

201508009A

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

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 寺本 民生

平成 28 (2016) 年 3 月

I. 構成員名簿	
II. 総括研究報告書	
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	
寺本 民生	1
III. 分担研究報告書	
1. 虚血性心疾患スクリーニングを目的とした Non-HDL コレステロールの カットオフ値の検討	
岡村 智教	9
2. LDL コレステロールと Non-HDL コレステロールの頻度比較および Non-HDL コレステロールによる循環器疾患発症予測 —吹田研究より—	
宮本 恵宏	14
3. 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	
木山 昌彦	30
4. 一般住民における non-HDL-C 高値者の特性および 脳卒中死亡予測能の検討	
藤吉 朗	34
5. 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	
三井田 孝	40
6. 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	
西村 邦宏	51
7. 糖尿病患者における糖負荷後カイロミクロンの分泌亢進および 耐糖能異常患者における空腹時カイロミクロンレムナントの増加の検討	
山下 静也	57
8. わが国の試薬メーカーを対象とした脂質標準化の現状	
中村 雅一	68
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
V. 研究成果の刊行物・別刷	81

# I. 構 成 員 名 簿

平成 27 年度  
 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-HLD 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

構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	寺本 民生	帝京大学医学部 臨床研究医学講座	特任教授
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	教授
	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター 予防健診部	部長
	木山 昌彦	大阪がん循環器病予防センター	副所長兼 予防健診部長
	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
	三井田 孝	順天堂大学大学院 臨床病態検査医学	教授
	西村 邦宏	国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター	室長
	山下 静也	地方独立行政法人りんくう総合医療 センター	病院長
	中村 雅一	国立循環器病研究センター 予防健診部 脂質基準分析室	室長

## Ⅱ. 総括研究報告書

総括研究報告書

「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」

研究代表者 寺本民生 帝京大学医学部臨床研究医学講座 特任教授

研究要旨

本研究は、(1) わが国におけるnon HDLの冠動脈疾患 (CAD) リスクとしての意義をLDL-Cとの比較という観点から疫学手法で検証、(2) どのような条件 (患者背景・脂質レベル・採血時間など) で測定した場合にLDL-C直接法が信頼できるのか、(3) 高脂血症のタイプや採血条件により直接法で測定したLDL-Cとnon HDLの関係が異なるのか、という3点を明らかにすることを目的とした。この目的完遂のため、平成25年度から、疫学グループと臨床検査グループに分けて検討した。1. 疫学グループは、昨年度までの研究により、non HDLのCADの予測能はLDL-Cに勝るとも劣らないということが証明されたことから、実際のカットオフ値の値付けの検討を行った。吹田研究で、条件のあう3822名 (男性1755名、女性2047名、平均観察期間13年、虚血性心疾患の発症件数126例) の検討から、non HDL : 190mg/dlを当てはめた場合、ハザード比1.77 (95%信頼区間1.20-2.63)、AIC: 1873.46、BIC : 1929.70とLDLCを含めた他の15個のカットオフ値を用いた場合と比べて、統計学的に最もあてはまりのよい結果となった。2. 臨床検査グループは、昨年度に収集した183検体のうち、解析対象の基準を満たした168検体 (健常群, n=59; 疾患群, n=109) において、市場のシェアが最も大きい4社のLDL-C直接法とCDCの基準法 (BQ法) でLDL-Cを測定し、両者の関係を調べた。健常群および患者群において、空腹時か食後かに関わらず、全試薬において両者は良好な相関を示した。試薬間の大きな差異は認めなかった。また、測定済みのデータを用いて、健常群と脂質異常症群でnon HDL-CとアポBの関係を調べた。健常群ではnon HDLはアポBと強い正相関を示した。この関係は、II a型・II b型高脂血症でも同様だった。III型・IV型・V型高脂血症では、non HDLの値に比べアポBが低値を示す検体が少なくなかった。non HDLを脂質異常症のスクリーニングに用いる際には、高TG血症を合併する際に注意が必要であると考えられる。さらに、今年度は4回の講演会を各地で行い、実地医家からアンケート調査を実施し、約75%の医師がnon HDLを使用することに賛意を示した。

以上のことから、non HDLを特定健診に用いることは疫学的観点、臨床検査的観点から妥当と考えられ、そのカットオフ値を190mg/dlとすることが妥当と考えられた。

## A. 研究目的

本研究は、(1) わが国における non HDL の冠動脈疾患 (CAD) リスクとしての意義を LDL-C との比較という観点から疫学手法で検証、(2) どのような条件 (患者背景・脂質レベル・採血時間など) で測定した場合に LDL-C 直接法が信頼できるのか、(3) 高脂血症のタイプや採血条件により直接法で測定した LDL-C と non HDL の関係が異なるのか、という 3 点を明らかにすることを目的とする。最初の 2 年間で、non HDL の CAD 発症予測能は LDL-C に勝るとも劣らないことが判明したので、本年度は CAD 予測能の優れるカットオフ値の値付けを検討することとした。また、LDL-C の直接法の正確度に関する研究では、これまで、問題となった試薬の改善を求め、改善された試薬を用いて、どのような環境下で LDL-C 直接法を活用できるか検討することとした。

