

ハザード比、95%信頼区間を表2に示す。粗死亡率(1000人・年あたり)をみると、Non-HDLC <150mg/dL、150-169mg/dL、170-189mg/dL、 $\geq$ 190mg/dL群で、それぞれ1.63、1.40、1.58、2.03と最低値群に比べ最高値群で若干の粗死亡率の上昇を認めしたが、性・年齢調整モデルではこのような傾向を認めなかった(傾向P=0.53)。多変量調整ハザードでも同様に明らかな増加または減少といった傾向を認めなかった(傾向P=0.43)

#### D. 考察

前年度の検討で、日本全国から抽出された一般住民コホートにおいて、非空腹時採血によるNon-HDLC上昇が、その後の虚血性心疾患死亡リスク上昇と有意な関連を有することを明らかにした。今回の検討では同じ対象者集団20年追跡データを用いて、Non-HDLC高値を有する対象者の特性および脳卒中死亡との関連を検討した。

Non-HDLC高値を有する対象者特性として年齢、BMI、総コレステロールおよび中性脂肪値、収縮期血圧、高血圧、糖尿病、脂質治療薬・降圧薬使用などが正の関連を、また現在飲酒は負の関連を認めた。同様の傾向は久山町研究<sup>3</sup>、吹田研究<sup>4</sup>、CIRCS<sup>5</sup>など本邦コホートによる先行研究とよく一致した。

またNon-HDLCは脳卒中死亡リスクと一定の関連を認めなかった。この点も、大規模メタアナリシスを含めた国内外の先行研究と概ね一致する<sup>4,6,7</sup>。しかしながら、脳卒中のサブタイプ別にみた場合、脳梗塞などのサブタイプとNon-HDLCとの関連を報告した研究もあり<sup>3,8,9</sup>、この点は今後の検討課題と考える。

本コホートの特徴として層化無作為抽出された全国300地域住民が対象である点、CDC標

準化プログラムによる脂質測定が行われている点、20年の長期追跡である点、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、大規模な検診時における“現実的”な状況で測定されたNon-HDLCをもとにした研究であると言える。

#### E. 結論

今回の検討にて、以下のことが示された。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、(1) Non-HDLC高値者の特性として高齢、高BMI、高総コレステロール・中性脂肪値、収縮期血圧高値、高血圧、糖尿病、脂質治療薬・降圧薬使用などがあげられた。(2) ベースライン時のNon-HDLCレベルと脳卒中死亡との間には関連が認められなかった。

以上の結果は、前年度の検討で示したNon-HDLCと虚血性心疾患死亡リスクとの関連と共に、一般住民対象の一次スクリーニングを行うに当たり有用な所見であると考えられる。

#### 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

第74回日本公衆衛生学会「non HDLコレステロールと長期の心血管病死亡リスクとの関連：NIPPON DATA90」11月5日(木)  
長崎新聞文化ホール

## 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. 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. 上島弘嗣. NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス. 第1版 ed. 東京: 日本医事新報社; 2008.
3. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233:343-8,2014.
4. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, 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* 203:587-92,2009.
5. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, Kiyama M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 18:454-63,2011.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, 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* 370:1829-39,2007.
7. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC. *Circ J* 74:1346-56,2010.
8. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 68:556-62,2007.
9. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302:1993-2000,2009.

表1. Non-HDL コレステロール (Non-HDLC) とベースライン時点での特性 (NIPPON DATA90 のうち 7,578 人が解析対象)

	ベースラインNon-HDLC, mg/dL				傾向P
	<150	150-169	170-189	≥190	
対象者数	4,199	1,299	992	1,088	
年齢, 歳	50.6 (14.3)	54.5 (13.1)	55.1 (12.5)	57.0 (12.6)	<0.001
男性, %	42.3	43.1	39.2	37.4	0.002
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.1 (3.0)	23.4 (3.2)	23.8 (3.1)	24.4 (3.2)	<0.001
総コレステロール, mmol/L	4.61 (0.59)	5.48 (0.40)	5.94 (0.40)	6.79 (0.67)	<0.001
中性脂肪, mmol/L [25-75パーセンタイル]	0.97 [0.72-1.33]	1.37 [1.03-1.91]	1.57 [1.17-2.14]	1.91 [1.39-2.56]	<0.001
脂質降下薬服用, %	1.3	2.9	4.7	9.3	<0.001
収縮期血圧, mmHg	131.8 (20.3)	137.6 (20.4)	139.3 (19.9)	142.2 (20.1)	<0.001
高血圧*, %	38.5	51.2	55.3	62.7	<0.001
降圧薬服用, %	11.8	18.5	20.4	21.8	<0.001
糖尿病**, %	3.7	5.2	5.1	9.8	<0.001
現在喫煙, %	29.9	24.6	27.5	27.2	0.002
現在飲酒, %	30.9	27.2	23.4	20.9	<0.001

(カッコ)内は標準偏差 \* 高血圧: 収縮期/拡張期血圧 ≥140/90 mmHgまたは降圧薬使用。 \*  
\* 糖尿病: 随時血糖 ≥200mg/dl以上、空腹時血糖 ≥126以上、HbA1c ≥ 6.5% (NGSP相当)または  
血糖降下剤使用

表2. ベースライン Non-HDL コレステロール (Non-HDLC) 群別の脳卒中死亡率 (粗) およびハザード比 (NIPPON DATA90 のうち 7,578 人が解析対象、追跡期間 20 年)

	ベースライン Non-HDLC 値 (mg/dL)				傾向P
	<150	150-169	170-189	≥190	
イベント数/観察期間 (人・年)	119/73063	32/22862	28/17707	38/18692	-
死亡率 (粗) 1000 人・年あたり	1.63	1.40	1.58	2.03	
性・年齢調整ハザード比 (95% 信頼区間)	1 (基準群)	0.68 (0.46-1.00)	0.86 (0.57-1.31)	0.93 (0.64-1.35)	0.53
多変量調整ハザード比 (95% 信頼区間)	1 (基準群)	0.67 (0.45-1.00)	0.86 (0.56-1.31)	0.88 (0.60-1.29)	0.43

