

表3-3 心筋梗塞(空腹条件なし)

年齢区分	性別	脂質検査種類	解析区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p値		
40-74歳	男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	2089	36	1.466	1.011	2.126	0.0436		
			<140mg/dl	1417	16	reference	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	672	20	2.152	1.108	4.177	0.0236		
		Non-HDLコレステロール	<160mg/dl	1797	27	1	reference	reference	reference		
			≥160mg/dl	292	9	1.654	0.772	3.542	0.1955		
			39mg/dl増加あたり	2089	36	1.314	0.922	1.873	0.1315		
		総コレステロール	<170mg/dl	1472	18	1	reference	reference	reference		
			≥170mg/dl	617	18	1.784	0.91	3.499	0.0921		
			<190mg/dl	1807	25	1	reference	reference	reference		
		女性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	2089	36	2.138	1.036	4.411	0.0398	
				<140mg/dl	1744	7	1	reference	reference	reference	
				≥140mg/dl	591	7	2.197	0.781	6.178	0.1356	
	Non-HDLコレステロール		<170mg/dl	1439	6	1	reference	reference	reference		
			≥170mg/dl	896	9	1.285	0.444	3.72	0.6434		
			<190mg/dl	1836	6	1	reference	reference	reference		
	総コレステロール		39mg/dl増加あたり	2335	15	1.375	0.827	2.288	0.2195		
			<190mg/dl	499	9	2.87	0.97	8.487	0.0567		
			39mg/dl増加あたり	2335	15	1.375	0.827	2.288	0.2195		
	男女計		LDLコレステロール	<140mg/dl	1261	5	1	reference	reference	reference	
				≥140mg/dl	1074	10	1.714	0.572	5.141	0.336	
				<240mg/dl	1735	5	1	reference	reference	reference	
		Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	4424	51	1.433	1.060	1.938	0.0194		
			<140mg/dl	2645	20	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	1779	31	2.133	1.201	3.786	0.0097		
総コレステロール		<160mg/dl	3541	37	1	reference	reference	reference			
		39mg/dl増加あたり	4424	51	1.352	1.001	1.773	0.0494			
		<170mg/dl	2911	24	1	reference	reference	reference			
40-64歳		男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1513	27	1.625	0.919	2.871	0.0948	
				<140mg/dl	3643	31	1	reference	reference	reference	
				≥140mg/dl	781	20	2.441	1.359	4.384	0.0028	
	Non-HDLコレステロール		39mg/dl増加あたり	4424	51	1.332	1.001	1.773	0.0494		
			<220mg/dl	2767	27	1	reference	reference	reference		
			≥220mg/dl	1657	24	1.613	0.911	2.857	0.1011		
	女性	LDLコレステロール	<140mg/dl	3569	3	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	855	17	2.197	1.196	4.036	0.0112		
			39mg/dl増加あたり	1502	21	1.765	1.094	2.845	0.0198		
		Non-HDLコレステロール	<140mg/dl	1008	7	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	494	14	3.467	1.39	8.648	0.0077		
			<160mg/dl	1283	14	1	reference	reference	reference		
男女計	男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1502	21	1.498	0.942	2.382	0.0874		
			<170mg/dl	1041	8	1	reference	reference	reference		
			≥170mg/dl	461	13	2.707	0.97	8.007	0.0307		
		Non-HDLコレステロール	<190mg/dl	1286	13	1	reference	reference	reference		
			≥190mg/dl	216	8	2.736	1.121	6.678	0.0271		
			39mg/dl増加あたり	1502	21	1.498	0.942	2.382	0.0874		
	女性	LDLコレステロール	<220mg/dl	1076	11	1	reference	reference	reference		
			≥220mg/dl	426	10	2.129	0.896	5.06	0.0872		
			<240mg/dl	1306	15	1	reference	reference	reference		
		Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1777	7	2.332	0.897	6.063	0.0824		
			<140mg/dl	986	2	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	791	5	2.835	0.532	15.108	0.2222		
男女計	男性	LDLコレステロール	<160mg/dl	1355	4	1	reference	reference	reference		
			≥160mg/dl	422	3	1.865	0.398	8.733	0.4289		
			39mg/dl増加あたり	1777	7	1.404	0.643	3.064	0.3946		
		Non-HDLコレステロール	<170mg/dl	1150	4	1	reference	reference	reference		
			<190mg/dl	627	3	1.055	0.218	5.095	0.9468		
			39mg/dl増加あたり	1431	1	1.341	0.073	12.192	0.2906		
	女性	LDLコレステロール	<140mg/dl	346	3	2.402	0.473	12.192	0.2906		
			39mg/dl増加あたり	1777	7	1.404	0.643	3.064	0.3946		
			<220mg/dl	1014	3	1	reference	reference	reference		
		Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	3279	28	1.546	1.024	2.334	0.0381		
			<140mg/dl	1994	9	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	1285	19	3.089	1.382	6.905	0.008		
男女計	男性	LDLコレステロール	<160mg/dl	2638	18	1	reference	reference	reference		
			≥160mg/dl	641	10	2.108	0.951	4.673	0.0663		
			39mg/dl増加あたり	3279	28	1.396	0.939	2.074	0.0988		
		Non-HDLコレステロール	<170mg/dl	2191	12	1	reference	reference	reference		
			≥170mg/dl	1088	16	2.048	0.945	4.439	0.0892		
			<190mg/dl	2717	17	1	reference	reference	reference		
	女性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	3279	28	2.503	1.442	3.448	0.002		
			<140mg/dl	2090	14	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	1189	14	1.878	0.877	4.021	0.1046		
		Non-HDLコレステロール	<240mg/dl	2661	18	1	reference	reference	reference		
			≥240mg/dl	618	10	2.532	1.141	5.621	0.0224		
			39mg/dl増加あたり	587	15	1.092	0.614	1.940	0.7654		
65-74歳	男性	LDLコレステロール	<140mg/dl	409	9	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	178	6	1.14	0.402	2.837	0.8054		
			<160mg/dl	514	1	1	reference	reference	reference		
		Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	587	15	0.771	0.171	3.474	0.7345		
			<170mg/dl	431	10	1	reference	reference	reference		
			≥170mg/dl	156	5	0.863	0.281	2.655	0.7972		
		総コレステロール	<190mg/dl	521	12	1	reference	reference	reference		
			≥190mg/dl	66	3	1.226	0.33	4.563	0.7607		
			39mg/dl増加あたり	587	15	1.056	0.607	1.838	0.8471		
		女性	LDLコレステロール	<220mg/dl	430	11	1	reference	reference	reference	
				≥220mg/dl	157	4	0.824	0.256	2.648	0.7449	
				<240mg/dl	528	14	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール		39mg/dl増加あたり	558	8	1.883	0.763	4.648	0.1696		
			<140mg/dl	242	2	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	316	6	1.27	0.233	6.93	0.7821		
	総コレステロール		<160mg/dl	389	3	1	reference	reference	reference		
			39mg/dl増加あたり	558	8	3.98	0.902	19.76	0.0911		
			<170mg/dl	289	2	1.641	0.748	3.600	0.2164		
	男女計		男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	558	8	1.525	0.287	8.103	0.8205
					<190mg/dl	405	2	1	reference	reference	reference
					≥190mg/dl	153	6	4.107	0.773	21.835	0.0975
		Non-HDLコレステロール		39mg/dl増加あたり	558	8	1.641	0.748	3.600	0.2164	
				<220mg/dl	247	2	1	reference	reference	reference	
				≥220mg/dl	311	6	1.998	0.38	10.518	0.4139	
女性		LDLコレステロール	<240mg/dl	380	2	1	reference	reference	reference		
			≥240mg/dl	178	6	5.238	0.988	27.781	0.0517		
			39mg/dl増加あたり	1145	23	1.303	0.831	2.042	0.2492		
		Non-HDLコレステロール	<140mg/dl	651	11	1	reference	reference	reference		
			≥140mg/dl	494	12	1.315	0.561	3.082	0.5291		
			<160mg/dl	903	16	1	reference	reference	reference		
男女計	男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	242	7	1.487	0.591	3.741	0.399		
			<170mg/dl	1145	23	1.248	0.819	1.902	0.3028		
			≥170mg/dl	720	12	1	reference	reference	reference		
		Non-HDLコレステロール	<190mg/dl	425	11	1.129	0.473	2.956	0.784		
			≥190mg/dl	926	14	1	reference	reference	reference		
			39mg/dl増加あたり	219	9	2.251	0.92	5.51	0.0756		
	女性	LDLコレステロール	<220mg/dl	1145	23	1.248	0.819	1.902	0.3028		
			≥220mg/dl	677	13	1	reference	reference	reference		
			<240mg/dl	468	10	1.234	0.512	2.973	0.6398		
		Non-HDLコレステロール	<240mg/dl	908	16	1	reference	reference	reference		
			≥240mg/dl	237	7	1.714	0.662	4.435	0.2667		