## B. 研究方法

1. 疫学的検討: 本研究の対象は吹田研究に参加した 6483 名のうち、ベースライン調査時に 40 歳未満又は 75 歳以上である 1558 名、脳梗塞又は虚血性心疾患の既往がある 122 名、非空腹時採血 392 名、脂質降下薬使用 103 名、TG400 mg/dL 以上 75 名、追跡不能又は欠損値あり 411 名を除いた 3822 名 (男性 1755 名、女性 2047 名、平均観察期間 13 年) とした。非空腹時採血者及び TG 400 mg/dL 以上の対象者を除外した理由は、LDL-C を Friedewald 式にて算出しているためである。

エンドポイントである虚血性心疾患の発症は「心筋梗塞発症 + 明かな coronary intervention 有り + 24 時間以内の内因性急性死」で定義し、平均観察期間 13 年の中で、発

症件数は 126 例であった。

解析にあたり、non HDL は 160 mg/dL~195 mg/dL の間で、LDL-C は 140mg/dL~175 mg/dL の間で 5mg/dL 刻み (8 パターン) に 2 値化し、各々のカットオフ値における虚血性心疾患の発症との関連を Cox 比例ハザードモデルで評価した。なお、LDL-C 140mg/dL 以上をカットオフとした場合は日本動脈硬化学会基準 (以下 JAS 基準)、160mg/dL 以上をカットオフとした場合は ATP III 基準に相当する。Cox モデルの調整因子としては年齢・高血圧の有無・糖尿病の有無・HDL-C・BMI・現在喫煙・現在飲酒・性を用いた。また、各々の Cox モデルは赤池情報量基準 (AIC)、Bayes 情報量基準 (BIC) にて評価を行い、より適切なカットオフ値を探索した。なお、吹田研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得て遂行されている。

### 2. 臨床検査学的検討

#### a) 検討 1: LDL-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採血を行った成人被験者 (183 例) について、全例で総コレステロール (TC)、TG、LDL-C (LDL-C 直接法と BQ 法)、HDL-C (HDL-C 直接法と CDC 基準法) を測定した。測定済の検体は、キャップ付きのセラムチューブへ移し、京都府立医科大学検査部で、 $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結して保存した。

LDL-C 直接法の試薬は、4 種類を用いた。これらの対象者において、性別、年齢、既往歴、服薬の有無、診断名、絶食時間を調査した。予め設定した基準に基づき、(1)胆汁うっ滞性肝疾患、(2)TG > 1,000mg/dL、(3) LDL-C < 20mg/dL、(4) HDL-C < 20mg/dL または  $\geq 100\text{mg/dL}$ 、(5)患者情報に欠損がある、のいずれかを満たす検体は解析から除外した。患者情

報と測定結果より、なんらかの疾病で治療中か、LDL-C > 160mg/dL または TG ≥ 200mg/dL の場合は疾患群に、いずれにも相当しない場合は健常群に分類した。

b) 検討 2：健常群および脂質異常症群における non HDL とアポ B の関係の検討

健常群と脂質異常症群から空腹時に採血し、すでに測定済みの TC と HDL-C の値を用いて、non HDL を計算した (= TC - HDL-C)。アポ B は免疫比濁法で測定した値を用いた。健常者における non HDL とアポ B の関係から回帰式を求め、WHO 分類の高脂血症型別に、健常群で認められた両者の関係が保たれているかどうか調べた。

(倫理面への配慮)

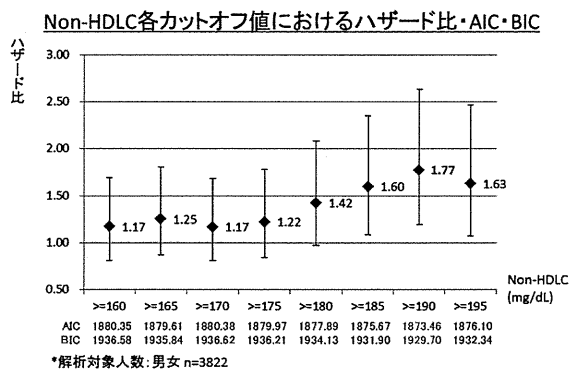
無作為抽出した者のうち口頭による事前説明を行った後、書面での同意を得た者が本コホートの対象者である。また、本コホート研究は滋賀医大の倫理委員会の査定後、承認を得ている (No.17-19、No.17-83)。

C. 結果

1. 疫学的検討：吹田研究における男女 3822 人中 CAD 発症者は 126 名であり、non HDL、LDL-C の各カットオフ値でのイベント発生数は 30～60 人と判断可能な人数が分布していた。