調整因子: 年齢、性、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、循環器疾患既往、body mass index。

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）  
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

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

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（前回の検討後に改良された 1 試薬を含む）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-C 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-C 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-C 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。

A. 研究目的

LDL-C と HDL-C の直接法は、我が国で開発された測定法である。これらは、前処理を必要とせず、大型自動分析機ですぐに測定結果が得られる。現在では、健康診断や人間ドックなどをはじめとして、臨床の現場で広く用いられている。2010 年、米国の Miller らは、直接法 7 社の試薬の正確性について報告した。その後、この検討の対象や方法に問題点が指摘され、我が国で 12 試薬について同様の検討がなされた。その結果、LDL-C 直接法はおよそ半数の試薬で、HDL-C 直接法は 3 試薬で正確性に問題があることがわかった。問題があった LDL-C 直接法の試薬のうち、1 社のものはすでに改良品に切り替わっているが、その正確性の検証は不十分であった。

本研究では、前回と同様のプロトコールを用いて、直接法 4 試薬で測定した LDL-C が、LDL-C 米国疾病管理予防センター（CDC）で採用されている  $\beta$ -quantification (BQ) 法で測定した LDL-C と一致するかを調べた。なお、検討した直接法試薬には、改良された試薬が含まれており、4 つの試薬が市場のシェアの大部分を占める。検体収集は昨年度で終了し、今年度は対象者の基本情報を調べ、LDL-C 直接法の正確性を、疾患の有無、食後採血の影響を中心に検証した。

一方、non HDL-C は、LDL だけでなく、VLDL、IDL-C、レムナントといったリポ蛋白に由来するコレステロールの総和である。non HDL-C の臨床的意義について、これまでに国内外から複数の研究成果が報告されている。本研究班の疫学グループが検討し

たところ、non HDL-CはLDL-Cに勝るとも劣らない心血管イベント予測能があることが明らかとなった。

しかし、これらの研究で用いられているLDL-Cは、Friedewaldの式によって計算されたものである。よって、空腹時採血でトリグリセライド(TG)が400mg/dL未満という条件下で比較されている。そこで、高TG血症があってもnon HDL-Cが信頼性のある指標であるのか確かめるために、同時に測定されたアポBとnon HDL-Cの関係を、WHOの高脂血症の型別に比較した。

## B. 研究方法

### 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（後日アポ蛋白を測定するため）。

LDL-C直接法の試薬は、表1に示す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)  $\text{TG} > 1,000\text{mg/dL}$ 、(3)  $\text{LDL-C} < 20\text{mg/dL}$ 、(4)  $\text{HDL-C} < 20\text{mg/dL}$  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、 $\text{LDL-C} > 160\text{mg/dL}$  または  $\text{TG} \geq 200\text{mg/dL}$  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-C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-C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-C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)

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、日常臨床で血清脂質とアポBを測定したデータを匿名化して、解析に用いた。本検討のプロトコールは、データを採取した病院の倫理委員会で承認を得ている。

表1：検討1で使用した4社のLDL-C直接法の試薬

会社名	前回の検討で使用した試薬名	今回使用した試薬名	備考
-----	---------------	-----------	----

デンカ生研	LDL-EX	LDL-EX	同一試薬
和光	Lタイプワコー LDL-C・M	Lタイプワコー LDL-C・M	同一試薬
協和メデックス	デタミナーL LDL-C	メタボリード LDL-C	改良品
積水メディカル	コレテストN LDL	コレテスト LDL	同一試薬

