

「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 25 年度～27 年度 総合研究報告

研究代表者 寺本民生

平成 28 (2016) 年 3 月

研究要旨

本研究は、(1)わが国におけるnon HDLコレステロール(non HDL)の冠動脈疾患(CAD)リスクとしての意義をLDLコレステロール(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. 疫学グループ研究：本研究では、non HDLの有用性及びその適切なカットオフ値について、特にLDL-Cとの比較を念頭におきながら疫学的に検証した。平成25年度、平成26年度にnon HDLの動脈硬化性疾患発症予測能について1990年以降の論文について系統的なレビューを行った。その結果、内外の119件の前向き研究の文献がnon HDLの動脈硬化性疾患危険因子としての意義を検証した研究として選定された。このうち、特定健診対象者と属性が近い集団(地域、職域、健診受診者など)、すなわちプライマリケアのセッティングに近い集団で、かつnon HDLとLDL-Cの比較が可能な35件の研究を吟味したところ、出版バイアスの影響等を考慮すると、少なくともnon HDLの循環器系・代謝系疾患の発症予測能はLDL-Cと同等と考えられた。また、国内4か所の地域住民のコホート研究(NIPPON DATA90、吹田コホート、CIRCS(Circulatory Risk in the Communities)、岩手県北コホート)のメタアナリシスを行い、男性においては各39mg/dl増加に対するリスク、日本動脈硬化学会(JAS)基準のカットオフ値以上のリスク、ATP III基準のカットオフ値以上のリスク、いずれの場合もLDL-C、non HDLともにエンドポイントである循環器疾患(特に心筋梗塞)発症・死亡と有意な関連を示し、異質性も確認されなかった。女性においてはエンドポイントとの有意な関連が明瞭ではなかった。また、LDL-Cとnon HDLの心筋梗塞に対する相対リスクは、39mg/dl増加に対して約1.5、各学会基準のカットオフ値以上で約2.0であり、両者で差を認めなかった。一方、一般集団におけるnon HDLの適切なカットオフ値については、地理的に遠く離れ生活習慣も異なる兵庫県神戸市と山形県鶴岡市をフィールドとした2つのコホー

トの参加者のうち、40-74歳でコレステロール降下剤を使用していない者を解析対象とし、空腹時採血の下でLDL-Cとnon HDLの分布を比較したところ、両コホートともLDL-Cとnon HDL差が30 mg/dLより小さく、20mg/dL程度である事が示された。一方、吹田研究で虚血性心疾患(IHD)発症に対するnon HDLのカットオフ値を検討したところ、non HDL 190 mg/dL以上をカットオフ値とした場合、多変量調整ハザード比1.77 (95%信頼区間1.20-2.63)、赤池情報量基準: 1873.46、Bayes情報量基準: 1929.70と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 185 or 195 mg/dL以上であった。これらの結果は、従来用いられていた二次管理目標としてのnon HDLのカットオフ値である「LDL-C+30mg/dL」におおよそ相当する。しかしながら、単一コホート研究では虚血性心疾患発症件数が十分ではなく、男女別等の詳細な検討は困難であった。

これらの結果から、non HDLはLDL-Cに勝るとも劣らない循環器疾患の予測能を持つこと。現行のLDL-Cの管理目標を達成した後の二次目標としてのnon HDLのカットオフ値「LDL-Cのカットオフ値+30mg/dL」は、一般集団においては、対応するLDL-Cレベルからみると再検討の余地があるが、虚血性心疾患の発症予測の観点からは妥当であることが明らかとなった。今後は、空腹条件等を揃えた上で複数のコホート研究を基にした統合研究による詳細な検討が必要と考えられる。2.臨床検査グループは、初年度は、LDL-Cやnon HDLを計算するために必要なHDL-Cが直接法で正しく測定されているのかという点について、健常群48例、患者群119例(計167例)について検討した。CDCの基準法と我が国で市販されている12社のHDL-C直接法を用いて、検討した。その結果、米国のガイドラインであるNCEPの定義したTotal Errorの基準を満たした試薬は、12社のうち明らかに劣っているのは3社のみであった。このことから、HDL-Cの直接測定法の精度についてはほぼ確認されたのでnon HDLはTC - HDL-C(直接法)で求めることができることが確認された。LDL-C直接法の確認のため、平成25年度・平成26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、a型・b型高脂血症でも同様だった。

型・型・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。

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。

三井田孝・順天堂大学・教授
岡村智教・慶応義塾大学・教授
西村邦宏・国立循環器病研究
センター・室長
山下静也・大阪大学・教授
木山昌彦・大阪がん循環器病予防センタ
ー・部長
宮本恵宏・国立循環器病研究
センター・部長
中村雅一・国立循環器病研究
センター・室長
藤吉 朗・滋賀医科大学・准教授

A．研究目的

2008年4月より特定健診にてLDLコレステロール(LDL-C)の測定が行われるようになり、健診項目として広く普及するようになった。しかしながら、わが国ではホモジニアス法を用いて血清LDL-Cを直接測定する試薬が複数メーカーから販売・利用されているが、測定キット間でLDL-C値に含まれるレムナント分画が異なるため、レムナントが増加する高トリグリセリド(TG)血症の場合、試薬によってはLDL-C値を正確に評価できない可能性が高い事が報告されている。またLDL-Cの直接測定法は国際的にはほぼわが国でしか使われていない。そのため、健診等におけるスクリーニングとして、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012が推奨しているのは、空腹時採血での総コレステロール(TC)・HDLコレステロール(HDL-C)・TGおよび、これらの値からFriedewald式(F式)を用いて推定する間接法によるLDL-Cである。

ところが、F式を用いた場合でも、血清TGが400mg/dL以上ではLDL-C値が推定不可

能であることはもちろん、TGが400mg/dL未満であってもTGが高値になるにつれて、推定したLDL-Cを過小評価してしまう事が知られている。健診現場において対象者全員に空腹時採血を義務付けるのは事実上不可能であることから、直接法と同様にF式を用いた間接法によるLDL-C値も、健診というスクリーニングの現場では、現実的には運用性・妥当性に欠く検査項目と言える。

そこで、動脈硬化性疾患ガイドライン2012年版では食後採血の場合やTG高値の場合には、LDL-C値ではなく、TC値からHDL-C値を引いたnon HDLコレステロール(non HDL)値によるスクリーニングを推奨している。HDL-Cについては、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CDC/CRMINプロトコールに基づいた国際的基準の下で問題のないレベルに標準化されており、LDL-Cに比べて運用性・妥当性に富む検査項目と考えられる。加えて、non HDLは単純にTCからHDL-Cを減じた指標で、計算が容易であるだけでなく、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、LDL-Cよりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているとも言われている。