図 1 に non HDL 各カットオフ値における解析結果を示す。

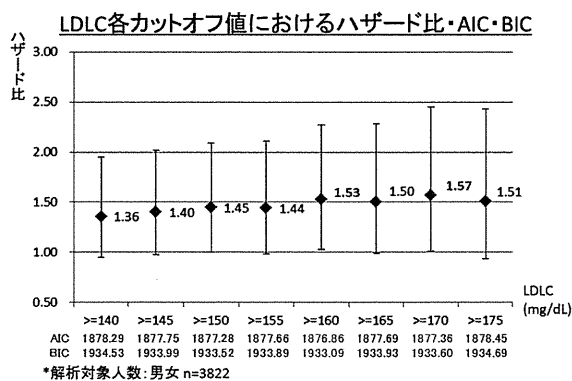
図 1



non HDL 190 mg/dL 以上をカットオフ値とした場合、ハザード比 1.77 (95%信頼区間 1.20-2.63)、AIC: 1873.46、BIC: 1929.70 と他の 7 個のカットオフ値を用いた場合と比べて、統計学的に最もあてはまりのよい結果となった。

次に LDL-C 各カットオフ値における解析結果を図 2 示す。

図 2



LDL-C 160 mg/dL 以上をカットオフ値とした場合、ハザード比 1.53 (95%信頼区間 1.03-2.27)、AIC: 1876.86、BIC: 1933.09 と他の 7 個のカットオフ値に比べて、AIC・BIC では最も低い値となった。

3. 臨床検査学的検討

a) 検討 1

収集した 183 検体のうち、あらかじめ定めた除外規定に該当したのは 15 検体であった。これらを対象から除いた残りの 168 例を、合



併する疾患や脂質異常症がない健常群 59 例と、これらを認める疾患群 109 例の 2 群に分けて、以下の解析を行った。

#### (1) LDL-C (直接法) と LDL-C (BQ 法) の差の検討

検討した 4 社の試薬は、BQ 法に対する平均バイアスが、健常群で 0.04~0.61%、疾患群で 0.44~1.07% と非常に小さかった。

4 社の間には、その性能に大きな差はなかった。

#### (2) 空腹時および食後採血検体の比較

健常群では、59 検体中 43 検体 (72.9%) が、疾患群では 109 検体中 47 検体 (43.1%) が食後採血であった。いずれの試薬においても、直接法で測定した LDL-C と BQ 法で測定した LDL-C の関係はほぼ同じであった。

#### (3) 高 HDL-C 検体における LDL-C および HDL-C 直接法の試薬間差の検討

最後に、今回の検討では対象から除外された高 HDL-C 検体 (n=73) について、各社の LDL-C 直接法と HDL-C 直接法の値を比較した。CDC の基準法では、HDL-C < 110mg/dL が 2 例、110~150mg/dL が 2 例、150mg/dL ≤ が 3 例であった。HDL-C 直接法で測定した HDL-C 値の試薬間差は、HDL-C < 110mg/dL では 10mg/dL 前後と小さかったが、HDL-C が 110~150mg/dL では 25 mg/dL 前後、HDL-C が 150mg/dL ≤ では 40~60mg/dL と著明に大きかった。胆汁うっ滞性肝疾患が疑われる 1 例では、HDL-C の試薬間差は 190 mg/dL 以上にも達した。これらの高 HDL-C 血症検体では、BQ 法で測定した LDL-C の値は 53~112mg/dL と正常範囲内だった。HDL-C < 110mg/dL の検体では、LDL-C 直接法の試薬間差は 10 mg/dL 未満しかなかったが、HDL-C が 110~150mg/dL の検体では、

LDL-C 直接法の試薬間差がほとんどなかったり、20 mg/dL くらいあったりとバラツキがあった。HDL-C が 150mg/dL ≤ では LDL-C 直接法の試薬間差は 20~40mg/dL と大きかった。胆汁うっ滞性肝疾患が疑われる 1 例では、LDL-C 直接法の試薬間差は 170mg/dL もあった。

#### b) 検討 2

最初に、健常者 199 名において、non HDL と ApoB の相関を調べた。両者の間には、有意な強い正の相関を認めた。(Y = 0.681X + 10.0, R = 0.958, p < 0.00001)

次に、健常人における non HDL とアポ B の関係が、どの高脂血症の型にも当てはまるのか検討した。対象者を II a 型、II b 型、III 型、IV および V 型高脂血症に分類し、non HDL を X 軸に、アポ B を Y 軸にとり、データをプロットした。健常者のデータから求めた回帰曲線を、これらのグラフに表示した。II a 型と II b 型では、健常群の回帰直線上にデータがほぼ分布していたが、III 型や IV・V 型では、大きく回帰直線から乖離するデータを認めた。IV・V 型高脂血症のデータを、TG の値別にプロットしてみたところ、TG が 400mg/dL 未満では、ほぼ回帰直線上にデータを認めたが、TG が 600mg/dL 以上では、回帰直線から外れるデータが明らかに多くなった。TG がこの中間にある場合は、回帰直線に近いデータがある反面、大きく外れたデータもあった。

#### D. 考察

疫学的検討：本研究の結果から、虚血性心疾患発症に対する non HDL 185~195 mg/dL 以上 (ATP III 基準 ± 25~35mg/dL) が虚血性心疾患発症スクリーニングのためのカットオフ値として適当と考えられた。一方、non HDL と