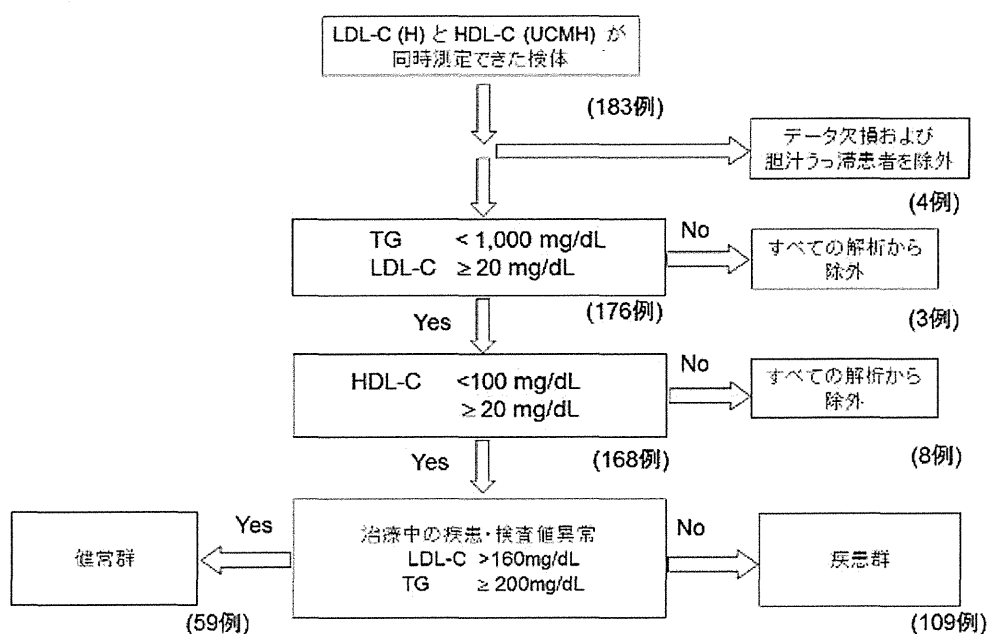
## C. 研究結果

### 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

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(図1)、以下の解析を行った。

図1：除外検体と研究対象検体の選別

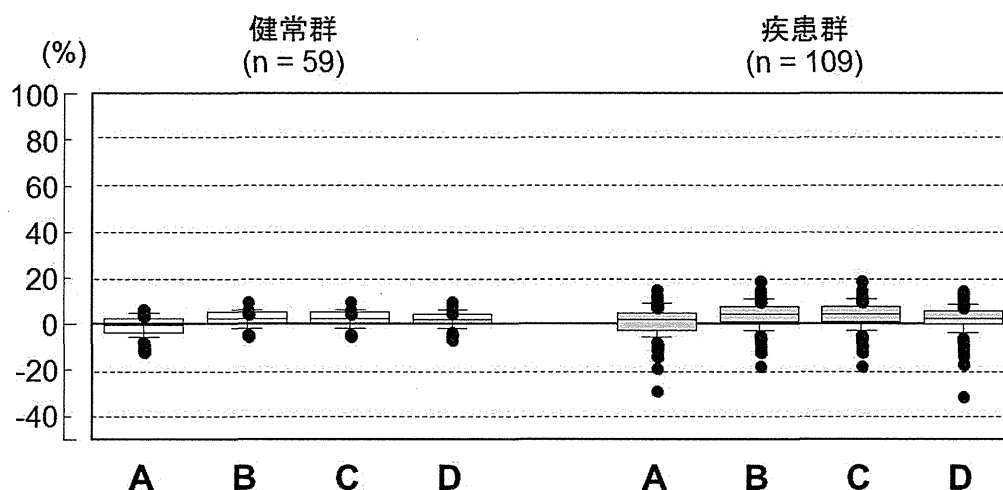


### (1) LDL-C (直接法) と LDL-C (BQ 法) の差の検討

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。Box-およびWisker Plotの結果を示す(図2)。

図2：LDL-C（直接法）とLDL-C（BQ法）の差（%）



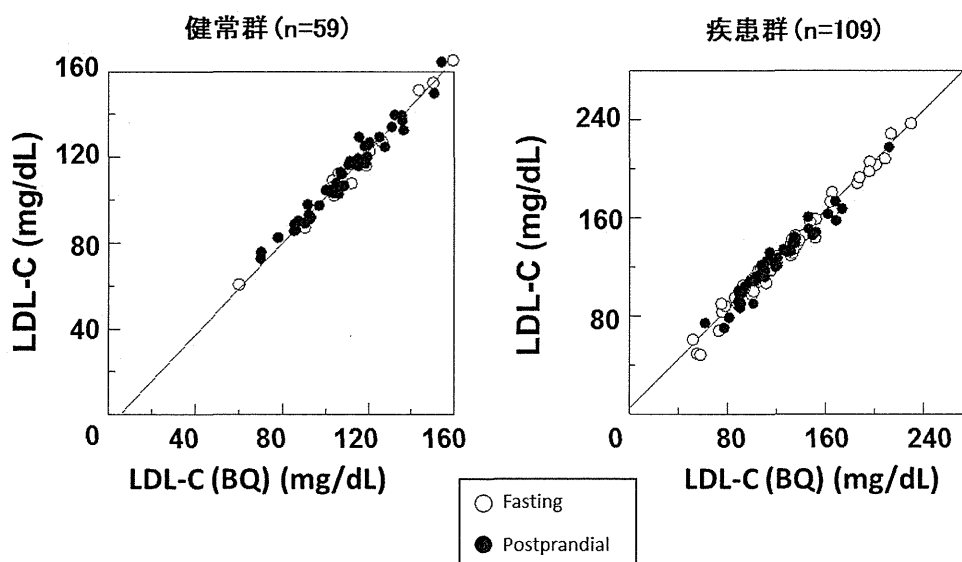
上部および下部の横棒は10&90パーセンタイル、Boxの上限と下限は25&75パーセンタイルを示す。

(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。検討した4つの試薬について、空腹時と食後採血のデータをグラフにプロットし、これらが一致する

かどうかを検討した。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。一例として、C社の試薬を用いた時の散布図を示す(図3)。

図3：空腹時採血と食後採血をした場合の直接法とBQ法で測定したLDL-Cの関係（C社）





### (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-C と ApoB の相関を調べた (図 4)。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-C と ApoB

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-C X 軸に、ApoB 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 (図は省略)、III 型 (図 5) 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られたが、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 (図 6)。

図 4 : non HDL-C と ApoB の関係 (健常人)

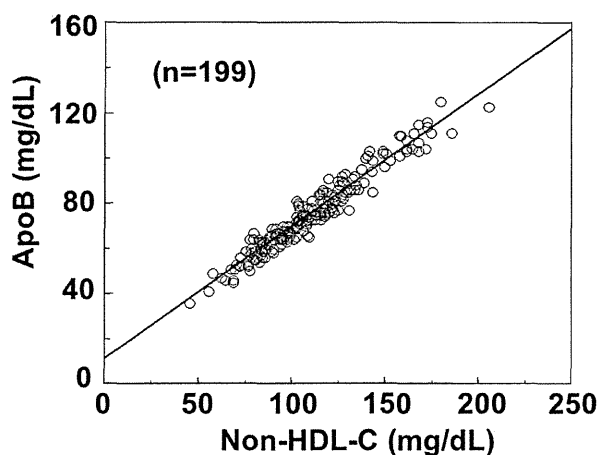


図5: non HDL-C と ApoB の関係 (Ⅲ型高脂血症)

