

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 24 mg/dL であったが、LDL-C を 120 mg/dL 未満、120 から 140 未満、140 から 160 未満、160 以上と 4 カテゴリーに分類し差を 20、25、30 mg/dL とし対応するカテゴリに一致する割合の検討では 20 mg/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) 400mg/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の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 :SESSA)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4,3000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 400mg/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 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の関係性を有し、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：
120mg/dL 未満、 120 から 140 未満、
140 から 160 未満、 160 以上、
TG>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 から 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 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。SESSA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、NIPPON 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。

：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)。：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 120mg/dL 未満、120 から 140 未満、140 から 160 未満、160 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 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 パーセントイル) 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 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 パーセントイル) 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。			

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

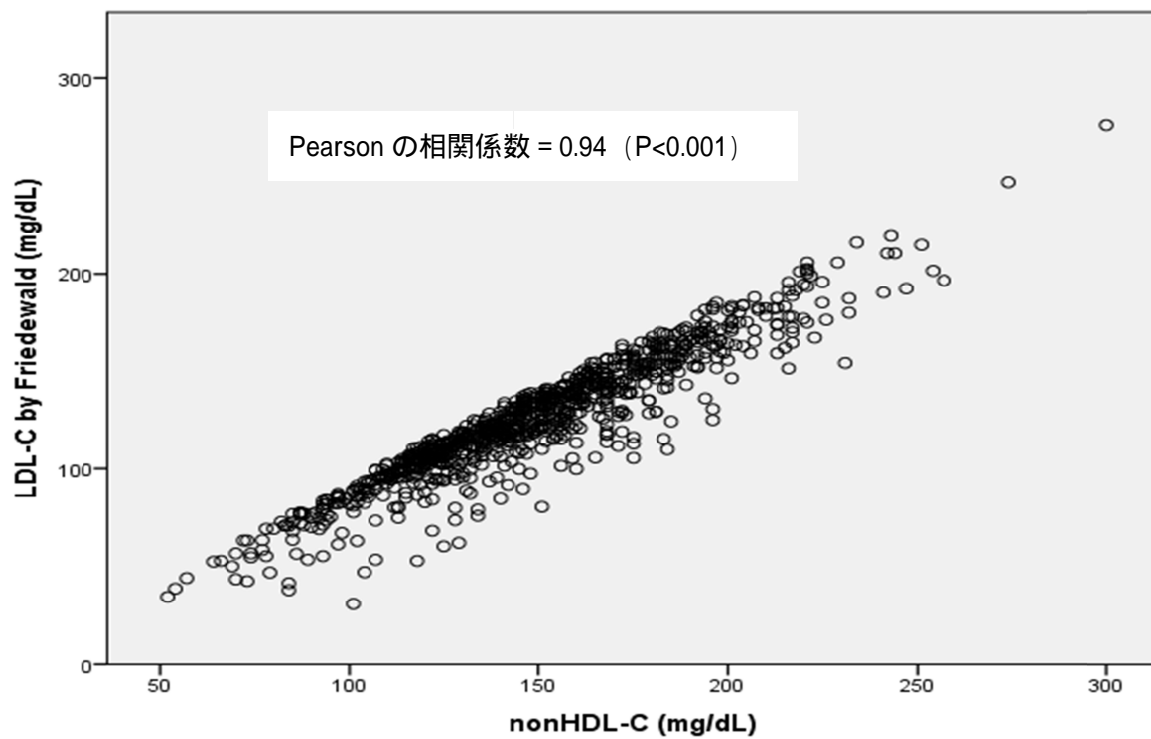


図2 non-HDL-C と LDL-C との差を 30、25、20mg/dL とした場合の一致度

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

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

対応カテゴリ(表内に" *"で表示)が全体に占める割合(%) 76.5