表3-4 脳卒中(空腹条件なし)

年齢区分	性別	脂質検査種類	解析区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p値				
40-74歳	男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	2089	107	0.995	0.795	1.245	0.9626				
			<140mg/dl	1417	74	1	reference	reference	reference				
			≥140mg	672	33	0.892	0.589	1.352	0.5915				
		Non-HDLコレステロール	<160mg/dl	292	91	1	reference	reference	reference				
			≥160mg	292	1	1.036	0.605	1.774	0.8964				
			39mg/dl増加あたり	2089	107	0.998	0.802	1.240	0.9833				
		総コレステロール	<170mg/dl	1472	76	1	reference	reference	reference				
			≥170mg/dl	617	31	0.892	0.581	1.37	0.6027				
			<190mg/dl	1807	94	1	reference	reference	reference				
		40-74歳	女性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	2089	107	0.998	0.802	1.240	0.9833		
					<220mg/dl	1506	76	1	reference	reference	reference		
					≥220mg/dl	583	31	0.99	0.648	1.513	0.9629		
	Non-HDLコレステロール			<240mg/dl	1834	93	1	reference	reference	reference			
				≥240mg	255	14	1.062	0.602	1.876	0.8348			
				39mg/dl増加あたり	2335	81	0.835	0.641	1.087	0.1799			
	総コレステロール			<140mg/dl	1228	40	1	reference	reference	reference			
				≥140mg	1107	41	0.817	0.524	1.274	0.3728			
				<160mg/dl	1744	59	1	reference	reference	reference			
	40-74歳			男女計	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	4424	188	0.823	0.779	1.094	0.3556	
						<140mg/dl	2645	114	1	reference	reference	reference	
						≥140mg	1779	74	0.861	0.635	1.166	0.3335	
			Non-HDLコレステロール		<160mg/dl	3541	150	1	reference	reference	reference		
					≥160mg	883	38	0.926	0.642	1.335	0.6792		
					39mg/dl増加あたり	4424	188	0.921	0.783	1.084	0.3235		
			総コレステロール		<170mg/dl	2911	122	1	reference	reference	reference		
					≥170mg/dl	1513	66	0.866	0.633	1.186	0.3703		
					<190mg/dl	3643	154	1	reference	reference	reference		
			40-64歳		男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	4424	188	0.888	0.604	1.304	0.5436
							<220mg/dl	2767	115	1	reference	reference	reference
							≥220mg/dl	1657	73	0.928	0.692	1.263	0.6323
				Non-HDLコレステロール		<240mg/dl	3569	151	1	reference	reference	reference	
						≥240mg	855	37	0.914	0.63	1.328	0.6376	
						39mg/dl増加あたり	1502	48	0.938	0.667	1.319	0.7128	
				総コレステロール		<140mg/dl	1008	32	1	reference	reference	reference	
						≥140mg	494	16	0.893	0.487	1.636	0.7135	
						<160mg/dl	1283	39	1	reference	reference	reference	
40-64歳				女性		LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1502	48	0.937	0.672	1.306	0.7000
							<170mg/dl	1041	32	1	reference	reference	reference
							≥170mg/dl	461	16	0.904	0.489	1.67	0.7469
					Non-HDLコレステロール	<190mg/dl	1286	40	1	reference	reference	reference	
						≥190mg	216	8	1.01	0.468	2.177	0.802	
						39mg/dl増加あたり	1502	48	0.937	0.672	1.306	0.7000	
					総コレステロール	<220mg/dl	1076	33	1	reference	reference	reference	
						≥220mg/dl	426	15	1.008	0.545	1.865	0.9804	
						<240mg/dl	1306	40	1	reference	reference	reference	
		40-64歳			男女計	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1777	38	0.807	0.547	1.193	0.2825
							<140mg/dl	986	23	1	reference	reference	reference
							≥140mg	791	15	0.597	0.308	1.158	0.1272
				Non-HDLコレステロール		<160mg/dl	1355	31	1	reference	reference	reference	
						≥160mg	422	7	0.534	0.233	1.224	0.1382	
						39mg/dl増加あたり	1777	38	0.745	0.513	1.083	0.1229	
				総コレステロール		<170mg/dl	1150	25	1	reference	reference	reference	
						≥170mg/dl	627	13	0.661	0.329	1.329	0.2453	
						<190mg/dl	1431	32	1	reference	reference	reference	
	65-74歳			男性		LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1777	38	0.516	0.21	1.27	0.15
							<220mg/dl	1014	21	1	reference	reference	reference
							≥220mg/dl	763	17	0.696	0.361	1.34	0.278
					Non-HDLコレステロール	<240mg/dl	1355	29	1	reference	reference	reference	
						≥240mg	422	9	0.677	0.317	1.446	0.3134	
						39mg/dl増加あたり	3279	86	0.882	0.685	1.136	0.3295	
					総コレステロール	<140mg/dl	1994	55	1	reference	reference	reference	
						≥140mg	1285	31	0.743	0.473	1.167	0.1972	
						<160mg/dl	2638	70	1	reference	reference	reference	
			65-74歳		女性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	641	16	0.787	0.451	1.372	0.3983
							<170mg/dl	3279	86	0.851	0.667	1.087	0.1976
							≥170mg/dl	2181	57	1	reference	reference	reference
				Non-HDLコレステロール		<190mg/dl	1088	29	0.785	0.494	1.249	0.3074	
						≥190mg	217	72	1	reference	reference	reference	
						39mg/dl増加あたり	3279	86	0.851	0.667	1.087	0.1976	
				総コレステロール		<220mg/dl	2090	54	1	reference	reference	reference	
						≥220mg/dl	1189	32	0.85	0.54	1.337	0.4807	
						<240mg/dl	2661	69	1	reference	reference	reference	
65-74歳				男女計		LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	618	17	0.864	0.501	1.491	0.5994
							<140mg/dl	587	59	1.032	0.761	1.399	0.8388
							≥140mg	409	42	1	reference	reference	reference
					Non-HDLコレステロール	<160mg/dl	178	17	0.888	0.501	1.577	0.6862	
						≥160mg	514	52	1	reference	reference	reference	
						39mg/dl増加あたり	587	59	0.905	0.406	2.017	0.8069	
					総コレステロール	<170mg/dl	431	44	1	reference	reference	reference	
						≥170mg/dl	156	15	0.904	0.494	1.656	0.7443	
						<190mg/dl	521	54	1	reference	reference	reference	
		65-74歳			女性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	66	5	0.731	0.287	1.861	0.5106
							<220mg/dl	587	59	1.047	0.781	1.404	0.7584
							≥220mg/dl	430	43	1	reference	reference	reference
				Non-HDLコレステロール		<240mg/dl	157	16	1.012	0.562	1.822	0.9678	
						≥240mg	528	53	1	reference	reference	reference	
						39mg/dl増加あたり	59	6	0.971	0.411	2.296	0.9464	
				総コレステロール		<140mg/dl	558	43	0.859	0.598	1.236	0.4139	
						<160mg/dl	242	17	1	reference	reference	reference	
						≥160mg/dl	316	26	1.102	0.586	2.071	0.7632	
	65-74歳			男女計		LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	389	28	1	reference	reference	reference
							<160mg/dl	169	15	1.175	0.621	2.222	0.6199
							≥160mg	169	15	1	reference	reference	reference
					Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	558	43	0.911	0.647	1.283	0.5945	
						<170mg/dl	289	21	1	reference	reference	reference	
						≥170mg/dl	269	22	1.021	0.543	1.921	0.9475	
					総コレステロール	<190mg/dl	405	28	1	reference	reference	reference	
						≥190mg	153	15	1.323	0.691	2.53	0.3983	
						39mg/dl増加あたり	558	43	0.911	0.647	1.283	0.5945	
			65-74歳		男女計	LDLコレステロール	<220mg/dl	247	18	1	reference	reference	reference
							≥220mg/dl	311	25	1.039	0.556	1.939	0.9052
							<240mg/dl	380	29	1	reference	reference	reference
				Non-HDLコレステロール		<140mg/dl	178	14	0.852	0.498	1.818	0.881	
						≥140mg	1145	102	0.959	0.761	1.209	0.7250	
						39mg/dl増加あたり	651	59	1	reference	reference	reference	
				総コレステロール		<160mg/dl	494	43	0.983	0.649	1.488	0.9344	
						≥160mg	903	80	1	reference	reference	reference	
						39mg/dl増加あたり	242	22	1.075	0.657	1.757	0.7743	
65-74歳				男女計		LDLコレステロール	<240mg/dl	1145	102	0.988	0.793	1.233	0.9173
							≥240mg	720	65	1	reference	reference	reference
							39mg/dl増加あたり	425	37	0.971	0.631	1.493	0.8922
					Non-HDLコレステロール	<170mg/dl	926	82	1	reference	reference	reference	
						≥170mg/dl	219	20	1.086	0.649	1.816	0.7529	
						39mg/dl増加あたり	1145	102	0.988	0.793	1.233	0.9173	
					総コレステロール	<220mg/dl	677	61	1	reference	reference	reference	
						≥220mg/dl	468	41	1.032	0.574	1.988	0.888	
						<240mg/dl	908	82	1	reference	reference	reference	
		総コレステロール			≥240mg	237	20	0.98	0.585	1.643	0.9402		

