

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 -吹田研究-

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。

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。隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。人口動態統計（死因統計）から循環器疾患死亡を確認する。

～ 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、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 ≥ 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 ≥ 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NHDL-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ル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-HDLC - LDLC (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-HDLC - LDLC (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