同様の方法で LDL-C の最適カットオフ値を探索したところ 160 もしくは 170 mg/dL 以上 (ATP III 基準もしくは+10mg/dL) と考えられた。また、虚血性心疾患に対する non HDL と LDL-C の診断能は比較した場合、ほぼ同程度か統計学的な有意差はつかないものの、non HDLの方がやや優れている事が示された。動脈硬化性疾患ガイドライン 2012 年版では、LDL-C と non HDL のスクリーニング基準は、それぞれ 140mg/dL、170mg/dL となっているが、これらは他の危険因子の評価も必要な警戒域であり、コレステロール単独での治療を示唆する値ではない。実際、上記のガイドラインでも、他の危険因子を伴わない低リスク者 (カテゴリー I) の LDL-C と non HDL の管理目標値は、それぞれ 160mg/dL、190mg/dL であり、本研究で示されたカットオフ値とほぼ同じ値を示した。

わが国においても non HDL の有用性を示すエビデンスが蓄積されてきているが、それらのターゲットは高 TG 血症が前面に出てきている場合であり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に示されているように、non HDL のわが国における位置づけは LDL-C の管理目標達成後の二次目標もしくは食後採血や TG 高値の場合の LDL-C の代替マーカーに過ぎない。本研究のように一般集団での虚血性心疾患の予測マーカーとしてプライマリーに non HDL のカットオフ値を評価した研究はほとんどなく、本研究において LDL-C と比較して non HDL の発症予測能が勝るとも劣らない結果となった事は、空腹時採血でなくても運用可能であり、構成要素である血清総コレステロールと HDL-C のわが国における測定精度が高いという測定上の利点と併せて、今後 LDL-C に代えて健診現場で non HDL を運用していくにあた

って大きな利点となると考えられる。

臨床検査学的検討：LDL-C と HDL-C の直接法は、リポ蛋白中のコレステロール濃度を測定する検査である。1990 年代に、我が国の試薬メーカーが、前処理をせず血清を使って直接これらを測定する方法を発表した。それまでは、LDL-C は研究室レベルで行われている超遠心法か計算式で、HDL-C も超遠心法か前処理を必要とする沈殿法でしか定量できなかった。現在では、LDL-C と HDL-C 直接法は、健診や医療施設におけるルーチン検査として一般に使用されるようになった。しかし、化学的な純物質が存在するコレステロールとは異なり、LDL-C や HDL-C 直接法は、標準物質を用いて精度管理することができない。さらに、直接法では、凍結検体や長期保存検体を用いると、マトリックス効果のために新鮮検体とは異なった測定値となることが知られている。そこで、本検討では、これまでの検討と同様に、新鮮な検体を新たに採取して正確性を検討することにした。既報の検討では、TG が 1,000mg/dL 以上、HDL-C が 100 mg/dL 以上、LDL-C または HDL-C が 20 mg/dL 未満の場合に、直接法の正確性を検討する対象から除外した。しかし、この範囲内であっても、I 型 (n=1) および III 型高脂血症 (n=2) では、CDC の RMP 法と直接法の LDL-C の間に乖離が認められた。直接法は、LDL や HDL の組成が正常の粒子と著しく異なる場合に、異なる試薬間での測定値にばらつきが生じる。従来、胆汁うっ滞性肝疾患では直接法でうまく LDL-C や HDL-C を測定できないことが知られている。今回の検討で、直接法を使用すべきでないその他の疾患として胆汁うっ滞性肝疾患においても直接法が使用できないことが明らかとなり、その他の疾患群に関しても、さらに結論を出すことができる

と考えられる。

## E. 結論

本研究の結果から

- 1、 non HDL は CAD 発症予測のスクリーニング検査として LDL-C に勝るとも劣らないマーカーであることが、国内コホート研究から明らかになった。
- 2、 non HDLC を 185~195 mg/dL 以上が、一般住民集団における虚血性心疾患発症スクリーニングのためのカットオフ値として適当と考えられ、その診断能は LDLC に勝るとも劣らないことが示された。
- 3、 LDL-C 直接法については、この間の研究から正確度の劣る試薬は市場から撤退もしくは改善され、ほぼ健常者の場合、食事に関係なく正確度は保証された。
- 4、 LDL-C 直接法は III 型、IV 型、V 型など著しい高 TG 血症では正確度が失われ、胆汁うっ滞性肝疾患でも正確度が保証されないなどの問題点があることが判明した。
- 5、 いっぽう、non HDL についても TG が 600mg/dl 以上では正確度が欠けることが判明し、留意すべきであることが判明した。
- 6、 以上のことから、特定健診において non HDL を検査項目として取り入れることは妥当と考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ikeda Y, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312(23):2510-20, 2014
- 2) Hirose T, et al. Determinants of Bezafibrate-induced Improvements in LDL Cholesterol in Dyslipidemic Patients with Diabetes. *J Atheroscler Thromb* 22(7):676-684, 2015
- 3) Nakamura M, et al. HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. *Clinica Chimica Acta*. 439:185-190, 2015
- 4) Nakamura M, et al. Total cholesterol performance of Abell-Levy-Brodie-Kendall reference measurement procedure: Certification of Japanese in-vitro diagnostic assay manufacturers through CDC's Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *Clinica Chimica Acta*. 445:127-132, 2015
- 5) Mohamed Mahdi Alshahni, et al. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation sequencing. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 21:512-515, 2015
- 6) Goshio M, et al. Pitavastatin therapy in polymedicated patients is associated with a low risk of drug-drug interactions: analysis of real-world and phase 3 clinical trial data. *Int. Journal of Clinical*