表3-5 脳梗塞(空襲条件なし)

年齢区分	性別	脂質検査種類	解析区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p値	
40-74歳	男性	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	2089	76	1.012	0.777	1.318	0.9303	
			<140mg/dl	1417	51	1	reference	reference	reference	
			≥140mg/dl	672	25	0.981	0.804	1.592	0.9368	
		Non-HDLコレステロール	<160mg/dl	1797	65	1	reference	reference	reference	
			≥160mg/dl	292	11	0.995	0.521	1.899	0.988	
			39mg/dl増加あたり	2089	76	1.067	0.826	1.378	0.6197	
		総コレステロール	<170mg/dl	1472	53	1	reference	reference	reference	
			≥170mg/dl	617	23	0.932	0.564	1.541	0.7844	
			39mg/dl増加あたり	2089	76	1.067	0.826	1.378	0.6197	
		女性	LDLコレステロール	<220mg/dl	1506	54	1	reference	reference	reference
				≥220mg/dl	583	22	0.993	0.601	1.642	0.9793
				39mg/dl増加あたり	2089	76	1.067	0.826	1.378	0.6197
	Non-HDLコレステロール		<240mg/dl	1834	65	1	reference	reference	reference	
			≥240mg/dl	255	11	1.207	0.632	2.305	0.569	
			39mg/dl増加あたり	2335	39	0.965	0.668	1.395	0.8519	
	総コレステロール		<140mg/dl	1228	17	1	reference	reference	reference	
			≥140mg/dl	1107	22	1.018	0.535	1.936	0.9567	
			<160mg/dl	1744	24	1	reference	reference	reference	
	男女計		LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	2335	39	0.946	0.667	1.344	0.7581
				<170mg/dl	1439	18	1	reference	reference	reference
				≥170mg/dl	896	21	1.244	0.645	2.399	0.5148
		Non-HDLコレステロール	<190mg/dl	1836	26	1	reference	reference	reference	
			≥190mg/dl	499	13	1.222	0.615	2.43	0.5671	
			39mg/dl増加あたり	2335	39	0.946	0.667	1.344	0.7581	
総コレステロール		<220mg/dl	1261	16	1	reference	reference	reference		
		≥220mg/dl	1074	23	1.16	0.606	2.223	0.6543		
		39mg/dl増加あたり	4424	115	1.000	0.807	1.235	0.9980		
男女計		LDLコレステロール	<140mg/dl	2645	68	1	reference	reference	reference	
			≥140mg/dl	1779	47	1.004	0.683	1.477	0.9832	
			<160mg/dl	3541	89	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	4424	115	1.031	0.840	1.265	0.7725		
		<170mg/dl	2911	71	1	reference	reference	reference		
		≥170mg/dl	1513	44	1.048	0.707	1.554	0.815		
	総コレステロール	<190mg/dl	3643	92	1	reference	reference	reference		
		≥190mg/dl	781	23	1.087	0.675	1.751	0.7306		
		39mg/dl増加あたり	4424	115	1.031	0.840	1.265	0.7725		
	40-64歳	男性	LDLコレステロール	<220mg/dl	2767	70	1	reference	reference	reference
				≥220mg/dl	1657	45	1.065	0.719	1.572	0.7522
				39mg/dl増加あたり	4424	115	1.000	0.807	1.235	0.9980
Non-HDLコレステロール			<240mg/dl	3569	90	1	reference	reference	reference	
			≥240mg/dl	855	25	1.206	0.759	1.916	0.4286	
			39mg/dl増加あたり	1502	34	0.849	0.567	1.271	0.4256	
総コレステロール			<140mg/dl	1008	23	1	reference	reference	reference	
			≥140mg/dl	494	11	0.842	0.409	1.736	0.6416	
			<160mg/dl	1283	29	1	reference	reference	reference	
女性			LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1502	34	0.852	0.327	2.216	0.7421
				<170mg/dl	1041	23	1	reference	reference	reference
				≥170mg/dl	461	11	0.838	0.403	1.742	0.6365
		Non-HDLコレステロール	<190mg/dl	1286	28	1	reference	reference	reference	
			≥190mg/dl	216	6	1.037	0.425	2.527	0.307	
			39mg/dl増加あたり	1502	34	0.902	0.610	1.333	0.6041	
		総コレステロール	<220mg/dl	1076	25	1	reference	reference	reference	
			≥220mg/dl	426	9	0.828	0.384	1.783	0.6293	
			<240mg/dl	1306	28	1	reference	reference	reference	
		男女計	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1777	18	0.815	0.473	1.404	0.4604
				<140mg/dl	986	10	1	reference	reference	reference
				≥140mg/dl	791	8	0.697	0.273	1.782	0.4509
Non-HDLコレステロール			<160mg/dl	1355	14	1	reference	reference	reference	
			≥160mg/dl	422	4	0.65	0.211	1.997	0.4515	
			39mg/dl増加あたり	1777	18	0.779	0.462	1.315	0.3494	
総コレステロール	<170mg/dl		1150	10	1	reference	reference	reference		
	≥170mg/dl		627	8	0.946	0.363	2.468	0.3093		
	<190mg/dl		1431	14	1	reference	reference	reference		
男女計	LDLコレステロール		39mg/dl増加あたり	3279	52	0.884	0.650	1.203	0.4332	
			<220mg/dl	2090	35	1	reference	reference	reference	
			≥220mg/dl	1189	17	0.799	0.439	1.454	0.4626	
	Non-HDLコレステロール	<240mg/dl	2661	41	1	reference	reference	reference		
		≥240mg/dl	618	11	1.063	0.537	2.107	0.8602		
		39mg/dl増加あたり	3279	52	0.884	0.650	1.203	0.4332		
	男女計	LDLコレステロール	<140mg/dl	1285	19	1	reference	reference	reference	
			<160mg/dl	2638	43	1	reference	reference	reference	
			≥160mg/dl	641	9	0.759	0.384	1.54619	0.4619	
		Non-HDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	3279	52	0.884	0.650	1.203	0.4332	
			<170mg/dl	2191	33	1	reference	reference	reference	
			≥170mg/dl	1088	19	0.891	0.498	1.594	0.6981	
総コレステロール		<190mg/dl	2717	42	1	reference	reference	reference		
		≥190mg/dl	562	10	0.882	0.433	1.797	0.7293		
		39mg/dl増加あたり	3279	52	0.884	0.650	1.203	0.4332		
65-74歳		男性	LDLコレステロール	<220mg/dl	2090	35	1	reference	reference	reference
				≥220mg/dl	1189	17	0.799	0.439	1.454	0.4626
				39mg/dl増加あたり	3279	52	0.884	0.650	1.203	0.4332
	Non-HDLコレステロール		<240mg/dl	2661	41	1	reference	reference	reference	
			≥240mg/dl	618	11	1.063	0.537	2.107	0.8602	
			39mg/dl増加あたり	3279	52	0.884	0.650	1.203	0.4332	
	総コレステロール		<140mg/dl	587	42	1.143	0.797	1.638	0.4668	
			<160mg/dl	409	28	1	reference	reference	reference	
			≥160mg/dl	178	14	1.126	0.586	2.722	0.7225	
	女性		LDLコレステロール	<140mg/dl	514	36	1	reference	reference	reference
				≥140mg/dl	73	6	1.157	0.479	2.794	0.7466
				39mg/dl増加あたり	587	42	1.208	0.857	1.703	0.2812
		Non-HDLコレステロール	<170mg/dl	431	30	1	reference	reference	reference	
			≥170mg/dl	156	12	1.073	0.537	2.144	0.8412	
			<190mg/dl	521	38	1	reference	reference	reference	
		総コレステロール	<190mg/dl	66	4	0.87	0.302	2.504	0.7961	
			39mg/dl増加あたり	587	42	1.208	0.857	1.703	0.2812	
			<220mg/dl	430	29	1	reference	reference	reference	
		男女計	LDLコレステロール	≥220mg/dl	157	13	1.173	0.601	2.289	0.6391
				<240mg/dl	528	37	1	reference	reference	reference
				≥240mg/dl	59	5	1.18	0.454	3.071	0.7937
	Non-HDLコレステロール		39mg/dl増加あたり	558	21	1.113	0.669	1.853	0.6791	
			<140mg/dl	242	7	1	reference	reference	reference	
			≥140mg/dl	316	14	1.474	0.583	3.726	0.4125	
総コレステロール	<160mg/dl		389	10	1	reference	reference	reference		
	≥160mg/dl		169	11	2.385	0.99	5.747	0.0528		
	39mg/dl増加あたり		558	21	1.097	0.677	1.778	0.7065		
男女計	LDLコレステロール		<170mg/dl	289	8	1	reference	reference	reference	
			≥170mg/dl	269	13	1.638	0.655	4.097	0.2913	
			<190mg/dl	405	12	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	≥190mg/dl	153	9	1.892	0.776	4.617	0.1611		
		39mg/dl増加あたり	558	21	1.097	0.677	1.778	0.7065		
		<220mg/dl	247	6	1	reference	reference	reference		
	総コレステロール	≥220mg/dl	311	15	1.867	0.706	4.935	0.2082		
		<240mg/dl	380	12	1	reference	reference	reference		
		≥240mg/dl	178	9	1.498	0.622	3.606	0.3673		
	男女計	LDLコレステロール	39mg/dl増加あたり	1145	63	1.122	0.838	1.502	0.4382	
			<140mg/dl	651	35	1	reference	reference	reference	
			≥140mg/dl	494	28	1.2	0.712	2.023	0.4938	
Non-HDLコレステロール		<160mg/dl	903	46	1	reference	reference	reference		
		≥160mg/dl	242	17	1.644	0.914	2.958	0.0968		
		39mg/dl増加あたり	1145	63	1.160	0.879	1.530	0.2943		
総コレステロール		<170mg/dl	720	38	1	reference	reference	reference		
		≥170mg/dl	425	25	1.235	0.722	2.112	0.4407		
		<190mg/dl	926	50	1	reference	reference	reference		
総コレステロール		≥190mg/dl	219	13	1.314	0.69	2.504	0.4057		
		39mg/dl増加あたり	1145	63	1.160	0.879	1.530	0.2943		
		<220mg/dl	677	35	1	reference	reference	reference		
総コレステロール	≥220mg/dl	468	28	1.347	0.79	2.294	0.2736			
	<240mg/dl	908	49	1	reference	reference	reference			
	≥240mg/dl	237	14	1.346	0.713	2.542	0.3593			