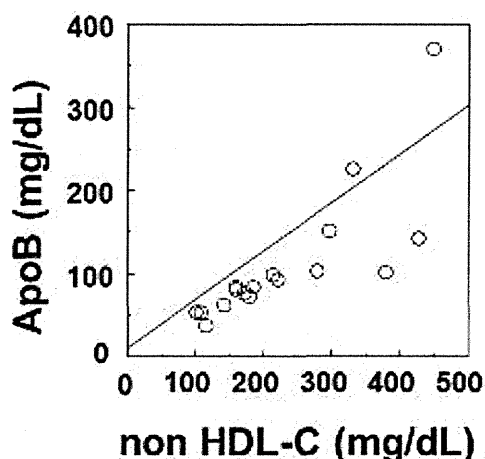
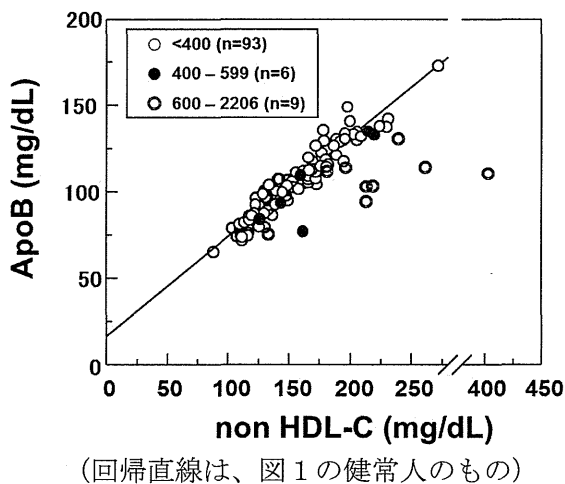


図6: TG 値別の non HDL-C と ApoB の関係 (Ⅳ・Ⅴ型高脂血症)



#### D. 考察

今回の LDL-C 直接法の検討は、2012 年に「BQ 法で測定した LDL-C 値を反映している」と判定した 3 社の試薬と、その時は性能が不良だったが、その後に改良をおこなった 1 社の試薬 (計 4 社の試薬) を調べた。その結果、4 つの試薬は、ほぼ同等の正確性を示し、空腹時検体でも食後検体でも LDL-C の値は、BQ 法の LDL-C を反映していた。

前回の研究で検討した 12 社の LDL-C 直接法のうち、正確性に問題を認めた 6 試薬で販売中止、試薬の改良、他社の試薬 (正確性の確認されているもの) の導入が決まった。また、HDL-C 直接法では、正確性に問題があった 3 社で販売中止、正確性の確認された他社の導入が決まった。今回の LDL-C 直接法の検討では、試薬の改良がおこなわれたメーカーの試薬の性能を確認できた。2016 年末までには、市場に残っている LDL-C および HDL-C 直接法の試薬は、正確性を確認でき試薬か、その導入品しかない

という状況になる。言い換えれば、LDL-C と HDL-C 直接法のうち、正確性に問題のあった試薬は、市場から無くなるということである。我が国の直接法の試薬の状況は、海外の市場にも影響を与えているようだ。

将来的に、LDL-C や HDL-C 直接法の試薬で同様な混乱を招かないためには、独自の試薬を発売する前に、十分に正確性を検討するよう義務付ける必要がある。現在の CDC の試薬認証プログラムでは、集めるべき検体の範囲は、LDL-C の範囲だけが規定されている。今後は、TG が 1,000mg/dL までの高 TG 血症の検体も、認証時に必要な検体に含めるよう変更した方がよい。また、試薬の透明性を高めるためには、他社の試薬を導入している試薬は、導入元のメーカーを明示するようにはする必要がある。試薬の導入元の開示がなければ、各施設で性能を保証された試薬を使っているのかがわからない。これまでの一連の研究で、直接法の試薬の導入元を明らかにしたのは残念ながら、1 社にとどまっている。今後も、繰り返し

各メーカーに導入元の開示を要求していかなければならない。

最後に、non HDL-Cについて、この指標にも限界があることを強調しておきたい。第一に、極端に異常な組成のリポ蛋白が出現する場合は、non HDL-Cは用いるべきではない。なぜなら、non HDL-Cの計算に用いるHDL-C（直接法で測定される）が、このような場合は信頼性がなくなるためである。また、non HDL-Cは、著明なIV型やV型高脂血症では使用しない方がよい。これは、TGが600mg/dL以上となると、non HDL-CとApoBの相関が悪くなるからである。検討できたサンプル数が少ないが、TGが400～600mg/dLの場合にも、non HDL-Cに対してApoBが低くなる検体が認められた。TGがどこのレベルまでnon HDL-Cに信頼性があるのか、さらに検討する必要がある。

以上をまとめると、本研究により、LDL-C直接法は、一定の条件を満たせば、食後検体やTGが400mg/dLを越える検体においてもBQ法で測定したLDL-Cを反映する値が得られることが示された。また、non HDL-Cは、動脈硬化惹起性リポ蛋白の数(ApoB)を反映する指標であるが、少なくとも、TGが600mg/dLを越える場合は使用すべきではないことも示された。二つのマーカーを、脂質異常症のスクリーニングと診療に、適切に活用することが望まれる。

#### E. 結論

今年度は、前回の研究で満足する正確性が示された3つの試薬で、もう一度その正確性が確認された。また、前回の検討で、特に高TG血症を認める場合に正確性に問題があった試薬の改良品も検討し、前述の

3つの試薬と同等の性能があることが確認できた。さらに、空腹時と非空腹時の場合に分けた場合でも、LDL-C直接法とBQ法の測定値の關係に差を認めないことも示すことができた。2016年末までには、LDL-CおよびHDL-C直接法は、正確性が確認された試薬か、その導入品だけになる予定である。