Pharmacology and Therapeutics,  
53(8):635-646, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 分担研究報告書

「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」

虚血性心疾患スクリーニングを目的とした Non-HDL コレステロールのカットオフ値の検討

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  
宮本恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部/予防医学疫学情報部

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  
桑原和代 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
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：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版では、Non-HDL コレステロール (Non-HDLc) のカットオフ値(スクリーニング基準)は国内外の先行研究を参考に、LDL コレステロール (LDLc) より 30 mg/dL 高い 170 mg/dL としているが、これは LDLc の管理目標を達成した場合の二次目標値であって一般集団の基準値ではない。本研究班の初年度の報告において、一般集団の Non-HDLc と LDLc の値の差は 30mg/dL より小さいことを報告した。しかし実際のカットオフ値は一般集団のコホート研究におけるイベント発症との関連で検討されるべきである。そこで、吹田研究を用いて、虚血性心疾患(IHD)発症に対する Non-HDLc のカットオフ値を検討した。対象は吹田研究の参加者 6483 名のうち、初回調査時に <40 歳又は ≥75 歳 1558 名、脳梗塞又は IHD 既往 122 名、非空腹時採血 392 名、脂質降下薬使用 103 名、中性脂肪 400 mg/dL 以上 75 名、追跡不能又は欠損値あり 411 名を除いた 3822 名(男性 1755 名、女性 2047 名、平均観察期間 13 年、虚血性心疾患の発症件数 126 例)。Non-HDLc のカットオフ値は 160 ~195 mg/dL の間で 5 mg/dL 刻み・8 通りに設定し、IHD 発症との関連を Cox 比例ハザードモデルで評価した(調整因子:年齢・高血圧・糖尿病・HDL コレステロール・BMI・現在喫煙・現在飲酒・性)。各々の Cox モデルは赤池情報量基準(AIC)、Bayes 情報量基準(BIC)にて評価した。また、LDL コレステロールについても、140mg/dL~175 mg/dL の間で同様の解析を行った。

解析の結果、Non-HDLc 190 mg/dL 以上をカットオフ値とした場合、ハザード比 1.77 (95%信頼区間 1.20-2.63)、AIC: 1873.46、BIC: 1929.70 と LDLc を含めた他の 15 個のカットオフ値を用いた場合と比べて、統計学的に最もあてはまりのよい結果となった。また、次点のカットオフ値は Non-HDLc 185 or 195 mg/dL 以上であった。本研究の結果から Non-HDLc 185~195 mg/dL 以上が虚血性心疾患発症スクリーニングのためのカットオフ値として適当と考えられた。これは動脈硬化学会のガイドラインの低リスク者(カテゴリー I)の Non-HDL の管理目標値(190mg/dL)とほぼ同じであった。しかしながら、一つのコホート研究だけでは虚血性心疾患発症件数が十分ではなく、空腹条件等を揃えた上での複数のコホート研究を基にした統合研究を行い、更なる検討が必要である。

## A. 研究目的

『動脈硬化性疾患ガイドライン 2012 年版』では<sup>[1]</sup>、Non-HDL コレステロール (Non-HDLc) を LDL コレステロール (LDLc) の管理目標達成後の二次目標としており、特に食後採血の場合や中性脂肪 (TG) 高値の場合には、LDLc ではなく Non-HDLc によるリスク評価を推奨している。血清総コレステロールと HDL コレステロール (HDLc) 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高く、LDLc に比べて運用性・妥当性の高い検査項目と考えられる。さらに Non-HDLc は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、健診などプライマリケアにおけるスクリーニング指標として LDLc に代わり Non-HDLc を用いることは有用であると考えられる。

一方、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版では Non-HDLc のカットオフ値を「LDLc+30mg/dL」と設定したが、その理由として、

- ① 海外において「LDLc+30mg/dL」と設定している事が一般的であること
- ② わが国でも臨床現場をベースにした検討においても「LDLc+30mg/dL」が妥当であること<sup>[2]</sup>

以上 2 点が根拠となっている。しかし LDLc プラス 30mg/dL とされているのは、Non-HDLc が LDLc の管理目標値達成後の二次目標とされているためであり、対象者の TG が 150mg/dL 以上あることが前提となっている。そのため、わが国の一般集団におけるカットオフ値として、そのまま採用して良いのかどうかについては議論が必要である。特に、絶食か否かの条件を選ばず使いやすい指標とされてきた LDLc の直接測定法の精度が不十分であるとの指摘がなさ

れた現状においては<sup>[3]</sup>、Non-HDLc のより重要性は高まっていると考えられる。われわれは本研究班において、地域住民集団における Non-HDLc と LDLc の差は 30mg/dL より小さく、20mg/dL 程度であることを報告した (Kuwabara K, et al. J Atheroscler Thromb, in press)。