厚生労働科学研究費補助金（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」分担研究報告書

分担研究者 木山昌彦

大阪がん循環器病予防センター副所長兼循環器病予防健診部長

#### 研究要旨

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1963 年に開始された地域住民を対象とした循環器疾患の疫学研究であり、現在も、大阪、秋田、茨城のフィールドにおいて、地域の予防対策の一環として疫学研究が続けられている。血清脂質の測定は、1975 年から現在まで、米国 CDC-NHLBI の標準化プログラムの認証を継続して得ている。

1990 年代の CIRCS における LDL コレステロール (LDLC) と non-HDL コレステロール (nonHDLC) の心筋梗塞発症ハザード比 (HR) を比較した結果、全集団の男性では LDLC140mg/dL 未満に比べ、140mg/dL で心筋梗塞発症 HR が 1.55 (95%信頼区間：0.60-3.98)であった。また、nonHDLC170mg/dL 未満に対する nonHDLC170mg/dL 以上の心筋梗塞発症 HR は 1.78 (0.70-4.56)であった。また、空腹時採血の男性では、それぞれ 2.97 (0.76-11.59)、1.21 (0.29-5.11)であった。これらの結果から、比較的最近の年代においても男性では LDLC、nonHDLC の心筋梗塞発症リスクとの関連は同程度であった。採血条件の違いによる関連の差については更なる検討が必要である。

#### A. 研究目的

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1960 年代初頭に大阪府立成人病センター集団検診第一部 (2001 年度より大阪府立健康科学センター、2012 年度より大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門) が開始した循環器疾患の疫学研究の総称である。1963 年から大阪府八尾市の一部 (曙川・恩智・南高安地区)、秋田県井川町と本荘市 (現・由利本荘市) の石沢・北内越地区での研究が開始され、さらに 1969 年からは高知県野市町 (現・香南市野市町)、1981 年から茨城県協和町 (現・筑西市協

和地区) が加わり、現在は、大阪府八尾市南高安地区、秋田県井川町、および茨城県筑西市協和地区において、地域の予防対策の一環として疫学研究を続けている。

研究内容としては、精度管理された各種検査、生活習慣に関する調査、脳卒中・虚血性心疾患などの発症調査を継続して行い、質の高いデータに基づく脳卒中・虚血性心疾患等の発症動向や危険因子を検討中である。血清脂質は、1975 年から現在までセンターの検査室で測定しており、米国 CDC-NHLBI の標準化プログラムの認証 (現在、国立循環器病センター脂

質基準分析室にて認証)を継続して得ている。

昨年度にCIRCSにおける1970~80年代のベースライン調査に対するその後の虚血性心疾患発症リスクについて non-HDL コレステロール (nonHDLc) と LDL コレステロール (LDLc) との関連を検討したことを踏まえ、今年度は1990年代のベースライン調査結果を用いて、nonHDLc と LDLc の心筋梗塞発症ハザード比の比較検討、および全集団および空腹時採血のみに限定した集団について結果の比較検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

秋田、大阪、高知、茨城の4地域住民の健診受診者のうち循環器疾患の既往の無い40~74歳男女を対象とした。空腹時採血者が多い時期を考慮し、ベースライン調査は、秋田、大阪、高知では1992~1997年、茨城では1998~2003年とした。脂質降下薬内服中の者、中性脂肪(TG)値400mg/dL以上の者、解析項目に欠損値を有する者は解析対象から除外した。追跡調査は秋田、大阪、茨城では2012年末まで、高知では2005年末までとした。

### 2. LDLc および nonHDLc の定義

LDLc 値は総コレステロール(TC)値とHDLコレステロール(HDLc)値、TG値からFriedewald式( $LDLc = TC - HDLc - 0.2 * TG$ )を用いて算出し、nonHDLc 値はTC値からHDLc 値を差し引いて算出した。

Friedewald式は空腹時採血(食後採血時間8時間以上)、非空腹時採血(食後採血

時間8時間未満)を問わず、LDLc 値の算出に用いた。

### 3. 心筋梗塞の定義

心筋梗塞はWHOの診断基準に基づき、典型的な症状(胸痛、胸部拘扼感など)に加え、急性期の心電図検査における冠性T波、ST上昇など心筋梗塞を示唆する所見、または血液検査における心筋酵素の逸脱の少なくとも一方を認めた場合を確実例、典型的な症状はあるものの、明らかな検査所見を認められなかった場合を疑い例と定義し、本研究では確実例および疑い例を併せて心筋梗塞発症とした。

