

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-HDL-C) 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 (LDL-C) より 30 mg/dL 高い 170 mg/dL としているが、これは LDL-C 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-HDL-C と LDL-C 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-HDL-C 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-HDL-C 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-HDL-C 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 LDL-C 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-HDL-C 185 or 195 mg/dL 以上であった。本研究の結果から Non-HDL-C 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) 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^[1]、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、

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

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^[2]

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^[3]、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 ²)	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。

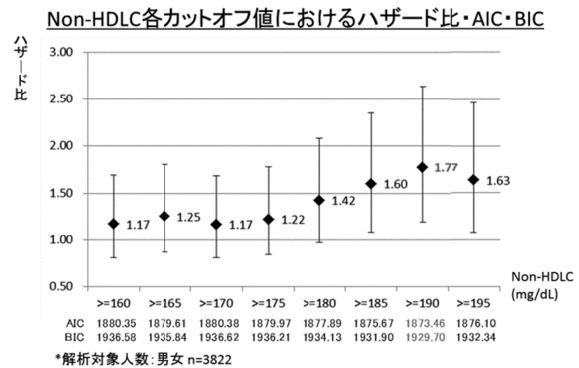
表 2

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。

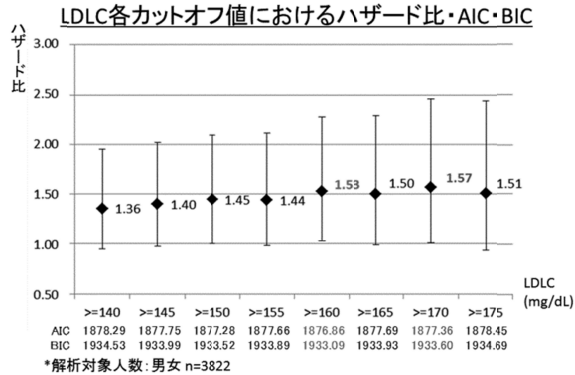
図 1



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-HDLC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-HDLC 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-HDLC 185 ~ 195 mg/dL 以上 (ATP III 基準 $\pm 25 \sim 35$ mg/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-HDLC 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-HDLC 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-HDLC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-HDLC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)のLDLC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-HDLC 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-HDLC 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-HDLC 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-HDLC 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ことや、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。