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

海外において「LDL-C+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「LDL-C+30mg/dL」が妥当であること

以上2点が根拠となっている。しかしLDL-C

プラス 30mg/dL とされているのは、non HDL が LDL-C 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。そのためこれを、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ある。特に、絶食か否かの条件を選ばず健診でも使いやすい指標とされてきた LDL-C 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、non HDL のより重要性は高まっている。しかしわが国の一般集団を対象とした場合の non HDL カットオフ値に関する検証はほとんど行われていない。

そこで、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。

これらの研究結果をもとに、特定健診に non HDL を導入することを前提に、その基準値や受診勧奨の値を決定することも目的とする。

B . 研究方法

1 . 疫学的検討 :

non HDL の有用性に関する検討

1) 既存研究の文献レビュー

本文献レビューにおける文献選定基準は下記の通りとした。

non HDL のリスクまたは治療効果

を臨床イベント (動脈硬化性疾患の発症や内皮機能の改善等) で判定しているもの。なお無作為化比較試験においては、エンドポイントが単に non HDL 値の変化のみにとどまっている文献は除外する。

スタチンの普及を念頭に置いて現状に近い状況で検証するため、1990 年以降の文献に限定する。

対象とする原著またはメタアナリシス (公表データベースの解析、pooled analysis の両方を含む) とし、総説は除外する。

研究デザインは前向きのものだけとし、以下の 3 種に絞った。前向きコホート研究、コホート内症例・対照研究 (Nested case-control 研究)、無作為化比較対照試験。横断研究及び通常の case-control 研究は除外した。

人間対象の研究とし、対象集団は地域住民、職域、患者集団 (脂質異常症、糖尿病など) を問わない。

研究が実施された国・地域は問わない。

また、文献検索および選定については以下の手順で行った。

研究デザイン等での検証は見落とし等の問題もあり、困難であるため以下の条件でまず検索をかけた。

< 検索式 >

```
((non-hdl cholesterol OR non-hdlc) AND("1990/01/01"[PDat]:"2014/07/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang])
```

さらに文献の漏れ等を防ぐために上記の検索条件から "Human" の条件 (MESH) を外した検索式で再度検索を行った。

この文献リストを各研究分担者に送付し、各グループで研究協力者等と分担して一次選定を行い、タイトルと抄録から論文本文を読む必要があるものを選定した

一次選定したもののリストを慶應大学まで送付してもらい、最終的に読む必要があると思われる論文を選定し、再度文献リストを研究分担者に配布。

各担当者が担当論文を一読し、不適切な文献を除外して二次選定論文を確定。

レビューシートに二次選定論文の概要を記載して慶應大学グループまで送付。

集積したレビューシートを慶應大学に集積し、再度確認の上、最終選定論文を固定する。

2) 既存コホート研究のメタアナリシス

本メタアナリシスのエンドポイントは心筋梗塞、冠動脈疾患(少なくとも心筋梗塞を含む)、脳卒中(=脳梗塞+脳出血+くも膜下出血+分類不能)、脳梗塞、全循環器疾患(少なくとも脳卒中と心筋梗塞を含む)の死亡(NIPPON DATA90)または発症(その他の3コホート)とした。

LDL-C、non-HDLについては、39mg/dL(1mmol/L)増加に対するエンドポイント増加の相対リスク 日本動脈硬化学会(JAS)のカットオフ基準(スクリーニング基準)に基づくエンドポイント増加の相対リスク(LDL-C:140mg/dL未満に対する140mg/dL以上の相対リスク/non-HDL:170mg/dL未満に対する170mg/dL以上のエンドポイント増加の相対リスク) ATP-IIIのカットオフ基準に基づくエンドポイント増加の相対リスク(LDL-C:160mg/dL未満に対する160mg/dL以上の相対リスク/non-HDL:190mg/dL未満に対する190mg/dL

以上のエンドポイント増加の相対リスク)の3パターンについて検討した。また、参考としてTCについても、JAS基準(カットオフ値220mg/dL)、ATP-III基準(カットオフ値240mg/dL)に基づく相対リスクを推定した。

各コホートにおける除外基準として、以下の条件を設定した。

ベースライン時点で40歳未満もしくは75歳以上の参加者(対象者を特定健診の年齢範囲に合わせるため)

ベースライン時点で心血管疾患の既往のある参加者(一次予防のセッティングにするため)

ベースライン時点で脂質降下薬を服用している参加者。

使用すべき変数に欠損値のある参加者。

TG 400mg/dL以上の参加者。

また、~の条件に空腹条件を加えた対象者に対する解析も同時に実施した。

個々のコホート研究での相対リスク(ハザード比)は男女計及び男女別にCox比例ハザードモデルを用いて推定し、性別(男女計のみ)、年齢、HDL-C、高血圧の有無(収縮期血圧140mmHg or 拡張期血圧90mmHg or 降圧薬服用)、糖尿病の有無(随時血糖200mg/dL or 空腹時血糖126mg/dL or HbA1c 6.1%(JDS値) or 血糖降下薬等の使用)、現在喫煙の有無、現在飲酒の有無、BMIを調整変数として用いた。また、サンプルサイズ的に可能であれば65歳未満と65歳以上の群に層別化して、同様の解析を行った。

上記の手法を用いて個々のコホートから得られた多変量調整ハザード比は、Random effect modelであるDerSimonian-Liard法

を用いて結果の統合を行い、異質性の検討は Cochrane Q 検定及び I² 値にて行い、Cochrane Q 検定の結果が $p < 0.05$ もしくは I² 値が 40%を超える場合、異質性を無視できないと考えた。

non HDL のカットオフ値に関する検討

1) LDL-C との関連についての横断的評価
兵庫県神戸市と山形県鶴岡市をフィールドとした対象集団の異なる 2 つのコホート(神戸研究、鶴岡メタボロームコホート研究)のベースラインデータを用いて解析を行った。神戸研究の対象集団は、2010-2011 年度のベースライン調査に参加した 1,134 名で、がん・循環器疾患の既往歴がなく、高血圧・糖尿病・高脂血症の服薬治療をしていない自覚的に健康な集団である。このうち、40 歳未満及び 75 歳以上の者を除いた 1,125 名(男性 346 名、女性 779 名)を解析対象とした。一方、鶴岡メタボロームコホート研究は 2012 年度の市医師会の人間ドック健診受診者でベースライン調査に参加した 4,277 名のうち、「40 歳未満及び 75 歳以上、TC のはずれ値、コレステロール降下剤を内服している者」いずれかの条件にあてはまる者を除いた 3,496 名(男性 1,672 名、女性 1,824 名)を解析対象とした。