### 4. 統計解析

LDLc 値は①140mg/dl未満、140mg/dl以上、②160mg/dl未満、160mg/dl以上に区分し、nonHDLc 値は①170mg/dl未満、170mg/dl以上、②190mg/dl未満、190mg/dl以上に区分し、それぞれ低値群に対する高値群の心筋梗塞発症ハザード比(HR)をCOX比例ハザードモデルにより算出した。同様に、LDLc および nonHDLc の連続量を用いて、39mg/dlの差毎に対する心筋梗塞発症HRも併せて算出した。交絡因子として、年齢、性別(男女計のみ)、BMI(連続量)、現在飲酒(あり、なし)、現在喫煙(あり、なし)、HDLc 値(連続量)、高血圧(収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、降圧薬服用のいずれかを満たす:あり、なし)、糖尿病(非空腹時血糖200mg/dl以上、空腹時血糖126mg/dl以上、血糖降下薬等の使用のいずれかを満たす:あり、なし)を調整した。

### 5. 倫理面への配慮

本研究は、大阪がん循環器病予防センター倫理審査委員会の承認を得ており、「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った。

## C. 研究結果

### 1. 解析対象者の特性 (表1)

本研究における全集団の解析対象者数は12,432人(男性:4,510人、女性7,922人)であり、平均13.9年の追跡期間中に心筋梗塞を28例(男性19例、女性9例)で認めた。また、空腹時採血のみに限定した集団の解析対象者数は5,298人(男性:2,119人、女性:3,279人)であり、平均14.4年の追跡期間中に心筋梗塞を13例(男性9例、女性4例)で認めた。

空腹時採血のみに限定した集団では、全集団よりもTG値、血糖値が低く、糖尿病合併者の割合がやや高かった。その他の特性に大きな違いは認められなかった。

### 2. 全集団におけるLDLC、nonHDLCの心筋梗塞発症ハザード比 (表2)

男性ではLDLC140mg/dL未満に対する140mg/dL以上のHRは1.55(95%信頼区間:0.60-3.98)であり、160mg/dL未満に対する160mg/dL以上のHRは1.45(0.42-5.05)であった(表3)。同様に、nonHDLC170mg/dL未満に対する170mg/dL以上のHRは1.78(0.70-4.56)であり、190mg/dL未満に対する190mg/dL以上のHRは0.90(0.21-3.97)であった。女性では高値群からの発症者数が0例または1例と極めて少ないため、検討困難であった。

### 3. 空腹時採血のみの集団におけるLDLC、nonHDLCの心筋梗塞発症ハザード比 (表3)

男性ではLDLC140mg/dL未満に対する140mg/dL以上のHRは2.97(0.76-11.59)であった。同様に、nonHDLC170mg/dL未満に対する170mg/dL以上のHRは1.21(0.29-5.11)であった。LDLC160mg/dL以上、nonHDLC190mg/dL以上での発症数0例または1例と極めて少ないためのLDLC160mg/dL未満、160mg/dL以上およびnonHDLC190mg/dL未満、190mg/dL以上の2区分での検討は困難であった。同様に、女性では高値群からの発症者数が0例であったため、検討困難であった。

## D. 考察

本検討から全集団では男性において、LDLC、nonHDLCによる心筋梗塞発症リスクが同等であった。この結果はCIRCS公表論文におけるLDLC、nonHDLCによる虚血性心疾患リスクが同等であったことと一致した結果であった。

空腹時採血のみに限定した集団においても点推定値が1を超えていることから、全集団における結果とリスク上昇という関連の方向としては一致していた。しかし、解析対象を空腹時採血のみに限定すると、対象者が約半分となり、心筋梗塞発症者数も半分となるため、結果がさらに不安定となることから、全集団で得られた心筋梗塞発症リスクが同程度である結果が採血条件による影響かを受けているか否かについては明らかにはできなかった。

CIRCS 公表論文では、対象者の多くが非空腹であることから、本検討では全集団と空腹時採血に限定した集団での比較を行うため、空腹時採血が多い時期をベースラインとした（本検討：ベースライン 1992～2003 年、追跡期間約 14 年；公表論文：ベースライン 1975～1987 年、追跡期間）。その結果、十分な追跡期間を得られず、心筋梗塞の発症者が少なかった。また、公表論文の結果から、LDLC は 120mg/dL 程度、nonHDLC は 140mg/dL 程度から虚血性心疾患リスクが上昇し始めることが報告されており、本検討で用いた LDLC140mg/dL、nonHDLC170mg/dL のそれぞれ 2 区分の検討では発症リスクが不明瞭になり易かった可能性が考えられる。今後の課題として、女性における LDLC、nonHDLC の心筋梗塞発症リスクへの関連、および採血条件が LDLC、nonHDLC の心筋梗塞発症リスクに影響を与えるか否かについては追跡期間をさらに延長し、心筋梗塞発症者数が増加した上で再度検討する必要がある。

#### E. 結論

比較的最近の集団においても、少なくとも男性では LDLC と nonHDLC による心筋梗塞発症リスクは同程度であることが示唆

された。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表  
1) 論文発表  
なし

2) 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

〔研究協力者〕  
村木功(大阪がん循環器病予防センター)

表 1. 解析対象者の特性 (全集団および空腹時採血のみに限定した集団)

	全集団		空腹時採血のみ	
	男性	女性	男性	女性
年齢(歳)	59.2±9.2	57.9±9.1	58.1±9.0	56.9±9.0
LDL-コレステロール値(mg/dL)	117.4±31.5	130.6±31.8	121.9±31.9	135.5±31.5
non HDL コレステロール値(mg/dL)	142.8±34.5	152.8±34.8	144.4±34.7	154.7±35.1
総コレステロール(mg/dL)	198.8±33.8	213.7±34.8	202.2±34.2	216.9±34.7
HDL コレステロール値(mg/dL)	56.1±14.8	60.9±14.1	57.8±15.2	62.3±14.1
中性脂肪値(mg/dL)	107[77-160]	97[70-136]	95.0 [69-137]	85 [63-115]
収縮期血圧値(mmHg)	132.7±19.1	128.8±19.0	132.9±18.8	130.1±18.5
拡張期血圧値(mmHg)	81.4±11.5	78.0±11.0	82.8±11.2	79.3±10.8
降圧薬服用(%)	17.3	15.9	17.2	15.5
高血圧合併(%)	43.1	34.3	43.7	35.9
血糖値(mg/dL)	109.1±32.8	101.6±26.0	104.1±21.4	97.5±18.6
血糖降下薬等使用(%)	2.7	1.7	2.6	1.3
糖尿病合併(%)	7.1	3.3	9.1	4.1
現在喫煙(%)	47.5	5.3	46.8	5.2
現在飲酒(%)	72.4	14.5	74.5	13.7
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.3±2.9	23.2±3.2	23.4±2.9	23.3±3.2
フォローアップ期間(年)	13.3±4.7	14.3±4.3	13.5±4.8	14.9±4.3
8時間以上の空腹採血率(%)	47.0	41.4	100	100

値は平均±標準偏差、中央値[25%点-75%点]または割合である。

表2. 全集団における LDL コレステロール値、Non-HDL コレステロール値に対する心筋梗塞発症ハザード比

性別	脂質検査種類	解析区分	対象者数	イベント発生数	ハザード比(95%信頼区間)
男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4510	19	1.56 (0.90-2.70)
		<140mg/dl	3452	12	1
		≥140mg	1058	7	1.55 (0.60-3.98)
	Non-HDL コレステロール	<160mg/dl	4111	16	1
		≥160mg	399	3	1.45 (0.42-5.05)
		39mg/dl 増加あたり	4510	19	1.41 (0.83-2.39)
女性	LDL コレステロール	<170mg/dl	3496	11	1
		≥170mg/dl	1014	8	1.78 (0.70-4.56)
		<190mg/dl	4103	17	1
	Non-HDL コレステロール	≥190mg	407	2	0.90 (0.21-3.97)
		39mg/dl 増加あたり	7922	9	0.31 (0.12-0.76)
		<140mg/dl	5076	8	1
女性	LDL コレステロール	≥140mg	2846	1	0.19 (0.02-1.50)
		<160mg/dl	6561	9	1
		≥160mg	1361	0	-
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	7922	9	0.28 (0.12-0.66)
		<170mg/dl	5580	8	1
		≥170mg/dl	2342	1	0.22 (0.03-1.81)
女性	Non-HDL コレステロール	<190mg/dl	6762	9	1
		≥190mg	1160	0	-