一方、non HDL-Cについての検討では、non HDL-Cが、すでに動脈硬化の予後予測因子として確立した指標である「アポB」をよく反映することが検証できた。しかし、non HDL-Cがどのような患者にも適用できるわけではないことも明らかとなり、一般臨床医の啓蒙活動が重要であることを強調しておきたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nagasaka H, Hirayama S, Takuwa M, Nakacho M, Yorifuji T, Kondou H, Miida T. ApoE4 determines the reduction in LDL-C after GH replacement therapy in children with an idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(9), 3494-3501, 2015.
- 2) Nishioka E, Hirayama S, Ueno T, Matsukawa T, Vigh M, Makino S, Takeda S, Yokoyama K, Miida T. High maternal TSH concentration in late pregnancy is an independent predictor of a low birth weight infant. *Early Hum Dev*,

- 91(3), 181-185, 2015.
- 3) Ashihara E, Munaka T, Kimura S, Nakagawa S, Nakagawa Y, Kanai M, Hirai H, Abe H, Miida T, Yamato S, Shoji S, Maekawa T. Isopentenyl pyrophosphate secreted from zoledronate-stimulated myeloma cells, activates the chemotaxis of  $\gamma\delta$ T cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 463(4), 650-655, 2015.
  - 4) Mukaida H, Matsushita S, Inotani T, Futaki S, Takano A, Watanabe M, Morita T, Miida T, Amano A. Peripheral circulation evaluation with Near-Infrared Spectroscopy in skeletal muscle during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 30(8), 653-659, 2015.
  - 5) Tabe Y, Yamamoto T, Maenou I, Nakai R, Idei M, Horii T, Miida T, Ohsaka A. Performance evaluation of the digital cell imaging analyzer DI-60 integrated into the fully automated Sysmex XN hematology analyser system. *Clin Chem Lab Med*, 53(2), 281-289, 2015.
  - 6) Tabe Y, Kojima K, Yamamoto S, Sekihara K, Matsushita H, Davis RE, Wang Z, Ma W, Ishizawa J, Kazuno S, Kauffman M, Shacham S, Fujimura T, Ueno T, Miida T, Andreeff M. Ribosomal biogenesis and translational flux inhibition by the selective inhibitor of nuclear export (SINE) XPO1 antagonist KPT-185. *PLoS One*, 10(9), e0137210, 2015.
  - 7) Ueno T, Hirayama S, Sugihara M, Miida T. The bromocresol green assay, but not the modified bromocresol purple assay, overestimates the serum albumin concentration in nephritic syndrome through interference with  $\alpha$ 2-macroglobulin. *Ann Clin Biochem*, 53(Pt 1), 97-105, 2016.
  - 8) Tabe Y, Hatanaka Y, Nakashiro M, Sekihara K, Yamamoto S, Matsushita H, Kazuno S, Fujimura T, Ikegami T, Nakanaga K, Matsumoto H, Ueno T, Aoki J, Yokomizo T, Konopleva M, Andreeff M, Miida T, Iwabuchi K, Sasai K. Integrative genomic and proteomic analyses identifies glycerol-3-phosphate acyltransferase as a target of low-dose ionizing radiation in EBV infected-B cells. *Int J Radiat Biol* (in press)
  - 9) Horiuchi Y, Tabe Y, Kasuga K, Maenou I, Idei M, Horii T, Miida T, Ohsaka A. The efficacy of an internet-based e-learning system using the CellaVision Competency Software for continuing professional development. *Clin Chem Lab Med* (in press)
  - 10) 三井田孝. LDL-C 測定法の現状と将来の課題. (『高 LDL-C 血症 低 HDL-C 血症(最新医学別冊 診断と治療の ABC 101)』, 119-125, 2015.
  - 11) 三井田孝. 総コレステロール (TC)・LDL-コレステロール (LDL-C). (『日常診療のための検査値のみかた』, 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡榮三郎 編, 東京, 中外医学社), 193-195, 2015.
  - 12) 三井田孝. HDL-コレステロール. (『日常診療のための検査値のみかた』, 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡榮三郎

- 編, 東京, 中外医学社), 198-199, 2015.
- 13) 平山 哲、三井田孝. 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール. *Medicina*, 52(4), 262-264, 2015.
  - 14) 三井田孝. TG (トリグリセライド). *Medicina*, 52(4), 265-267, 2015.
  - 15) 三井田孝. 脂質異常症治療薬. 医薬ジャーナル増刊号(新薬展望 2015), 51(S-1), 256-261, 2015.
  - 16) 三井田孝. HDL-C 増加薬の現状. 血管医学, 16(1), 29-35, 2015.
  - 17) 三井田孝. 「アミラーゼ」と「ストレス」の深い関係. *Medical Technology*, 43(2), 186-192, 2015.
  - 18) 中川央充、三井田孝. トリグリセライド もと暗し. *Medical Technology*, 43(4), 390-397, 2015.
  - 19) 上野 剛、三井田孝. トランスアミナーゼとビタミンパワー. *Medical Technology*, 43(6), 627-635, 2015.
  - 20) 三井田孝、上野 剛. 悪玉が悪玉にだまされる: LDL-C. *Medical Technology*, 43(8), 878-885, 2015.
  - 21) 中川央充、三井田孝. ビリルビンは縁の下の力持ち! *Medical Technology*, 43(10), 1101-1109, 2015.
  - 22) 上野 剛、平山安希子、三井田孝. ケトン体の2つの顔. *Medical Technology*, 43(12), 1323-1331, 2015.
  - 23) 三井田孝、平山安希子. 今日の新しい臨床検査—選び方・使い方—「脂質異常症」. 日本医事新報, No. 4772, 38-43, 2015.
  - 24) 三井田孝. 脂質異常症と動脈硬化. 臨床と研究, 93(1), 31-36, 2016.
  - 25) 三井田孝. TG の測定について. *メディカルビューポイント*, 37(2), 5, 2016.
  - 26) 石井 清、田部陽子、佐野麻衣、岩崎陽介、清水長子、常名正弘、堀井 隆、佐藤尚武、三井田孝、大坂顯通. 血液検査効率化に資する血液像目視再検基準の設定と評価. —自動血球分析装置 XE-5000 を用いた場合—. 日本臨床検査血液学会雑誌, 16(1), 20-27, 2015.
  - 27) 三井田孝. 脂質異常症と動脈硬化. 臨床と研究, 93(1), 31-36, 2016.
  - 28) 三井田孝. 食事時間と検査値. ラボ(印刷中)
  - 29) 三井田孝. アポリポ蛋白 E (アポ E) の検査に genotype (遺伝子型) と phenotype (表現型) がありますが、この2つにどのような差がありますか? 日本医事新報(印刷中)
  - 30) 三井田孝. 脂質検査. レジデント(印刷中)
2. 学会発表
    - 1) Takashi Miida. Clinical Features and Treatment of FH. Satellite Symposium of ISA 2015 in Tokyo, Tokyo.
    - 2) 三井田孝. 地域・職域における脂質異常症の管理と対策(シンポジウム: 地域・職域における動脈硬化リスクの管理). 第15回動脈硬化教育フォーラム, 2015, 大阪
    - 3) 三井田孝. 脂質検査の標準化を考える. 第33回日本臨床化学会甲信越支部総会, 2015, 松本
    - 4) 三井田孝. HDL を標的とした動脈硬化の抑制.(シンポジウム: 「残余リスク」に対する治療戦略). 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2015, 仙台
    - 5) 鈴木路可、後藤広昌、内田豊義、池田富