しかし地域住民における Non-HDLc のカットオフ値は、わが国の一般集団を対象とするコホート研究を基にした、虚血性心疾患との関連で検証されるべきである。そこで吹田研究のデータを用いて、虚血性心疾患発症に対する Non-HDLc の適切なカットオフ値を検討した。併せて、現在用いられている LDLc と虚血性心疾患に対する診断能の比較を行う事とした。わが国の循環器疾患の疫学研究には地方・農村部の一般住民を対象としたものが多いが、日本の人口の 7 割近くは都市部に住んでおり、かつ都市部の虚血性心疾患発症率は、地方・農村部より高い。今回、吹田研究を用いた理由は、都市部 (大阪府吹田市) 住民を対象にしたわが国唯一の脳・心血管疾患の発症を追跡している疫学研究だからである。

## B. 研究方法

本研究の対象は吹田研究に参加した 6483 名のうち、ベースライン調査時に 40 歳未満又は 75 歳以上である 1558 名、脳梗塞又は虚血性心疾患の既往がある 122 名、非空腹時採血 392 名、脂質降下薬使用 103 名、TG400 mg/dL 以上 75 名、追跡不能又は欠損値あり 411 名を除いた 3822 名 (男性 1755 名、女性 2047 名、平均観察期間 13 年) とした。非空腹時採血者及び TG 400 mg/dL 以上の対象者を除外した理由は、LDLc を Friedewald 式にて算出しているためである。

エンドポイントである虚血性心疾患の発症は「心筋梗塞発症 + 明かな coronary intervention 有り + 24 時間以内の内因性急性死」で定義し、平均観察期間 13 年の中で、発症件数は 126 例であった。

解析にあたり、Non-HDLc は 160 mg/dL ~ 195 mg/dL の間で、LDLc は 140mg/dL ~ 175 mg/dL の間で 5mg/dL 刻み (8 パターン) に 2 値化し、各々のカットオフ値における虚血性心疾患の発症との関連を Cox 比例ハザードモデルで評価した。なお、LDLc 140mg/dL 以上をカットオフとした場合は日本動脈硬化学会基準 (以下 JAS 基準)、160mg/dL 以上をカットオフとした場合は ATP III 基準に相当する。Cox モデルの調整因子としては年齢・高血圧の有無・糖尿病の有無・HDLc・BMI・現在喫煙・現在飲酒・性を用いた。また、各々の Cox モデルは赤池情報量基準 (AIC)、Bayes 情報量基準 (BIC) にて評価を行い、より適切なカットオフ値を探索した。なお、吹田研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得て遂行されている。

### C. 研究結果

本研究における男女別の対象者特性は以下の通りであった (表 1)。

**表 1**  
ベースライン時の対象者特性: 吹田研究

	女性 (n=2047)	男性 (n=1775)
年齢 (歳)	56 ± 10	58 ± 10
Non-HDLc (mg/dL)	162 ± 38	152 ± 35
LDL-C (mg/dL)	140 ± 34	126 ± 32
HDL-C (mg/dL)	57 ± 13	49 ± 13
中性脂肪 (mg/dL)	108 ± 57	132 ± 70
高血圧 (%)	29.5	34.3
糖尿病 (%)	3.7	6.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 3	23 ± 3
現在喫煙 (%)	11.1	49.2
現在飲酒 (%)	31.8	75.8

平均 ± 標準偏差もしくは%で表記 / LDL-C は Friedewald 式によって算出  
高血圧: 収縮期血圧 140mmHg 以上 or 拡張期血圧 90mmHg or 降圧薬服用  
糖尿病: 空腹時血糖 126mg/dL 以上 or 糖尿病治療

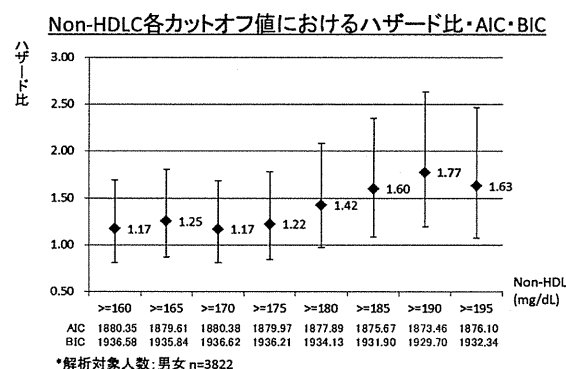
また、Non-HDLc、LDLc の各カットオフ値でのイベント発生数は表 2 の通りであった。