いずれのコホートも、早朝空腹時採血である。LDL-C は F 式を用いて算出し、TG が 400mg/dL 以上は算出不可として人数と割合のみ結果に示した。脂質プロファイルは、男女別に 40 歳から 10 歳ごとに層化し(40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70 歳代のみ 5 歳の層化 70-74 歳)それぞれの、LDL-C、HDL-C、non HDL、non HDL と LDL-C の差については平均値 ± 標準偏差を、TG は中央値を示した。

さらに、LDL-C 及び non HDL のカットオフ値は、日本動脈硬化学会の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版』で示されたリスク区分別脂質管理目標値を参考し、non HDL を 4 群に分類し(149mg/dL 以下、150~169mg/dL、170~189mg/dL、190mg/dL 以上)それぞれに対応する LDL-C 4 群(119 mg/dL 以下、120~139 mg/dL、140~159 mg/dL、160 mg/dL 以上)の割合をクロス表で示した。さらに、カットオフ値の上限と下限のグループを更に追加した 6 群間の解析もおこなった(non HDL:下限 129mg/dL 以下、上限 210mg/dL 以上、LDL-C:それぞれ 99mg/dL 以下、180mg/dL 以上)。なお、神戸研究は先端医療センターの倫理委員会、鶴岡メタボロームコホート研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会を得て遂行されている。

2) 虚血性心疾患発症に対する non HDL の適切なカットオフ値についての検討

本検討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、TG 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)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 F 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」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 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:

HDL-C 直接法 (12 社) の正確性の検討

健常人 48 例、疾患群 119 例から、食後の絶食時間に関わらず採血し、血清を分離後、4 以下に保って 24 時間以内に 12 社の HDL-C 直接法と基準法である RMP 法で HDL-C を測定した。HDL-C 直接法による HDL-C の測定は、汎用機で使用可能な 8 社の試薬は Hitachi 7170 を用いて、それぞれの専用機でしか使用できない 4 社の試薬はそれぞれの分析機を用いて行った。

LDL-C および HDL-C 直接法の正確性の検討は、現在我が国で使用されている試薬の約 9 割を占める 4 社 (デンカ生研、和光、協和メデックス、積水メディカル) の試薬を対象とすることとした。先行研究のデータと合わせて解析ができるように、先行研究と同じ自動分析機 (Hitachi 7170) で測定が可能な京都府立医大に協力を依頼した。プール血清を作成し、日差再現性、同時再現性、濃縮試験、

クロスコンタミネーション試験を実施した。LDL-C 直接法の正確性とその使用適正条件の検討

LDL-C および HDL-C 直接法の正確性の検討は、現在我が国で使用されている試薬の約 9 割を占める 4 社 (デンカ生研、和光、協和メデックス、積水メディカル) の試薬を対象とすることとした。先行研究のデータと合わせて解析ができるように、先行研究と同じ自動分析機 (Hitachi 7170) で測定が可能な京都府立医大に協力を依頼した。プール血清を作成し、日差再現性、同時再現性、濃縮試験、クロスコンタミネーション試験を実施した。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) 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) 。分画 と のコレステロール濃度は Abell-Kendall 法で定量した。LDL-C は [分画 のコレステロール濃度] - [分画 のコレステロール濃度] で求め、分画 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 直接法で LDL-C および HDL-C

を測定した。

(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：

non HDL の有用性に関する検討

1) 既存研究の文献レビュー

検索によって候補となった 1206 件の研究の中から、119 件のエビデンステーブルが作成された。

この 119 件の文献から、特定健診対象者のセッティングが近い (地域、職域、健診受診者の集団など) エンドポイントが脳・心血管疾患、冠動脈疾患 (心筋梗塞)、心不全、冠動脈石灰化、頸動脈 IMT、糖尿病のいずれか、non HDL または LDL-C のいずれかがこれらのエンドポイントと関連を示し、かつ両者の比較が可能なものを選定すると 35 件が該当した。

35 件の中で、研究の行われた地域の内訳は、日本 4 件、東アジア 1 件、非アジア (欧米) 30 件であった。そして non HDL の予測能が LDL-C より優れるという論文が 21 件 (日本人集団の論文は 1 件)、両者の予測能に差はないという論文が 14 件 (日本人集団の論文は 3 件) であり、LDLC の予測能が non HDL を凌駕するという論文はなかった。結果の要約を表 1 に示す。

表 1

選定された 119 文献のうち健診に近い対象者でエンドポイントが明確、かつ LDLC と Non-HDLC の両方を評価している 35 文献の分類

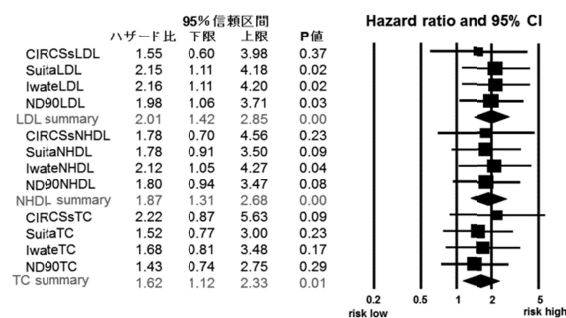
	文献数	地域	文献数 (地域別)
Non-HDLC の予測能が LDLC より優れる	21	非東アジア	19
		東アジア	1
		日本	1
Non-HDLC と LDLC の予測能は同等	14	非東アジア	11
		東アジア	0
		日本	3
Non-HDLC の予測能は LDLC に劣る	0	非東アジア	0
		東アジア	0
		日本	0

2) 既存コホート研究のメタアナリシス
解析対象者の総数は 41,662 名 (男性 15,372 名 / 女性 26,290 名)、追跡期間は 6 年 (岩手) ~ 18 年 (NIPPON DATA90) であった。別表 1 (1) ~ 1 (5) にエンドポイント別の対象者数及びイベント発生数をまとめた。

その中から、心筋梗塞に対する JAS 基準を基にした男性の解析結果を示す (図 1)。

図 1

心筋梗塞: JAS 基準 (男性・非空腹)

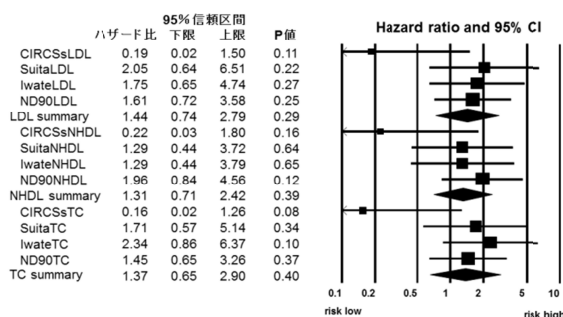


JAS 基準によるスクリーニング値を閾値とした解析では、LDL-C、non HDL、HDL-C、TC の心筋梗塞に対する予測能は同程度であると考えられる。また、ATP-III 基準を用いた解析でも同様の結果であった。