- 貴、金澤昭雄、藤谷与士夫、三井田孝、藤原典子、川崎誠治、綿田 裕孝. 薬剤過敏症候群に合併シロポ蛋白 X 上昇を伴った脂質異常症の 1 例. 日本内分泌学会学術総会, 2015, 東京
- 6) 宮崎哲朗、高橋秀平、島田和典、上野剛、加藤隆生、須田翔子、比企 優、松森理枝、葛西隆敏、高木篤俊、宮内克己、三井田孝、代田浩之. 急性非代償性心不全患者における血中カルニチン濃度の臨床的意義. 第 63 回日本心臓病学会学術集, 2015, 横浜
- 7) 渡部俊之、横村 守、石田恵梨、佐藤耐喜、河野正臣、中川央充、根間敏郎、村野武義、武城英明、三井田孝. トリグリセライド(TG)測定法の違いにおける脂肪組織の関与について. 第 55 回日本臨床化学年次学術集会, 2015, 大阪
- 8) 横村 守、石田恵梨、渡部俊之、河野正臣、佐藤耐喜、中川央充、三浦ひとみ、三井田孝、佐藤麻子. 絶食時と食後のグリセロール消去法・非消去法の TG 値の比較検討. 第 55 回日本臨床化学年次学術集会, 2015, 大阪.
- 9) 吉田 博、三井田孝. Lp(a)の臨床的有用性と課題. 第 55 回日本臨床化学年次学術集会, 2015, 大坂.
- 10) 河野正臣、佐藤耐喜、渡部俊之、横村守、石田恵梨、中川央充、石橋みどり、三井田孝. トリグリセライド(TG)測定法の違いにおける検体保存安定性について. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 11) 平山 哲、三井田孝. 二次性高脂血症の原因と脂質検査値異常 薬剤性脂質異常症の診断と治療. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 12) 平山 哲、上野 剛、笹本健太、長尾侑紀、田村昌大、平山安希子、小野塚麻里、杉原匡美、西岡笑子、牧野真太郎、竹田省、三井田孝. 妊娠時の糖代謝指標に及ぼす貧血および甲状腺機能の影響. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 13) 上野 剛、平山 哲、田村 昌大、笹本 健太、長尾 侑紀、小野塚 麻里、杉原 匡美、西岡 笑子、牧野 真太郎、安部 勝美、竹田 省、三井田 孝. 妊娠時の血中 ALP アイソザイム(胎盤由来 ALP4 型)活性の変動. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 14) 出居真由美、三宅一徳、眞野 訓、築根豊、脇田 満、川上美由紀、堀井 隆、杉原匡美、田部陽子、富野康日己、小松則夫、大坂顯通、三井田孝. 血清クレアチニンが著明な偽高値を呈した IgM-MGUS の 1 例. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 15) 藍 智彦、出居真由美、堀内祐紀、佐藤尚武、藤村純也、東海林宏道、池野 充、清水俊明、笹原洋二、森尾友宏、田部陽子、三井田孝. 巨核球の増加と大型血小板を認めた Wiskott-Aldrich 症候群の一例. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 16) 杉原匡美、柿木 亮、村山 尚、平山 哲、森本幸生、呉林なごみ、三井田 孝. 自発的運動は拡張型心筋症モデルマウスの心不全進行を遅延させる. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜
- 17) 田村昌大、平山 哲、上野 剛、笹本 健太、長尾 侑紀、小野塚 麻里、杉原 匡美、川

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <p>上 智弘、坂本 大記、廣瀬 伸良、三井田 孝. 柔道選手の練習前後における血液成分の変化の検討. 第 62 回日本臨床検査医学会学術総会, 2015, 岐阜</p> <p>18) 向田 宏、松下 訓、猪谷卓弘、二木志乃、高野明日香、渡辺美奈子、中村昭也、森田照正、三井田孝、天野 篤. 近赤外分光法(NIRS)を使用した人工心肺中における骨格筋の末梢循環評価. 第 25 回日本臨工学会・平成 27 年度公益社団法人日本臨床工学技士会総会, 2015, 福岡</p> <p>19) 石井 清、田部陽子、佐野麻衣、岩崎陽介、清水長子、増田亜希子、堀井 隆、佐藤尚武、三井田 孝、大坂顯通. 血液検査効率化に資する血液像目視再検基準の設定と評価 自動血球分析装置 XE-5000 を用いた場合. 第 16 回日本検査血液学会学術集会, 2015, 名古屋</p> <p>20) 高橋秀平、宮崎哲朗、島田和典、上野 剛、松森理枝、葛西隆敏、高木篤俊、宮内克己、三井田孝、代田浩之. 急性非代償性心不全患者における血中アシルカルニチン/遊離カルニチン比の臨床的意義. 第 112 回日本内科学会総会・講演会, 2015, 京都</p> <p>21) 三井田孝. non HDL-C および LDL-C 直接測定法の特徴とピットフォール(シンポジウム:ガイドラインはどの方向に向かうのか). 第 16 回動脈硬化教育フォーラム, 2016, 東京</p> | <p>なし</p> <p>3. その他</p> <p>なし</p> |
|---|-----------------------------------|