**表 2**

Non-HDLc、LDLc の各カットオフ値におけるイベント発生数		
モデル	備考	イベント発生数 (全体: 126/3822)
Non-HDLc ≥ 160mg/dL	LDLc JAS 基準 + 20mg/dL	高 Non-HDLc 群: 69/1742
Non-HDLc ≥ 165mg/dL	JAS 基準 + 25mg/dL	高 Non-HDLc 群: 64/1536
Non-HDLc ≥ 170mg/dL	JAS 基準 + 30mg/dL	高 Non-HDLc 群: 55/1332
Non-HDLc ≥ 175mg/dL	JAS 基準 + 35mg/dL	高 Non-HDLc 群: 49/1146
Non-HDLc ≥ 180mg/dL	LDLc ATP 基準 + 20mg/dL	高 Non-HDLc 群: 46/974
Non-HDLc ≥ 185mg/dL	ATP 基準 + 25mg/dL	高 Non-HDLc 群: 44/824
Non-HDLc ≥ 190mg/dL	ATP 基準 + 30mg/dL	高 Non-HDLc 群: 40/682
Non-HDLc ≥ 195mg/dL	ATP 基準 + 35mg/dL	高 Non-HDLc 群: 33/564
LDLc ≥ 140mg/dL	LDLc JAS 基準	高 LDLc 群: 64/1568
LDLc ≥ 145mg/dL	JAS 基準 + 5mg/dL	高 LDLc 群: 57/1344
LDLc ≥ 150mg/dL	JAS 基準 + 10mg/dL	高 LDLc 群: 51/1123
LDLc ≥ 155mg/dL	JAS 基準 + 15mg/dL	高 LDLc 群: 43/946
LDLc ≥ 160mg/dL	ATP III 基準	高 LDLc 群: 38/776
LDLc ≥ 165mg/dL	ATP III 基準 + 5mg/dL	高 LDLc 群: 31/619
LDLc ≥ 170mg/dL	ATP III 基準 + 10mg/dL	高 LDLc 群: 27/509
LDLc ≥ 175mg/dL	ATP III 基準 + 15mg/dL	高 LDLc 群: 22/417

図 1 に Non-HDLc 各カットオフ値における解析結果を示す。

**図 1**

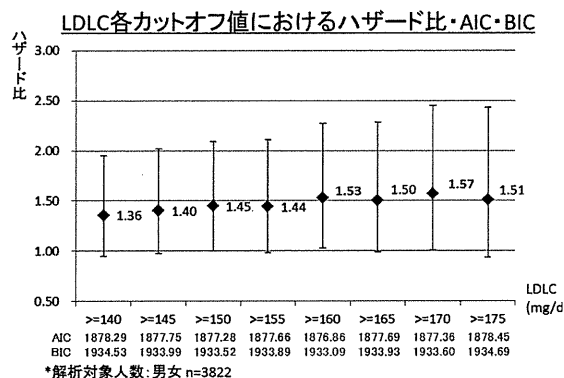


Non-HDLc 190 mg/dL 以上をカットオフ値とした場合、ハザード比 1.77 (95%信頼区間 1.20-2.63)、AIC: 1873.46、BIC: 1929.70 と他の 7 個のカットオフ値を用いた場合と比べて、統計学的に最もあてはまりのよい結果となった。また、次点のカットオフ値候補は AIC・BIC で評価した場合は Non-HDLc 185mg/dL 以上、ハザード比の大きさでは Non-HDLc 195mg/dL 以上であった。

次に LDLc 各カットオフ値における解析結果を図 2 示す。



図2



LDL 160 mg/dL 以上をカットオフ値とした場合、ハザード比 1.53 (95%信頼区間 1.03-2.27)、AIC: 1876.86、BIC: 1933.09 と他の7個のカットオフ値に比べて、AIC・BICでは最も低い値となったものの、ハザード比ではLDL 170 mg/dL 以上をカットオフ値とした場合である 1.57 (95%信頼区間 1.01-2.45)の方が最大となった。また、Non-HDL Cの最適カットオフ値である 190 mg/dL 以上、もしくは次点である Non-HDL C 185mg/dL 以上もしくは 195mg/dL をカットオフ値とした場合と比較して、LDL 160 mg/dL 以上もしくは 170mg/dL をカットオフ値とした場合、ハザード比の大きさ・AIC・BICいずれも統計学的なあてはまりとしては劣る結果となった(ただし、統計学的有意差が付くまでには至っていなかった)。

#### D. 考察

本研究の結果から、虚血性心疾患発症に対する Non-HDL C 185~195 mg/dL 以上 (ATP III 基準±25~35mg/dL) が虚血性心疾患発症スクリーニングのためのカットオフ値として適当と考えられた。一方、Non-HDL Cと同様の方法でLDLCの最適カットオフ値を探索したところ 160 もしくは 170 mg/dL 以上 (ATP III 基準もしくは +10mg/dL) と考えられた。また、虚血性心

疾患に対する Non-HDL C と LDLC の診断能は比較した場合、ほぼ同等か統計学的な有意差はつかないものの、Non-HDL Cの方がやや優れている事が示された。動脈硬化性疾患ガイドライン 2012 年版では、LDLC と Non-HDL C のスクリーニング基準は、それぞれ 140mg/dL、170mg/dL となっているが、これらは他の危険因子の評価も必要な要警戒域であり、コレステロール単独での治療を示唆する値ではない。実際、上記のガイドラインでも、他の危険因子を伴わない低リスク者 (カテゴリー I) の LDLC と Non-HDL C の管理目標値は、それぞれ 160mg/dL、190mg/dL であり、本研究で示されたカットオフ値とほぼ同じ値を示した。