表 3. 空腹時採血のみに限定した集団における LDL コレステロール値、Non-HDL コレステロール値に対する心筋梗塞発症ハザード比

性別	脂質検査種類	解析区分	対象者数	イベント発生数	ハザード比(95%信頼区間)
男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2119	9	1.24 (0.55-2.79)
		<140mg/dl	1518	4	1
		≥140mg	601	5	2.97 (0.76-11.59)
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2119	9	1.04 (0.48-2.26)
		<170mg/dl	1603	6	1
		≥170mg/dl	516	3	1.21 (0.29-5.11)
女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3279	4	0.12 (0.02-0.66)
		<140mg/dl	1922	4	1
		≥140mg	1357	0	-
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3279	4	0.15 (0.03-0.82)
		<170mg/dl	2250	4	1
		≥170mg/dl	1029	0	-

分担研究報告書

一般住民における non-HDL-C の長期冠動脈疾患予測能および、潜在性冠動脈硬化との関連の検討

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 久松隆史 滋賀医科大学アジア疫学研究センター・特任助教

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・大学院

研究要旨

日本の一般住民を対象とした二つのコホート・データを用いて、Non-HDL-コレステロール (Non-HDLc) の一次予防における有用性を次の2点より検討した。(1) 非空腹時採血によるベースライン時のNon-HDLcが冠動脈疾患の長期予後を予測するか?(2) Non-HDLcはその他の脂質指標と比べて潜在性冠動脈硬化レベル(疾患発症前段階)でも関連を認めるか?

(1) 日本全国の一般住民を対象にしたコホート研究NIPPON DATA90の参加者のうち心血管病の既往なくかつ高脂血症治療中でない男女(40-74歳)5181人を対象とした。ベースライン時のNon-HDLcレベルは冠動脈疾患の長期予後(20年追跡期間中の冠動脈疾患死亡)と有意な正の関連を示し、その強さは総コレステロール(TC)に勝るとも劣らぬ値であった。(2) 滋賀県草津市の一般住民男性(40-79歳)で心血管病の既往なくかつ高脂血症治療中でない851人を対象に、潜在性動脈硬化指標である冠動脈石灰化との横断的関連を検討した。TC, LDL-コレステロールのみならず各種リポ蛋白と比較してもNon-HDLcは冠動脈石灰化とより強い関連を示した。

今回の検討にて、(1) Non-HDLcは非空腹時採血でも冠動脈疾患死亡の長期予後予測能を有すること、(2) 疾患発症前の段階においてもNon-HDLcは冠動脈硬化と強く関連していること、が明らかとなった。これらは一般住民を対象とした結果であり、一次スクリーニングにおけるNon-HDLcの有用性を支持する所見である。

A. 研究目的

健診などの一次予防目的のスクリーニング指標として従来のLDLコレステロール(LDLc)に代わりNon-HDLコレステロール(Non-HDLc)を用いることを考慮し、一般住民における

Non-HDLcの循環器イベント予測能をメタアナリシスの手法を用いて検討することが本研究班の疫学グループの骨子の一つである。

本分担研究では、われわれ滋賀医科大学公衆衛生学部門が中心的役割を果たしている一般

住民対象の二つのコホートを用いて、以下の2点を検討した。

(1) 非空腹時採血によるベースライン時の Non-HDLc が冠動脈疾患の長期予後を予測するか？(研究①: Non-HDLc と循環器疾患長期リスクの検討: 日本人一般集団コホートの20年追跡研究 NIPPON DATA90 より) (2) Non-HDLc はその他の脂質指標と比べて潜在性冠動脈硬化の段階でも関連があるか？(研究②: 一般住民男性における Non-HDLc, LDLc と潜在性冠動脈硬化との関連の検討)

「研究①」では、日本全国からの抽出集団である NIPPON DATA90 コホートを用いて Non-HDLc の長期予後(冠動脈疾患死亡) 予測能を総コレステロールとの比較も交えて検討した。「研究②」では、滋賀県草津市の地域住民男性における潜在性動脈硬化と Non-HDLc を含む脂質指標との関連を検討した。以下、研究方法・結果・考察は研究①、②ごとに記述する。

## B. 研究方法 (研究①)

研究①: Non-HDLc と循環器疾患長期リスクの検討: 日本人一般集団コホートの20年追跡研究 NIPPON DATA90 より

NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) は、昭和55年(1980年)および平成2年(1990年)に行われた循環器疾患基礎調査参加者を長期に追跡したコホート研究である。そのうち1990年をベースラインとした後者を NIPPON DATA 90 と呼ぶ。今回の検討では、その参加者のうち、40歳以上75歳未満、心血管疾患既往のない者、高脂血症の治療を受けていない者を対象とした。

高脂血症の治療は、「高脂血症又は高コレス

テロール血症について、医師の治療を受けたことがありますか」という質問に「あり」と回答した者への追加質問である「現在の治療はどうしてですか⇒1: 通院していない、2: 通院(月1回未満)している、3: 通院(月1回以上)している、4: 入院している、5: その他」において2~4のいずれかを選択した者を治療中とした。エンドポイントは虚血性心疾患死亡(*International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> (ICD9): 410-414, ICD10: I20-25*)とした。

国内外のこれまでの研究ではコレステロールまたは Non-HDLc と脳卒中のリスクとに明らかに関係を認めていないものが多いため<sup>1,2</sup>、今回の解析では脳卒中はエンドポイントには含めなかった。説明変数としては Non-HDLc 連続変数1標準偏差(SD)あたり、及び170mg/dL以上・未満を用いた。また総コレステロール(TC)を説明変数として同様の解析(TC1SDあたりおよび220mg/dL以上・未満)を行った。Non-HDLc およびTCのカットオフ値170mg/dL、220mg/dLは動脈硬化学会のガイドラインに準拠した。

調整変数には、年齢(連続変数)、高血圧(収縮期/拡張期血圧 $\geq$ 140/90mmHg または降圧薬服用)の有無、糖尿病(随時血糖200mg/dl以上、空腹時血糖126以上、HbA1c6.1%(JDS)以上、血糖降下剤使用)の有無、喫煙の有無、飲酒の有無、body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>)、性を用いた。総コレステロールを説明変数とした場合と比較するため、HDL-コレステロールは説明変数に加えなかった(この点は、総括研究と異なる)。男女別で解析した結果、傾向が同じであったため両者を併合したものを提示した。

(倫理面への配慮)

本コホート研究は1994年から追跡調査として継続されており、関係省庁の承認と滋賀医科大

学倫理委員会の承認を経て、継続した疫学コホート研究として実施されている。

### C. 結果 (研究①)

解析対象者は5181人(うち男性2217人)である。20年追跡期間中に虚血性心疾患死亡を69名に認めた。ベースライン時の対象者特性を男・女別に述べると、平均年齢:男55.2歳・女54.5歳、NON-HDLc:男147mg/dL・女154mg/dL、総コレステロール:男198mg/dL・女211mg/dL、収縮期血圧:男139mmHg・女136mmHg、BMI:男23.0kg/m<sup>2</sup>・女23.1kg/m<sup>2</sup>、高血圧:男53%・女47%、糖尿病:男7%・女5%、現在飲酒:男55%・女9%、現在喫煙:男61%・女6%であった。

NON-HDLc および総コレステロールと虚血性心疾患のハザード比を表1、表2に示す。なお、男女別の解析結果が同様であったため併合した結果のみを示す。NON-HDLc $\geq$ 170mg/dLの場合170mg/dL未滿に比べてハザード比は1.96(95%信頼区間:1.18, 3.25)と有意な上昇を示した。総コレステロール $\geq$ 220mg/dLの場合220mg/dL未滿に比べてハザード比は上昇傾向を示したが有意ではなかった。1標準偏差上昇あたりで見た場合、NON-HDLcも総コレステロールもほぼ同様の有意な死亡ハザードの上昇を認めた。すなわち、NON-HDLcで1.34(1.07, 1.69)、総コレステロールで1.30(1.03, 1.64)であった。

### D. 考察 (研究①)

日本全国から抽出された一般住民コホートの20年追跡において、非空腹時採血によるNON-HDLc上昇が虚血性心疾患のリスク上昇と有意な関連を有することが明らかになった。この関連の強さは総コレステロールと比較して

も勝るとも劣らないことも同時に示された。またカットオフをNON-HDLc $\geq$ 170mg/dLにした場合はTC $\geq$ 220mg/dLよりもハザード比が大きかった。