次に心筋梗塞に対する JAS 基準を基にした女性の解析結果を示す (図 2)。

図2

心筋梗塞: JAS基準(女性・非空腹)



女性では、男性と異なり LDL-C、non HDL、TC のいずれも心筋梗塞と有意な関連が見られなかった。また、女性では男性と比べて研究間の異質性が高い傾向にあった。

一方、脳卒中および脳梗塞については、男女共に有意な関連は見られなかった。

また、65歳未満及び65歳以上に対する年齢階層別の検討では、個々の年齢層におけるイベント発生数が十分ではないために、安定した結果を得ることができなかった。

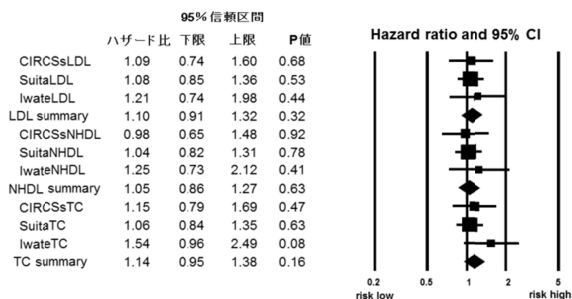
空腹条件を加えた場合、NIPPON DATA90の対象者のほとんどが非空腹条件での採血であることに加えて、その他の3つのコホートでも解析対象者数が大幅に減ってしまうことになった。

そのため、結果を統合した場合にほとんどの場合で有意差が消失することとなった。

一例として、全循環器疾患に対する JAS 基準を基にした結果を示す(図3)。

図3

全循環器疾患: JAS基準(男女計・空腹)



また、空腹条件を加えた場合、イベント発生数がさらに少なくなるため、年齢階層別の検討は困難であった。

non HDL のカットオフ値に関する検討

1) LDL-C との関連についての横断的評価

神戸研究の解析対象者の平均年齢は、男性 60.9 ± 9.0 歳、女性 58.0 ± 8.7 歳であった。表2に脂質プロファイルを示す。

表2.

神戸研究: ベースラインにおける性別・年代別脂質値

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体
男性					
人数(人)	51	71	157	67	346
TG ≥ 400 (%)	2.0	0	0	0	0.3
LDL-C (Friedewald, mg/dL)	124	125	125	122	124
non-HDL-C (mg/dL)	145	144	145	141	144
non-HDL-C-LDL-C (mg/dL)	20	19	20	19	20
総コレステロール (mg/dL)	207	206	205	203	205
TG*	89	84	90	86	88
女性					
人数(人)	158	240	316	65	779
TG ≥ 400 (%)	0	0.4	0.3	0	0.3
LDL-C (Friedewald, mg/dL)	116	136	141	136	134
non-HDL-C (mg/dL)	129	153	157	152	150
non-HDL-C-LDL-C (mg/dL)	13	16	17	17	16
総コレステロール (mg/dL)	202	225	228	220	221
TG*	58	70	76	78	70

平均値 *: 中央値

TG 400mg/dL の者は、男性で 40 歳代に、女性は 50・60 歳代にそれぞれ該当者があった(男女とも全体: 0.3%)。LDL-C の平均値は、男性で 70 歳代が最も低く、女性は 40 歳代で最も低い値を示した。(男性全体: 124 mg/dL、女性全体: 134mg/dL) non HDL

の平均は、男性全体で 144 mg/dL、女性は 150 mg/dL で、年齢階級別の変動は男女とも LDL-C と同様であった。さらに、non HDL と LDL-C の差は、男性の各年齢階級別で 19~20 mg/dL を示し、全体の平均は 20 mg/dL、女性は 13~17 mg/dL の幅があり、全体では 16 mg/dL と男性に比して低かった。TC は男性に比して女性が大きく（男性全体：205 mg/dL < 女性全体 221 mg/dL）、TG の中央値は男性が高かった（男性全体：88 mg/dL > 女性全体：70 mg/dL）。

カットオフ値別 4 群間の non HDL と LDL-C のクロス表（表 3 a、3 b）では、男女とも両者の差が 30 mg/dL となるカテゴリーに 50% 程度が該当しているものの、特に女性においては 50% 強が当該部分よりも non HDL の低いカテゴリー（両者の差が 30 mg/dL 未満。表中にマルで示す）に分布している点が観察された。

表3a

神戸研究：男性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C①

		non-HDLコレステロール				合計	
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C クロス テーブル	TG≥400	度数	0	0	0	1	1
	(算出不可)	LDL-Cの%	0	0	0	100	100
	≤119	度数	147	4	1	0	152
		LDL-Cの%	97	3	1	0	100
	120-139	度数	63	34	4	0	101
		LDL-Cの%	62	34	4	0	100
	140-159	度数	0	27	28	1	56
		LDL-Cの%	0	48	50	2	100
	160≤	度数	0	0	14	22	36
		LDL-Cの%	0	0	39	61	100
合計	度数	210	65	47	24	346	
	LDL-Cの%	61	19	14	7	100	

表3b

神戸研究：女性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C①

		non-HDLコレステロール				合計	
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C クロス テーブル	TG≥400	度数	1	0	0	1	2
	(算出不可)	LDL-Cの%	50	0	0	50	100
	≤119	度数	248	0	1	0	249
		LDL-Cの%	100	0	0	0	100
	120-139	度数	151	60	3	0	214
		LDL-Cの%	71	28	1	0	100
	140-159	度数	7	100	60	2	169
		LDL-Cの%	4	59	36	1	100
	160≤	度数	0	1	55	89	145
		LDL-Cの%	0	1	38	61	100
合計	度数	407	161	119	92	779	
	LDL-Cの%	52	21	15	12	100	

6 群間の結果は、表 4 a、4 b に示す通りである。男女とも 50% 強が Non-HDL-C と LDL-C の差 30 mg/dL より小さいカテゴリーに分布するところがいくつか観察された。

表4a

神戸研究：男性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C②

		non-HDLコレステロール					合計		
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209			
LDL-C クロス テーブル	TG≥400	度数	0	0	0	0	1	1	
	(算出不可)	LDL-Cの%	0	0	0	0	100	100	
	≤99	度数	54	3	0	0	0	57	
		LDL-Cの%	95	5	0	0	0	100	
	100-119	度数	58	32	4	1	0	95	
		LDL-Cの%	61	34	4	1	0	100	
	120-139	度数	0	63	34	4	0	101	
		LDL-Cの%	0	62	34	4	0	100	
	140-159	度数	0	0	27	28	1	0	56
		LDL-Cの%	0	0	48	50	2	0	100
160-179	度数	0	0	0	14	11	2	27	
	LDL-Cの%	0	0	0	52	41	7	100	
180≤	度数	0	0	0	0	5	4	9	
	LDL-Cの%	0	0	0	0	56	44	100	
合計	度数	112	98	65	47	17	7	346	
	LDL-Cの%	32	28	19	14	5	2	100	