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
  - なし
2. 実用新案登録

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 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統計解析室室長

研究要旨

循環器疾患の発症リスクを予測するスコアである Framingham Risk Score の発表以降も新たな CHD リスク要因が指摘されている。また日本人における循環器発症リスクは欧米人と大きくことなり、喫煙率もアジア人で高いことが知られている。日本人の発症リスクに関して先行研究は農村部のデータを中心としており、一般に都市部住民より循環器発症リスクの低いことが知られている。昨年度は、日本人の循環器疾患発症リスクの予測のために吹田研究のデータ（5886 人）の 1989 年から 2007 年までのフォローアップデータにより、フラミンガムリスクスコアに習った予測スコア（吹田スコア）を開発した。本年は同様の手法を利用し、慢性腎臓病の有無を含めた脳卒中のリスクスコアを開発した。解析には Cox 比例ハザードモデルによる調整ハザード比を用い、変数選択には stepwise 法を用いた。モデル自身の性能評価には c-statistics で評価し、Bootstrap 法を用いて 95%CI を計算した上で、Framingham Stroke Risk Score との比較を行った。

フラミンガムスコアに含まれる変数、および CKD はすべて有意な予測因子となった。吹田研究による脳卒中スコアはフラミンガムスコアより有意に良好な stroke 発症の予測能を示し、CKD をカテゴリーとして加えた場合により有効であった。

A. 研究目的一

フラミンガム研究は、古典的リスクによる 10 年間の冠動脈疾患発症のリスクスコアを発表しており、広く臨床応用されている。(Circulation. 1998;97:1837-1847) さらに脳卒中に関しても、10 年間の発症予測が開発されている。(Stroke. 1994;25:40-43) しかし、99% が白人であるコホートによるため、他の人種には必ずしも当てはまらず、リスクの低い国では過大評価となることが知られている。(Eur Heart J. 2003;24:937-945)。日本人では、発症のリスクが欧米人に比べて低いことから、過大評価の

程度が大きいことが予想されるが、これまで日本人に対して、フラミンガムによる脳卒中リスクスコアの妥当性に関して検討は行われていなかった。今回我々は吹田研究のデータを用いた同種のリスクスコアを作成し、フラミンガムストロークスコアと比較して、その予測精度を検討した。

B. 研究方法

吹田研究は、1989 年より 12200 人の吹田市民をランダム抽出し同意を得た 30 才から 79 才の参加者 6485 人を 1989 年から 1994 年にかけてベースライン調査を行い、その後フラミンガム研究と同じく 2 年ごとの追



跡調査を行っている。今回は追跡を行った 5,866 人の参観者(男性 2,788、女性 3,078)の追跡データをもとに研究を行った。

総コレステロール、HDL, TG, 空腹時血糖、血圧、喫煙歴、Cre を用いた。

年齢、Cre により次のように eGFR を計算した

$$\begin{aligned} \text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2) &= \\ 0.881 \cdot 186 \cdot \text{age}^{-0.203} \cdot \text{Cre}^{-1.154} & \text{(for men)} \\ \text{eGFR} &= 0.881 \cdot 186 \cdot \text{age}^{-0.203} \cdot \text{Cre}^{-1.154} \\ & \cdot 0.742 \text{ (for women).} \end{aligned}$$

CKD stage は K/DOQI clinical practice guidelines により計算し、CKD は次のように分類した。

Stage 3 CKD (eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
Stage 4 /5 CKD (eGFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

コックス比例ハザードモデルを作成した。10年間の脳卒中発症リスクに関しては、次の式を用いて発症確率を計算した。

$$\text{式 1 } P=1-S(t) \hat{\exp}(X, M)$$

$f(X, M) = \beta_1 \cdot (X_1 - M_1) + \dots + \beta_n \cdot (X_n - M_n)$ ,  
S(t) は吹田コホートにおける生存関数、;  
 $\beta_1 \dots \beta_n$  はコックスモデルによる回帰係数であり、 $M_1 \dots M_n$  は吹田研究における各リスクファクターの平均値である。

予測精度に関しては、コックスモデルの C-statistics とにより比較した。

C. 研究結果 WThe c-statistic value of SSRS was higher than Framingham stroke risk score (FSRS) [0.816 (95%CI, 0.794-0.838) vs. 0.800 (95%CI, 0.776-0.824), p=0.01].  
3.70 per 1000 person-years.