本コホートの特徴として層化無作為抽出された全国300地域の住民を対象にしている点、20年の長期追跡である点、CDC標準化プログラムによる脂質測定が行われている点、死亡がエンドポイントである点、などがあげられる。また、多くの参加者が非空腹時で採血されているため、より“現実的”な健診状況で行われた研究である。このような条件下にてベースライン時のNON-HDLcレベルが冠動脈疾患死亡の長期リスクと有意に関連していたことは非常に重要である。なお、本研究①では、調整変数が総括研究と異なるため、ハザード比などが総括研究報告と若干異なっている点も付け加えておく。

### B. 研究方法 (研究②)

研究②:一般住民男性におけるNON-HDLc, LDLcと潜在性冠動脈硬化との関連の検討

欧米で冠動脈の潜在性動脈硬化指標として臨床にも用いられている冠動脈石灰化を利用し、NON-HDLc, LDLcを含む各種脂質(指標)との横断的関連を検討した。

#### 1. 調査対象

滋賀動脈硬化研究(Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis:SESSA)参加者が本研究の対象である。SESSAは潜在性動脈硬化進展要因の検討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。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)を対象にベースライン調査

を2006-2008年にかけて行った。

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、ベースライン調査時の中性脂肪400mg/dL以上の者を除外した循環器疾患既往のない男性を対象とし、ベースライン調査のデータを用いて横断解析を行った。

## 2. 血中脂質測定・評価

12時間の空腹後に採血を行い採血後90分以内に4°C、3000回転にて15分間遠心分離した検体を用いた。測定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) /Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CDC/CRMLN)による脂質測定の標準化基準を満たした単一のラボで行った。

総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG) は酵素法により、HDL-Cは直接法にて測定した。LDL-CはFriedewaldの式を用いた (上述のように血清TG  $\geq$  400mg/dLの者は最初に解析から除外している)。血中の各種リポ蛋白は核磁気共鳴分光分析 (NMR spectroscopy) 法にて測定した (LipoScience社、米国)<sup>3</sup>。VLDL、LDL、IDL、HDLおよび各サブクラスを定量した。

## 3. 冠動脈石灰化

ピッツバーグ大学 Cardiovascular Instituteにおけるプロトコールに従って以下のように測定した。大動脈起始部より心尖部までを3mm厚で連続単純CT注1,2画像を撮影した。撮像に用いたのはエレクトロンビームCT (EBCT) あるいは多検知器列CT (MDCT)を用いた。AccuImage (AccuImage Diagnostic, San Francisco, California)のソフトウェアを用い、Agatston法<sup>4</sup>を用いて、右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝それぞれのAgatston Scoreとして定量化した。測定・評

価はピッツバーグ大学の上記施設にてトレーニングを受けた日本の担当医師1名が被験者の特性を知らされていない状況にて行った。Agatston Score  $>0$ を石灰化ありと定義した。

各脂質指標1標準偏差 (1SD) 上昇 (または低下) あたりの「石灰化あり」多変量調整オッズ比をロジステック回帰にて算出した。調整変数は、年齢、喫煙、アルコール摂取 (g/日)、body mass index (kg/m<sup>2</sup>)、血糖、収縮期血圧、服薬状況 (高血圧、糖尿病)、撮像したCTタイプ (EBCT・MDCT) である。

(倫理面への配慮)

本研究の参加者には口頭による事前説明を行った後、書面での同意を得ている。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。

## C. 結果 (研究②)

対象者数は40-79歳男性851人。石灰化ありの者523人、なしの者328人。石灰化なしの者に比べてありの者は高齢、飲酒量が多い、BMIが高い、血圧が高かった。脂質では、石灰化ありの者はHDL-Cが低く、TGが高く、Non-HDL-Cが有意に高かった。

1標準偏差 (1SD) 上昇 (あるいは低下) あたりの冠動脈石灰化を有するオッズ比を図に示した。Non-HDL-C、LDL-C、TCの各1SD上昇あたりのオッズ比はそれぞれ1.30、1.21、1.22であった。

## D. 考察 (研究②)

Non-HDL-Cの検診における有用性を検討するエビデンスの一つとして、潜在性動脈硬化とNon-HDL-Cを含む各種脂質指標との関連を一般住民対象男性データを使用して検証した。その結果LDL-Cと比較して冠動脈石灰化とNon-HDL-C

とにより強い関連が認められた。すなわち潜在性動脈硬化レベル（疾患発症前段階）においても、Non-HDLcは冠動脈硬化と有意な関連を有しており、関連の強さはLDLcと同様かそれ以上であった。

本研究のように一般住民を対象に潜在性動脈硬化との関連を示したものは、我々の知る限り本邦初である。Agatstonスコアなどを用いた定量的な冠動脈石灰化は冠動脈硬化と密接に関連しており、冠動脈疾患の予後予測能にも優れていることが欧米の疫学研究などで示されている。<sup>5</sup> 血中のNon-HDLcがLDLcを含む動脈硬化惹起性の全リポ蛋白中のコレステロールであることを考えると、我々の結果は既存の研究結果と矛盾しない。実際、各種リポ蛋白を含む各種指標と比べてもNon-HDLcは冠動脈石灰化と強く関連しており<sup>6</sup>、冠動脈疾患予後予測能におけるNon-HDLcの他の脂質・リポ蛋白指標に比べた）優位性も海外より報告されている。<sup>7</sup>

冠動脈疾患発症前段階でも Non-HDLc が冠動脈硬化と強く関連していることは、本研究班のこれまでの検討内容と合致し、支持する知見である。

## E. 結論

今回の検討にて、以下のことが示された。(1) 日本全国の一般住民を対象にした 20 年追跡コホート NIPPON DATA90 にて、ベースライン時の Non-HDLc レベルが冠動脈疾患の長期予後（死亡）と有意な正の関連を示した。このコホートでは多くの参加者が非空腹採血による脂質測定がなされており、現実的な健診・スクリーニングにおいても Non-HDLc の有用性が示された。(2) 地域の一般住民男性を対象にした検討で、潜在性冠動脈硬化指標である冠動脈石灰化と

の関連において Non-HDLc は TC や LDLc よりも強い関連を示した。

以上の結果は、一般住民を対象とした一次スクリーニングにおける Non-HDLc の有用性を支持する所見である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hisamatsu T, Fujiyoshi A et al. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2014;236:237-243.
2. Zaid M, Fujiyoshi A et al. High-density Lipoprotein Particle Concentration and Subclinical Atherosclerosis of the Carotid Arteries in Japanese Men. *Atherosclerosis*. 2015;239:444-450.

### 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. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban

- Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. Apr 2009;203(2):587-592.
2. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. Dec 1 2007;370(9602):1829-1839.
  3. Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med*. Dec 2006;26(4):847-870.
  4. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. Mar 15 1990;15(4):827-832.
  5. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. Oct 17 2006;114(16):1761-1791.
  6. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, Blumenthal RS, Raggi P. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):289-295.
  7. Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. Feb 24 2009;119(7):931-939.

表1. Non-HDLC (NHDLC) 値と冠動脈疾患死亡ハザード比 (95%信頼区間)

	NHDLC (mg/dL)		P	NHDLC 1標準偏差 (37mg/dL)上昇あ たり	P
	<170mg/dl	≥170mg/dl			
対象者数	3600人	1581人			
イベント数	38	31			
ハザード比	基準群	1.96 (1.18-3.25)	0.01	1.34 (1.07-1.69)	0.01