表4b

神戸研究：女性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C②

		non-HDLコレステロール					合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209		
LDL-C クロス テーブル	TG≥400	度数	1	0	0	0	1	2
	(算出不可)	LDL-Cの%	50	0	0	0	50	100
	≤99	度数	89	2	0	0	0	91
		LDL-Cの%	98	2	0	0	0	100
	100-119	度数	125	32	0	1	0	158
		LDL-Cの%	79	20	0	1	0	100
	120-139	度数	4	147	60	3	0	214
		LDL-Cの%	2	69	28	1	0	100
	140-159	度数	0	7	100	60	2	169
		LDL-Cの%	0	4	59	36	1	100
160-179	度数	0	0	1	55	42	3	101
	LDL-Cの%	0	0	1	54	42	3	100
180≤	度数	0	0	0	0	20	24	44
	LDL-Cの%	0	0	0	0	45	55	100
合計	度数	219	188	161	119	64	28	779
	LDL-Cの%	28	24	21	15	8	4	100

鶴岡メタボロームコホート研究の解析対象者の平均年齢は、男性が61.7±8.1歳、女性は61.4±7.9歳。表5に脂質プロファイルを示す。

表5.

鶴岡メタボロームコホート研究：ベースラインにおける性別・年代別脂質値

	N					
	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-74歳	全体	
男性						
人数(人)	1,672	163	373	859	277	1,672
TG≥400(%)	22	1.8	2.4	0.9	0.7	1.3
LDL-C(Friedewald, mg/dL)	1,650	124	118	116	113	117
non-HDLコレステロール(mg/dL)	1,672	155	145	140	134	142
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	1,650	29	26	24	21	24
総コレステロール(mg/dL)	1,672	215	210	205	200	206
TG*	1,672	124	110	104	93	104
女性						
人数(人)	1,824	183	411	949	281	1,824
TG≥400(%)	4	0	0.5	0.2	0	0.2
LDL-C(Friedewald, mg/dL)	1,820	112	127	130	126	127
non-HDLコレステロール(mg/dL)	1,824	128	146	149	145	145
non-HDL-C-LDL-C(mg/dL)	1,820	16	18	19	19	18
総コレステロール(mg/dL)	1,824	204	220	221	217	219
TG*	1,824	69	79	85	84	82

平均値 *、中央値
注1)調査票「コレステロールを下げる薬」の内服が「否」を除く

LDL-Cの平均は、男性で70歳代、女性は40歳代が最も低かった(男性全体：117 mg/dL、女性全体：127 mg/dL)。non HDLは、男性全体で142 mg/dL、女性全体は145 mg/dLであった。LDL-C、non HDLは男女とも年齢階級別の変動は、神戸研究とほぼ同様であった。non HDLとLDL-Cの差は、各年齢階級別で男性は21~29 mg/dL、全体の平均は24mg/dL、女性は各年齢階級別で16~19 mg/dLの幅があり、全体の平均は18mg/dLであった。TCは性別で女性が高く、TG中央値は男性が高かった(TC：男性全体206 mg/dL < 女性全体219 mg/dL、TG中央値：男性全体104 mg/dL > 女性全体82 mg/dL)。

カットオフ値別4群間・6群間のnon HDLとLDL-Cのクロス表は、表6a、6b及び7a、7bに示す。

表6a

鶴岡メタボロームコホート研究：男性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C①

	男性	non-HDLコレステロール				合計	
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C(Friedewald, mg/dL)	TG≥400	度数	5	2	4	11	22
	(算出不可)	LDL-Cの%	23	9	18	50	100
	≤119	度数	857	45	9	0	911
		LDL-Cの%	94	5	1	0	100
	120-139	度数	171	164	46	12	393
		LDL-Cの%	44	42	12	3	100
	140-159	度数	1	77	96	31	205
		LDL-Cの%	0	38	47	15	100
	160≤	度数	0	0	26	115	141
		LDL-Cの%	0	0	18	82	100
合計	度数	1029	286	177	158	1850	
	LDL-Cの%	62	17	11	10	100	

表6b

鶴岡メタボロームコホート研究：女性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C①

	女性	non-HDLコレステロール				合計	
		≤149	150-169	170-189	190≤		
LDL-C(Friedewald, mg/dL)	TG≥400	度数	1	0	1	2	4
	(算出不可)	LDL-Cの%	25	0	25	50	100
	≤119	度数	759	17	2	0	778
		LDL-Cの%	98	2	0	0	100
	120-139	度数	264	192	15	2	473
		LDL-Cの%	56	41	3	0	100
	140-159	度数	0	198	119	11	328
		LDL-Cの%	0	60	36	3	100
	160≤	度数	0	1	96	144	241
		LDL-Cの%	0	0	40	60	100
合計	度数	1,023	408	232	157	1,820	
	LDL-Cの%	56	22	13	9	100	

表7a

鶴岡メタボロームコホート研究：男性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C②

	男性	non-HDLコレステロール						合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤		
LDL-C(Friedewald, mg/dL)	TG≥400	度数	1	4	2	4	5	6	22
	(算出不可)	LDL-Cの%	5	18	9	18	23	27	100
	≤99	度数	444	34	12	0	0	0	490
		LDL-Cの%	91	7	2	0	0	0	100
	100-119	度数	219	160	33	9	0	0	421
		LDL-Cの%	52	38	8	2	0	0	100
	120-139	度数	1	170	164	46	10	2	393
		LDL-Cの%	0	43	42	12	3	1	100
	140-159	度数	0	1	77	96	26	5	205
		LDL-Cの%	0	0	38	47	13	2	100
160-179	度数	0	0	0	26	54	19	99	
	LDL-Cの%	0	0	0	26	55	19	100	
180≤	度数	0	0	0	0	12	30	42	
	LDL-Cの%	0	0	0	0	29	71	100	
合計	度数	664	365	286	177	102	56	1,850	
	LDL-Cの%	40	22	17	11	6	3	100	

