった（TC:男性全体

206 mg/dL < 女性全体 219 mg/dL、TG 中央値：男性全体 104 mg/dL > 女性全体 82 mg/dL)、

カットオフ値別 4 群間・6 群間の non-HDL-C と LDL-C のクロス表は、表 5 a、5 b 及び 6 a、6 b に示す。特に女性において神戸研究同様に 50%強が両者の差が 30 mg/dL より小さいカテゴリーに分布するところがいくつか観察された。

D. 考察

今回、異なる地域の 2 つのコホート参加集団の脂質プロファイルの検討に加え、LDL-C と non-HDL-C についてカットオフ値別にその関連を検討した。

両群の平均年齢は、男性で同程度、女性では約 3 歳神戸が若かった。TG 400 mg/dL の割合は、鶴岡の男性が最も高く 1.3%で、神戸では男女とも 0.3%程度と低かった。この値は肥満度と関連があり、神戸は全くの健康集団であるため一般集団と比較して脂質異常の割合が低かったと考えられる。

神戸に比して鶴岡の集団は LDL-C、non-HDL-C の平均値は男女とも低かった。2011 年の国民健康・栄養調査⁷⁾における LDL-C (F 式) を用いた年齢階級別の平均値 (服薬者を除く) と比較して、男女とも神戸ではやや平均よりも高く鶴岡は同程度であった。また、non-HDL-C は、鶴岡の男女とも各年代とも同調査報告の平均値 (服薬者を除く) よりも低かった。non-HDL-C と LDL-C の差は、神戸研究の集団に比して鶴岡メタボロームコホート研究の集団が男女とも大きい。non-HDL-C には VLDL コレステロールが含まれる。神戸は健康集団であり肥満者が少なく身体活動量が多いため、VLDL が少ないことにより non-HDL-C と LDL-C の差が一般集団である鶴岡に比して小さい値であったと推測

される。さらに、両コホートで男女とも non-HDL-C と LDL-C のカットオフ値別のクロス表で、non-HDL-C と LDL-C の差が 30 mg/dL より小さいカテゴリーに分布するところがいくつか観察された。これは動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版で示された 30mg/dL⁴⁾ より小さいことが示唆された。

本研究の限界として、神戸研究の対象者は、全くの健康集団であるという特殊性がある。一方、鶴岡メタボロームコホート研究の対象者もコレステロール降下剤内服者は除外したものの、それ以外の高血圧・動脈硬化性疾患の既往に関しては除外していない集団である。そのため、2 群を単純に比較することは難しい。しかしながら、両コホートに共通して男女とも non-HDL-C と LDL-C の差が、現行の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいて示された 30mg/dL よりも、小さい値を示すことが示唆され、他のコホートの結果や評価方法の検討なども含めた検討の必要がある。もし 30mg/dL という設定が過大であれば、次期のガイドライン等で是正していく必要があると考えられた。

今後は、神戸研究の調査においては、脈波を用いた動脈硬化の代理指標である Cardio Ankle Vascular Index(CAVI) に対する LDL コレステロールと non-HDL コレステロールの影響の比較、鶴岡メタボロームコホート研究では脳・血管疾患のイベントの追跡を行う計画である。

E. 結論

本研究は、生活習慣が異なる遠く離れた 2 つの地域コホートの対象者を用いて、男女別・年齢階級別の脂質プロファイルとカットオフ値別の non-HDL-C と LDL-C の関連について検討した。脂質プロファイルは、両コホー

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	84	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2a . 神戸研究：男性
ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C

	男性	non-HDLコレステロール				合計	
		\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
	(算出不可)	LDLCの%	0	0	0	100	100
	\leq 119	度数	147	4	1	0	152
		LDLCの%	97	3	1	0	100
	120-139	度数	63	34	4	0	101
		LDLCの%	62	34	4	0	100
	140-159	度数	0	27	28	1	56
		LDLCの%	0	48	50	2	100
	160 \leq	度数	0	0	14	22	36
		LDLCの%	0	0	39	61	100
	合計	度数	210	65	47	24	346
		LDLCの%	61	19	14	7	100

表2b . 神戸研究：女性
ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C

	女性	non-HDLコレステロール				合計	
		\leq 149	150-169	170-189	190 \leq		
LDL-コレステロール	TG \geq 400	度数	1	0	0	1	2
	(算出不可)	LDLCの%	50	0	0	50	100
	\leq 119	度数	248	0	1	0	249
		LDLCの%	100	0	0	0	100
	120-139	度数	151	60	3	0	214
		LDLCの%	71	28	1	0	100
	140-159	度数	7	100	60	2	169
		LDLCの%	4	59	36	1	100
	160 \leq	度数	0	1	55	89	145
		LDLCの%	0	1	38	61	100
	合計	度数	407	161	119	92	779
		LDLCの%	52	21	15	12	100

表3a. 神戸研究：男性

ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C

	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	
≤99	度数	54	3	0	0	0	0	57	
	LDLCの%	95	5	0	0	0	0	100	
LDL-Cコレステロール	100-119	度数	58	32	4	1	0	0	95
		LDLCの%	61	34	4	1	0	0	100
	120-139	度数	0	63	34	4	0	0	101
		LDLCの%	0	62	34	4	0	0	100
	140-159	度数	0	0	27	28	1	0	56
		LDLCの%	0	0	48	50	2	0	100
	160-179	度数	0	0	0	14	11	2	27
		LDLCの%	0	0	0	52	41	7	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3b. 神戸研究：女性

ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C

	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	
≤99	度数	89	2	0	0	0	0	91	
	LDLCの%	98	2	0	0	0	0	100	
LDL-Cコレステロール	100-119	度数	125	32	0	1	0	0	158
		LDLCの%	79	20	0	1	0	0	100
	120-139	度数	4	147	60	3	0	0	214
		LDLCの%	2	69	28	1	0	0	100
	140-159	度数	0	7	100	60	2	0	169
		LDLCの%	0	4	59	36	1	0	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-HDL-C-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-HDL-C-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5a. 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-C

		non-HDLコレステロール					合計
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C コレステロール	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5b. 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-C

		non-HDLコレステロール					合計
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C コレステロール	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6a. 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-C

		non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
LDL-C コレステロール	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6b. 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-C

		non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
LDL-C コレステロール	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