わが国においても Non-HDL C の有用性を示すエビデンスが蓄積されてきているが [4], [5]、それらのターゲットは高 TG 血症が前面に出てきている場合であり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に示されているように、Non-HDL C のわが国における位置づけは LDLC の管理目標達成後の二次目標もしくは食後採血や TG 高値の場合の LDLC の代替マーカーに過ぎない。本研究のように一般集団での虚血性心疾患の予測マーカーとしてプライマリーに Non-HDL C のカットオフ値を評価した研究はほとんどなく、本研究において LDLC と比較して Non-HDL C の発症予測能が勝るとも劣らない結果となった事は、空腹時採血でなくても運用可能であり、構成要素である血清総コレステロールと HDLC のわが国における測定精度が高いという測定上の利点と併せて、今後 LDLC に代えて健診現場で Non-HDL C を運用していくにあたって大きな利点となると考えられる。

その一方で、本研究は単一コホートによる研究結果であるため、イベント発生数が

限られているため、より詳細な検討を行う事が困難である。例えば、男女別に解析を行った場合、カットオフ値によってはイベント発生数が一桁台となるため、調整変数として考えている他の危険因子の個数も考慮すると十分なイベント発生数とは言えず、得られた解析結果の信頼性に乏しい。

今後、統合研究などを利用して複数のコホート研究のデータもしくは結果を結合して、より統計学的なパワーのある研究を行う必要があると考えられるが、比較・解析に必要な総コレステロール・HDL-C・中性脂肪を全て空腹条件下で測定している研究が少ない事や、循環器疾患イベントの定義が異なるなど、クリアすべき問題点も多いのが現状である。

#### E. 結論

本研究の結果から Non-HDL-C 185~195 mg/dL 以上が、一般住民集団における虚血性心疾患発症スクリーニングのためのカットオフ値として適当と考えられ、その診断能は LDL-C に勝るとも劣らないことが示された。しかしながら、一つのコホート研究だけでは虚血性心疾患発症件数が十分ではなく、空腹条件等を揃えた上での複数のコホート研究を基にした統合研究を行い、更なる検討が必要である。

#### <参考文献>

- [1] 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.
- [2] Shimano H, et al. J Atheroscler Thromb. 15:116-21, 2008.
- [3] Miida T, et al. Atherosclerosis. 225:208-15. 2012.

[4] Kitamura A, et al. J Atheroscler Thromb. 18:454-463, 2011.

[5] Okamura T, et al. Atherosclerosis. 203:587-592. 2009

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### (研究論文)

The relationship between non-HDL-C and LDL-C in the general population: the KOBE Study and Tsuruoka Metabolomic Cohort Study. J Atheroscler Thromb, in press.

##### (学会発表)

杉山大典、他。第 47 回日本動脈硬化学会。2015 年。

#### H. 知的所有権の取得状況

該当なし。

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 総括研究報告書

## LDL コレステロールと Non-HDL コレステロールの頻度比較および Non-HDL コレステロールによる循環器疾患発症予測 -吹田研究より-

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/ 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疾患のリスクについて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。本研究ではこの集団を用いて、①LDL コレステロールと Non-HDL コレステロールの頻度比較と②Non-HDL コレステロールの循環器疾患発症に対する予測能の評価として、LDL コレステロールと総コレステロールの循環器疾患発症の予測能との比較を行った。

研究①では、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 と non-HDL-C の差は直線的に一致していた。しかし、女性では LDL-C、non-HDL-C の差は年齢階級別により異なっており、non-HDL-C 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。研究②では、LDL-C、non-HDL-C、TC を説明変数とし、アウトカムを心筋梗塞、冠動脈疾患、脳卒中、脳梗塞、全循環器疾患の発症とした Cox 回帰分析を行った。その際、性別、年齢、HDL-C、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、BMI を調整変数として用いた。同様の解析を男女別に実施した。冠動脈疾患については、男性では 39mg/dl 増加に対するリスク、JAS 基準に基づくリスク、ATP III 基準に基づくリスク、いずれの場合も LDL-C、Non-HDL-C ともに有意な関連を示した。女性では、関連がある傾向がみられたが、統計的な差はみられなかった。脳卒中は、男女とも LDL-C、Non-HDL-C と関連は見られなかった。

### 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。

1. 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。2. 隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。3. 人口動態統計（死因統計）から循環器疾患死亡を確認する。1～3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つたものは「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/km<sup>2</sup>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<sup>1)</sup>、血糖<sup>2)</sup>、脂質<sup>3)</sup>などの古典的リスク要因についての報告がある。

## 2) 研究の背景

『動脈硬化性疾患ガイドライン2012年版』では<sup>4)</sup>、LDL (Low-density lipoprotein) コレステロール (LDL-C) の管理目標達成後の二次目標として、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) を LDL (Low-density lipoprotein) コレステロール (LDL-C) の管理目標達成後の二次目標としている。また空腹時採血でない場合や中性脂肪 (TG) の値が高い場合は、Non-HDL-C によるリスク評価を推奨している。TC と HDL-C は、食事の影響を比較的受けにくく、一般住民や職域での健診では、LDL-C に比べて運用性の高い。しかしながら、Non-HDL-C と LDL-C の発症リスクの予測能について検討した研究は国内では少ない。

## 3) 目的

本研究は、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。研究①では、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。研究②では、LDL-C、non-HDL-C、TC と循環器イベントとの関連を比較検討することとした。

## 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、ベースラ