表7b

鶴岡メタボロームコホート研究: 女性、ベースラインにおけるLDL-Cとnon-HDL-C②

	女性	non-HDLコレステロール					合計	
		≤129	130-149	150-169	170-189	190-209		210≤
TC≥400	度数	0	1	0	1	0	2	4
(算出率) LDL-Cの%		0	25	0	25	0	50	100
≤99	度数	322	12	0	0	0	0	334
	LDL-Cの%	96	4	0	0	0	0	100
100-119	度数	282	163	17	2	0	0	444
	LDL-Cの%	59	37	4	0	0	0	100
120-139	度数	2	262	192	15	1	1	473
	LDL-Cの%	0	55	41	3	0	0	100
140-159	度数	0	0	198	119	9	2	328
	LDL-Cの%	0	0	60	36	3	1	100
160-179	度数	0	0	1	95	57	5	158
	LDL-Cの%	0	0	1	60	36	3	100
180≤	度数	0	0	0	1	21	61	83
	LDL-Cの%	0	0	0	1	25	73	100
合計	度数	586	437	408	232	88	69	1,820
	LDL-Cの%	32	24	22	13	5	4	100

特に女性において神戸研究同様に 50%強が両者の差が 30 mg/dL より小さいカテゴリーに分布するところがいくつか観察された。

2) 虚血性心疾患発症に対する non HDL の適切なカットオフ値についての検討

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8)。

表8

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-HDL-C (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 HDL、LDL-C の各カットオフ値でのイベント発生数は表9の通りであった。

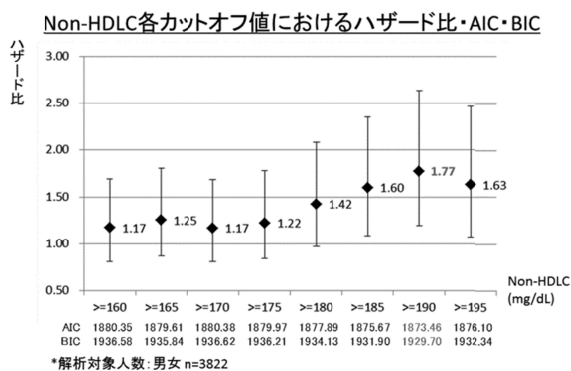
表9

Non-HDLC、LDL-C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	LDL-C 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	LDL-C 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
LDL-C ≥140mg/dL	LDL-C JAS基準	高LDL-C群: 64/1568
LDL-C ≥145mg/dL	JAS基準+5mg/dL	高LDL-C群: 57/1344
LDL-C ≥150mg/dL	JAS基準+10mg/dL	高LDL-C群: 51/1123
LDL-C ≥155mg/dL	JAS基準+15mg/dL	高LDL-C群: 43/946
LDL-C ≥160mg/dL	ATP III基準	高LDL-C群: 38/776
LDL-C ≥165mg/dL	ATP III基準+5mg/dL	高LDL-C群: 31/619
LDL-C ≥170mg/dL	ATP III基準+10mg/dL	高LDL-C群: 27/509
LDL-C ≥175mg/dL	ATP III基準+15mg/dL	高LDL-C群: 22/417

図4に non HDL 各カットオフ値における解析結果を示す。

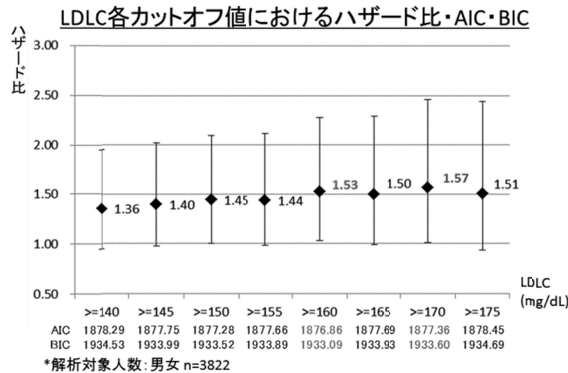
図4



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。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 HDL 185mg/dl 以上、ハザード比の大きさでは non HDL 195mg/dl 以上であった。

次に LDL-C 各カットオフ値における解析結果を図5示す。

図5



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ものの、ハザード比ではLDL-C 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 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-C 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)。

2. 臨床検査学的検討:

HDL-C 直接法の正確性とその使用適正条件の検討

健常群では、1 試薬を除き HDL-C 直接法試薬で測定した HDL-C と RMP で測定した HDL-C の差(%バイアス)は、ほとんどのサンプルで NCEP 基準の 13%以内であった。一方、疾患群では、特に 2 試薬において、%バイアスが 20%を越える検体が多かった。一回測定における Total Error は、3

試薬を除いて 90%以上のサンプルで NCEP 基準を満たしていた。満足すべき性能を持ったこれらの試薬では、食後検体や高 TG 血症の有無は、直接法の HDL-C と RMP で測定した HDL-C の乖離には影響しなかった。

LDL-C 直接法の正確性とその使用適正条件の検討

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。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。

(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 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 a 型、b 型、c 型、および d 型高脂血症に分類し、non HDL を 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。

a 型と 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)、c 型や d 型では、大きく回帰直線から乖離するデータを認めた。

c 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

疫学的検討によって、少なくとも 2 つの事が明らかとなった。

non HDL は LDL-C に勝るとも劣らない循環器疾患の予測能を持つこと。

現行の LDL-C の管理目標を達成した後の二次目標としての non HDL のカットオフ値「LDL-C のカットオフ値 + 30mg/dL」は、一般集団においては、対応する LDL-C レベルからみると再検討の余地があるが、虚血性心疾患の発症予測の観点からは妥当であること。

non HDL の循環器疾患予測能については、non HDL の有用性を検討した文献レビューによって、1990 年以降、non HDL の臨床的意義に関するエビデンスは着実に蓄積されており、健診集団と近い非患者の一般集団の研究に限っても 35 件、日本におけるエビデンスも 4 件あった。論文数としては、non HDL の予測能が LDL-C より優れるという論文が多いが、これらには Publication Bias が考えられ、non HDL の予測能が高いという結論の論文のほうが公表されやすい傾向にあると考えられる。また日本のエビデ

ンスに限ると4つのうち3つまでもが両者の予測能に差はないという結果であった。以上のことから文献レビューの結論としては、「プライマリケアのセッティングで、non HDL の脳・心血管疾患等のイベント予測能はLDL-C と勝るとも劣らない」と考えられた。なお尤度比検定などを用いて non HDL と LDL-C の予測能を直接比較した9件の文献において、ほとんどの研究で LDL-C の測定法としては F 式を用いていた。したがって LDL-C を直接法で測定した場合の発症予測能と non HDL の発症予測能についてはほとんど検証されていない。