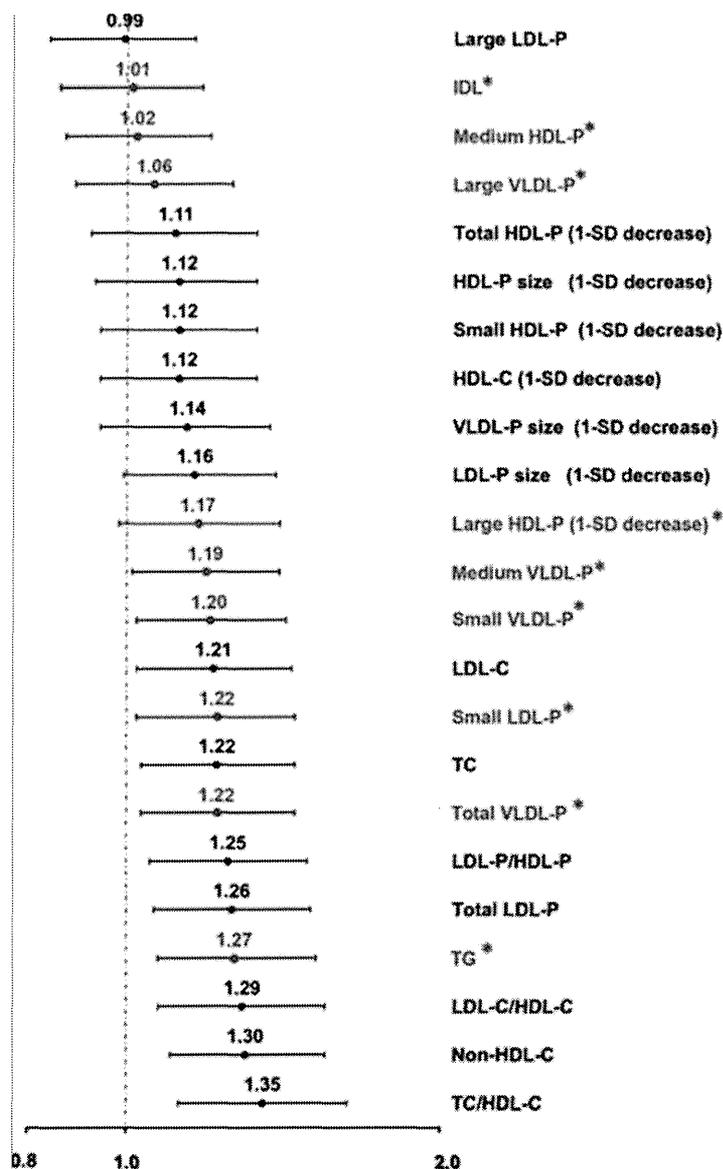
調整因子: 年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、現在飲酒、BMI、性別  
 対象人数 5181人(男性2217人)。男女の傾向は同様のため併合した。

表2. 総コレステロール値と冠動脈疾患死亡ハザード比

	総コレステロール (mg/dL)		P	総コレステロール 1標 準偏差 (36mg/dL) 上昇 あたり	P
	<220mg/dl	≥220mg/dl			
対象者数	3420人	1761人			
イベント数	41	28			
ハザード比	基準群	1.41 (0.86-2.33)	0.18	1.30 (1.03-1.64)	0.03

調整因子: 年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、現在飲酒、BMI、性別  
 対象人数 5181人(男性2217人)。男女の傾向は同様のため併合した。

図. 滋賀県一般地域住民男性（40-79歳、851人）における各種脂質指標の1標準偏差上昇（低下）あたり「冠動脈石灰化あり」の調整オッズ比



注 1) \*印を付した指標はログ変換後の1標準偏差にて算出した。

注 2) 総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG) は酵素法により、HDL-C は直接法にて測定した。

LDL-C は Friedewald の式を用いた。それ以外のリポ蛋白は核磁気共鳴分光分析法にて測定した。

注 3) “-P” (粒子数: particle の意)。

注 4) 調整変数は年齢、喫煙、アルコール摂取、body mass index、血糖、収縮期血圧、服薬状況 (高血圧、糖尿病)、撮像に用いた CT タイプ (EBCT・MDCT)。

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

研究分担者 三井田 孝 順天堂大学大学院 臨床病態検査医学 教授

#### 研究要旨

今年度は、健常群と患者群から空腹時および食後に 183 検体を採取した。検体は、大阪大学と国立循環器病研究センターの 2 施設において、インフォームドコンセントを取得した者から採取した。血清を分離後に 2 本に分け、1 本は CDC の基準法により、もう 1 本は直接法により LDL-C と HDL-C を測定した。直接法は、国内で最もよく使用されている上位 4 試薬を用いた。現在、対象者の背景を調査中で、前回の検討で測定した 173 検体のデータと合わせて詳細に解析を行う予定である。

一方、欧米と我が国の TG 値の差の原因である遊離グリセロールを、グリセロール未消去法とグリセロール消去法の TG 値の差として測定した。遊離グリセロールには大きな個人差を認めた。次年度に、臨床的な背景と遊離グリセロールの関係を検討する計画である。

#### A. 研究目的

LDL-C と HDL-C の直接法は、日常診療や健診などで広く用いられている。我々は、新鮮な検体を用いて、LDL-C と HDL-C 直接法の正確性について検討し、2012 年と 2014 年にその結果を報告した。その結果、性能が不良だった試薬の製造販売の中止や、試薬の改良、キャリブレーションの値付けの変更などの改善につながった。しかし、特に LDL-C 直接法の正確性については、十分に検証されたとは言えない。また、直接法の利点の一つに食後の検体でも測定できることがあげられるが、前回の検討では検体数が不足であったため、食後検体のみで正確性を確かめることができなかった。

前回の我々の検討では、先行研究である Miller らの検討で用いられた Error

Component Analysis を用いて統計解析を行った。この方法は、採取する検体の分布に著しい偏りがあると結果に大きく影響することが知られている。そのため、信頼性のある結果を得るためには、トリグリセライド (TG)、LDL-C、HDL-C の分布に偏りのない集団から検体を得る必要がある。そこで、今年度は、検体の脂質値の分布を確認しながらサンプルを採取し、LDL-C と HDL-C を直接法と米国疾病管理予防センター (CDC) の基準法 (RMP 法) で測定した。

一方、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」では、LDL-C 直接法の正確性について十分な検証が行われていないことから、原則として LDL-C は計算式で求めることを推奨している。計算では、総コレステロール、HDL-C とともに TG を使用する。

しかし、欧米では遊離グリセロールも含めてTGとして測定するのに対し、我が国では遊離グリセロールをあらかじめ消去してからTGを測定している。世界的には、遊離グリセロールを含めたTGの測定法（グリセロール未消去法）が主流を占めている。遊離グリセロール値がどれほどであるのか、病態によって差があるのかなど、詳細はよくわかっていない。そこで、生化学検査を行った残余検体を用いて、遊離グリセロールの濃度を調べた。

## B. 研究方法

### a) 検討1：LDL-C直接法およびHDL-C直接法（4社）の正確性の検討

国立循環器病研究センターと大阪大学医学部附属病院において、成人被験者から、食後の絶食時間に関わらず静脈血を採取した。血清を分離後、2本に分けた。これらの検体は、4℃以下に保って24時間以内に直接法またはRMP法でLDL-CとHDL-Cを測定した。

2本に分けた検体のうちの1本は、国立循環器病研究センター予防健診部の脂質基準分析室（国内で唯一CDCの認証を受けている）に送った。超遠心法で1.006より軽い分画をチューブスライサーで除去した上層（分画①）と、その下層にヘパリン・マンガンを追加してアポB含有リポ蛋白も除去した上清を得た（分画②）。分画①と②のコレステロール濃度はAbell-Kendall法で定量した。LDL-Cは[分画①のコレステロール濃度]－[分画②のコレステロール濃度]で求め、分画②のコレステロール濃度を

HDL-Cとした。

2本に分けた血清のうちもう1本は、京都府立医科大学検査部へ4℃以下で凍結しないように輸送した。先行研究と同じ分析機であるHitachi 7170を用いて、4社のLDL-CおよびHDL-C直接法（表1）でLDL-CおよびHDL-Cを測定した。

### b) 検討2：グリセロール未消去法と消去法の2種類のTG測定試薬を用いた遊離グリセロール測定の検討

生化学検査の残余血清を用いて、血清TG値を、グリセロール未消去法とグリセロール消去法の2法で測定した。両者の差を、遊離グリセロール濃度とし、その分布を調べた。また、一部の検体は凍結保存し、後日に遊離グリセロール測定と同時に、遊離脂肪酸濃度も測定し、両者の関係を調べた。

#### （倫理面への配慮）

検討1では、被験者に説明文書を用いて本検討の趣旨を説明し、文書によるインフォームドコンセントを得た。データは、検体採取施設で匿名化し、サンプルの測定は匿名化番号を用いて行った。なお、本検討のプロトコールは、順天堂大学、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ている。

検討2では、生化学検査が終了した残余検体を用い、匿名化後に日本臨床検査医学会の勧告に従って測定を行った。なお、本検討のプロトコールは、順天堂大学、東邦大学佐倉病院、東京女子医科大学、信州大学、の倫理委員会で承認を得ている。