リスクスコアの作成

吹田研究の参加者の特性を表 1 に示した。

追跡年数は中央値 15.3 年であり、257 症例の発症を認めた。脳卒中の発症率は 1000 人年あたり、3.7 例であった。

表 2 に CKD を加えた吹田研究によるコックスモデルの回帰係数を示した。オ리지ナルの FRS にくらべ、高血圧のリスクにより大きな重みがあり、日本人のリスクにおいて、高血圧の比重が高いことが示唆された。TC, HDL のカットオフに関しては、日本動脈硬化学会のガイドラインに準じた。

この回帰係数を 10 倍し、各参加者の測定値に掛けた値を合算した後、10 分の 1 に割り戻して式 1 に代入し発症確率を計算したものをもとに、臨床用に簡易に 10 年後の発症確率を計算できるスコアを開発した(吹田脳卒中スコア)。

CKD を用いた場合と用いない場合の C-statistics は前者が若干高く精度が向上していた。

フラミンガムリスクスコアとの比較

図 1 に吹田脳卒中リスクスコアと実際の発症確率の比較を示す。スコア 4 分位による実測値と予測値の生存曲線は非常に良好な一致を示した。

吹田脳卒中リスクスコアと Framingham stroke risk score (FSRS) の C-statistics: 0.816 (95%CI, 0.794-0.838) と 0.800 (95%CI, 0.776-0.824) であり、吹田脳卒中リスクスコアは有意に良好な予測能を示した。(p=0.01)

D. 考察

今回の研究で、日本人を対象とした CKD をリスク因子として含む、新しい脳卒中発症のリスクスコアを開発した。N 日本人は、フラミンガム研究の対象より循環器疾患の

発症リスクが低いことから、フラミンガムリスクスコアを用いた場合には、過大評価となることを日本人に置いて初めて、定量的に示すことができた。吹田研究のリスクの平均値で補正した場合を含めても、吹田スコアはより良好な予測能をしめし、更に従来のリスクスコアに含まれないCKDを予測因子として組み入れることが有用であることを示せた。

#### E. 結論

吹田脳卒中スコアはフラミンガムスコアより有意に良好な脳卒中の予測能を示し、CKDをカテゴリーとして加えた場合により有効であった。

2. 学会発表ヨーロッパ公衆衛生学会 2015  
Milano

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 吹田研究の参加者特性

	Men	Women
	(n=2796)	(n=2725)
Age(years, mean±SD)	56.1±13.3	54.5±12.9
DM (%)	6	5.8
Current Smoking (%)	49.67	11.91
Blood pressure (mmHg, %)		
Optimal (SBP<120, DBP<80)	30.74	41.68
Normal (SBP<130, DBP<85)	19.31	17.30
High normal(SBP<140, DBP<90)	17.98	15.69
Stage I (SBP<160, DBP <100)	20.39	15.94
Stage II to IV (SBP<160, DBP≥100)	11.59	9.40
Total cholesterol (mg/dl, %)		
<160	10.12	6.88
160-199	39.75	30.52
200-239	37.41	39.60
240-279	10.98	18.51
≥280	1.74	4.49
LDL cholesterol (mg/dl, %)		
130<	55.54	45.78
130-159	28.19	30.86
>160	16.26	23.34
HDL cholesterol (mg/dl, %)		
<35	11.40	3.28
35-44	28.71	16.36
45-49	15.87	12.25
50-59	23.82	29.95
≥60	20.20	38.14
Creatinine (mg/dl, mean±SD)	0.91±0.21	0.69±0.22
eGFR (mean±SD)	64.7±24.9	90.6±29.3
CKD(≥Stage 3) (%)	11.2	11.3

表2 吹田研究によるコックスモデルの回帰係数とスコア点数

	N (%)	crude HR	adjusted HR	Score
Age (mean(±SD))	54.8 (±13.1)	1.10 (1.09 to 1.12)	1.09 (1.07 to 1.10)	Age <sup>1</sup>
Gender				
Female	2878 (52.5)	0.69 (0.54 to 0.88)		
Smoking status				
Non/Past	3808 (69.5)	Reference		
Current	1672 (30.5)	1.24 (0.96 to 1.6)	1.82 (1.40 to 2.37)	8
HTN medication				
Yes	608 (11.1)	3.73 (2.84 to 4.89)	1.42 (1.04 to 1.93)	4
Diabetes				
Yes	361 (6.6)	2.51 (1.77 to 3.56)	1.67 (1.17 to 2.38)	6
Coronary heart disease				
Yes	118 (2.2)	4.64 (2.91 to 7.41)	1.75 (1.08 to 2.82)	7
Blood pressure category				
SBP* $<$ 130 & DBP* $<$ 85	3082 (56.2)	Reference	Reference	
SBP $<$ 140 & DBP $<$ 90	904 (16.5)	2.20 (1.53 to 3.16)	1.32 (0.92 to 1.91)	3
SBP $<$ 160 & DBP $<$ 100	950 (17.3)	3.02 (2.18 to 4.19)	1.43 (1.01 to 2.02)	4
SBP $\geq$ 160 or DBP $\geq$ 100	544 (9.9)	5.46 (3.93 to 7.59)	2.12 (1.47 to 3.07)	9
Total Cholesterol				
$<$ 160	464 (8.5)	Reference		
$\geq$ 160/ $<$ 200	1940 (35.4)	0.72 (0.45 to 1.16)		
$\geq$ 200/ $<$ 240	2108 (38.5)	1.05 (0.67 to 1.64)		
$\geq$ 240/ $<$ 280	797 (14.5)	0.97 (0.58 to 1.62)		
$\geq$ 280	171 (3.1)	0.56 (0.21 to 1.47)		
HDL Cholesterol				
$<$ 35	380 (6.9)	Reference		
$\geq$ 35/ $<$ 45	1218 (22.2)	0.87 (0.54 to 1.40)		
$\geq$ 45/ $<$ 50	757 (13.8)	0.60 (0.35 to 1.05)		
$\geq$ 50/ $<$ 60	1502 (27.4)	0.72 (0.45 to 1.16)		
$\geq$ 60	1623 (29.6)	0.63 (0.39 to 1.02)		
CKD category				
G1/G2	4939 (90.1)	Reference	Reference	
G3/G4/G5	541 (9.9)	2.46 (1.81 to 3.32)	1.39 (1.02 to 1.89)	4
Atrial fibrillation				
Yes	40 (0.7)	5.22 (2.32 to 11.75)	2.57 (1.13 to 5.82)	12
LVH*				
Yes	111 (2)	3.85 (2.32 to 6.38)	1.75 (1.05 to 2.93)	7