いずれにせよ、non HDL のプライマリケアでの検査項目としての有用性に関するエビデンスについては今後さらに集積が必要であると考えられる。また、現状のエビデンスはほとんどが観察研究（主にコホート研究）に基づいており、無作為化比較試験において non HDL の治療効果を検証した文献はない。ただし、既存の多くの臨床試験で TC と HDL-C の測定はなされているため、既存データの再解析等を行えば容易に検証は可能と考えられた。

また、日本を代表する4つのコホート研究を基にしたメタアナリシスの結果からも、文献レビューと同様に、心筋梗塞の発症もしくは死亡に対する LDL-C と non HDL の予測能は、特に男性においてほぼ同等と考えられた。その一方、女性では各研究間の異質性が高く、いずれの脂質マーカーのカットオフポイントを用いても統合結果は心筋梗塞のリスク上昇に対して有意とはならなかった。これらの結果は国内の先行研究の結果とほぼ合致していた。また、異質性が高いものの男女計の統合結果では男性と同様の傾向を示した

が、この傾向は女性の虚血性心疾患のイベント数が少ないため男性の結果の影響を受けていると考えられた。日本人女性については、特に JAS 基準や NCEP 基準よりも高いレベルの脂質上昇が心筋梗塞のリスクとなっている可能性があり、更なる検証が必要であると考えられた。

一方、脳梗塞を含む脳卒中との関連は、これも国内の多くのコホート研究と同様、本研究においてもいずれの脂質とも有意な関連は見られなかった。先行研究から、脳梗塞の一病型であるアテローム血栓性脳梗塞と脂質異常症の関連が示唆されているが、個々の研究において脳梗塞の病型まで同定する事は困難であり、また我が国においてアテローム血栓性脳梗塞が脳梗塞に占める割合は25～30%程度といわれており、以上2つの理由から本研究で脳梗塞と脂質異常症の関連を評価する事は非常に難しいと推測された。

non HDL のカットオフ値に関する検討については、まず2つのコホート研究のベースラインデータを横断的に解析した結果、両コホートで男女とも non HDL と LDL-C の差が従来用いられてきた 30 mg/dL より小さく 20mg/dL 程度である可能性が示唆された。神戸研究の対象者は、全くの健康集団であるという特殊性がある。一方、鶴岡メタボロームコホート研究の対象者はコレステロール降下剤内服者は除外したものの、それ以外の高血圧・動脈硬化性疾患の既往に関しては除外していない集団である。そのため、2群を単純に比較することは難しい。しかしながら、両コホートに共通して男女とも non HDL と LDL-C の差が、現行の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいて示された 30mg/dL よりもかなり小さい値を示すことが示唆され

た。なお、2011年の国民健康・栄養調査における LDL-C (F 式) を用いた年齢階級別の平均値(服薬者を除く)と比較してみると、男女とも神戸ではやや平均よりも高く鶴岡は同程度であった。また、non HDL は、鶴岡の男女とも各年代とも同調査報告の平均値(服薬者を除く)よりも低かった。non HDL と LDL-C の差は、神戸研究の集団に比して鶴岡メタボロームコホート研究の集団が男女とも大きい。non HDL には VLDL コレステロールが含まれることから、神戸は健康集団であり肥満者が少なく身体活動量が多いため、VLDL が少ないことにより non HDL と LDL-C の差が一般集団である鶴岡に比して小さい値であったと推測された。

最後に、吹田研究のデータを用いた non HDL の適切なカットオフ値に対する検討からは 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 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、ほぼ同等か統計学的な有意差はつかないものの、non HDL の方が優れている事が示された。前述の横断的検討等は異なり、吹田研究を基にした縦断的検討では non HDL の適切なカットオフ値が従来、LDL-C の管理目標値達成後の二次目標値である LDL-C+30mg/dL 前後と考えられた。しかしながら、本検討結果は単一コホートによる結果であるため、イベント発生数が限られており、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個人データを統合して、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 TC・HDL-C・TG 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。

一方、臨床検査学的検討により、以下の 4 点が明らかになった。

non HDL の推定式に必要な TC と HDL-C について、TC についてはすでに、世界的に現在の測定法の正確度は確認されているが、HDL-C 直接法については十分になされていなかったため、この点を確認した。その結果、我が国で用いられている 12 社の試薬を検討したところ 3 社の試薬を除いて、ほぼ正確な測定がなされていることが証明され、non HDL を推定するための条件は担保されたといえる。ただし、3 社の試薬については今後も改良が求められるものと思われる。LDL-C の直接法の検討からは、初年度までの検討では、我が国で用いられている 12 試薬について検討したところ、その半数において正確度に問題があることが判明した。この発表により、多くの試薬メーカーにおいて、2 社の試薬では試薬の改良がおこなわれ、2 社の試薬は市場撤退した。比較的良好な 4 試薬について再度検討したところ、健常者ではほぼ正確

度が担保されていることが判明した。今後問題となっている試薬については、改良もしくは市場撤退を求めていき、すべての試薬の正確度が担保されることを期待するものである。

どのような条件下で、LDL-C 直接法を用いることができるかという点についても検討した。少なくとも食前、食後の測定では変化が認められず、食事の影響は除去されたと考えていいと思われる。一方で、III型やIV型、V型など著明な高TG血症を認める場合は、外れ値を示すことが多いことから、このような脂質異常症においては、十分な注意が必要とされるものと思われる。また、極端な高HDL-C血症や胆汁うっ滞などでも正確な値を示さないことからこのような疾病がある場合はLDL-C直接法は用いることができないものと考えられた。

non HDLについては、アポBとの相関を調べているが、やはり、TGの上昇とともにアポBとのかい離が認められるようになり、TG 600mg/dl以上では正確度に問題があることは十分認識しておく必要があることが判明した。

以上のことから、non HDLをスクリーニングに用いることは、ほぼ問題ないと考えられるが、TG 600mg/dl以上の場合には正確度に問題があるが、TG 600mg/dl以上であれば、受診勧奨の対象になることから特定健診では問題にならないものと思われる。一方、LDL-C直接法は、試薬の改善により、健常者においてはある程度用いることが可能な状況になっているものと思われる。しかし、III型のように必ずしも受診勧奨にならないような脂質異常症においても正確度が担保

されないということは問題であり、一部の試薬はまだ十分な正確度が担保されていないことは認識しておく必要があるものと思われる。

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。
- 2、 non HDL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に留意する必要がある。
- 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、この点も留意すべきである。
- 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. Teramoto T, et al. Committee Report 1
Executive summary of the Japan Atherosclerotic Society

- lerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. J Atheroscler Thromb.20(6):517-523,2013
2. Teramoto T,et al. Committee Report2 Comprehensive Risk Management for the Prevention of Cardiovascular Disease Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. J Atheroscler Thromb.20(7):603-615,2013
3. Teramoto T,et al. Committee Report3 Diagnostic Criteria for Dyslipidemia Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. J Atheroscler Thromb.20(8):655-660,2013
4. Teramoto T,et al. Committee Report4 Absolute Risk of Cardiovascular Disease and Lipid Management Targets Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. J Atheroscler Thromb.20(9):689-697,2013
5. Teramoto T,et al. Committee Report5 Cardiovascular Disease Risk Factors Other than Dyslipidemia Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. J Atheroscler Thromb.20(10):733-742,2013
6. Teramoto T,et al. Committee Report6 Other High-Risk Conditions Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2013 Version. J Atheroscler Thromb.20(11):785-789,2013
7. Teramoto T,et al. Committee Report7-A Treatment A) Lifestyle Modification Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2014 Version. J Atheroscler Thromb.20(12):835-849,2013
8. Teramoto T,et al. Committee Report7-B Treatment B) Drug Therapy Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2015 Version. J Atheroscler Thromb.20(12):850-860,2013
9. Teramoto T,et al. Committee Report8 Metabolic Syndrome Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic cardiovascular Diseases in Japan-2016 Version. J Atheroscler Thromb.21(1):1-5,2014
10. Teramoto T,et al. Committee Report9 Familial Hypercholesterolemia Executive

- summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan-2017 Version. *J Atheroscler Thromb.*21(1):6-10,2014
11. Teramoto T, et al. Other types of primary hyperlipoproteinemia (hyperlipidemia) *J Atheroscler Thromb.*21(2):82-85,2014
 12. Teramoto T, et al. Coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.*21(2):86-92, 2014
 13. Teramoto T, et al. Diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.*21(2):93-98,2014
 14. Hirayama A, et al. Effects of Evolocumab (AMG145), a Monoclonal Antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk - Primary Results From the Phase 2 YUKAWA Study-. *Circ J.*78(5):1073-1082,2014
 15. The STABILITY Investigators, Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *NEJM.*370(18):1702-1711,2014
 16. Teramoto T, et al. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of evacetrapib administered as monotherapy or in combination with atorvastatin in Japanese patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.*113(12):2021-2029,2014
 17. Teramoto T, et al. Lipid and Blood Pressure Control for the Prevention of Cardiovascular Disease in Hypertensive Patients: A Subanalysis of the OMEGA Study. *J Atheroscler Thromb.*22(1):62-75,2015
 18. 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):2510-2520,2014
 19. Teramoto T, et al. Committee Report 16 Woman. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. *J Atheroscler Thromb.*21(4):291-295,2014
 20. Teramoto T, et al. Committee Report 17 Diagnosis of Atherosclerosis Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan-2012 Version. *J Atheroscler Thromb.*21(4):296-298, 2014
 21. Teramoto T, et al. Committee Report Appendix Statements. *J Atheroscler Thromb.*21(4):299-303,2014
 22. Daida H, et al. The relationship between low-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of cardiovascular disease in high-risk patients treated with pravastatin. *Int Heart J.*55(1):39-47,2014
 23. Mohamed Mahdi Alshahni, et al. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation

- on sequencing. *Journal of Infection and Chemotherapy*.21(7):512-515,2015
24. Goshō M, Teramoto T, 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. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 53(8):635-646,2015
25. 岡村智教、杉山大典 . 動脈硬化性疾患の絶対リスクの評価と脂質管理目標 . 日本臨床 (増刊号3) 71: 29-35, 2013.
26. 杉山大典、岡村智教 . わが国の虚血性心疾患の疫学 . 医学のあゆみ 245(13) : 1115-1121, 2013.
27. 岡村智教 . 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症の管理 : 最新の疫学知見と日米のガイドラインから . 東京都医師会雑誌 67(10) : 1283-1290, 2014.
28. Kuwabara K, et al. 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.
29. Ohara T, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Carotid Atherosclerosis According to Blood Pressure Category: The Suita Study. *Stroke*.44:3537-9,2013
30. Tatsumi Y, et al. Effect of Age on the Association Between Waist-to-Height Ratio and Incidence of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *J Epidemiol*.23(5):351-9,2013
31. Tsukinoki R, et al. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *American journal of hypertension*.27(11):1362-9,2014
32. Sakamoto Y, et al. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: the Suita study. *International journal of cardiology*.173(2):334-5,2014
33. Nishimura K, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb*.21(8):784-98,2014
34. Kosaka T, et al. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *Journal of clinical periodontology*.41(5):497-503,2014
35. Iwashima Y, et al. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *American journal of hypertension*. 41(5):710-9,2014
36. Kosaka T, et al. Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: the Suita study. *Atherosclerosis*. 237 (1):123-8,2014
37. Tatsumi Y et al. Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study. *J Epidemiol*.25(7):489-95, 2014

38. Kokubo Y, et al. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index with Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens.* 28(11):1355-61, 2015
39. Ishihara K, et al. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24(10):2385-9, 2015
40. Sugiyama D, et al. Risk of Hypercholesterolemia in Patients with Cardiovascular Disease and the Population Attributable Fraction in a 24-year Japanese Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 22(1):95-107, 2015
41. Maruyama K, et al. The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: the Suita study. *Nutrition Research* 35(1):14-22, 2015
42. Sugiyama D, et al. The Relationship between Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligands Containing Apolipoprotein B and the Cardio-Ankle Vascular Index in Healthy Community Inhabitants: The KOBE Study. *J Atheroscler Thromb.* 22(5):499-508, 2015
43. Hisamatsu T, et al. Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis.* 236:237-243, 2014
44. Maryam Zaid, et al. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. *Atherosclerosis.* 239:444-450, 2015
45. Nagasaka H, et al. Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta.* 416:54-59, 2013
46. Hirayama S et al. Ezetimibe decreases serum oxidized cholesterol without impairing bile acid synthesis in Japanese hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 230(1):253-259, 2014
47. Miida T, et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis.* 233(1):253-259, 2014
48. Yamaguchi S, et al. Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by an in situ perfusion technique. *J Lipid Res.* 55(5):905-918, 2014
49. Idei M, et al. The mean postprandial triglyceride concentration is an independent risk factor of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* 430:134-139, 2014
50. Shoji H, et al. Lipid profile and atherogenic indices soon after birth in Japanese preterm infants. *Acta Paediatr.* 103(1):22-26, 2014
51. Nagasaka H, et al. Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-defi

- cient children for the first early of life. *Clin Chim Acta*.433:1-4,2014
- 52.Yokoyama S,et al. High-Density Lipoprotein Levels Have Markedly Increased Over the Past Twenty Years in Japan. *J Atheroscler Thromb*.21(2):151-160,2014
- 53.Nagasaka H,et al. 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
- 54.Ashihara E,et al. Isopentenyl pyrophosphate secreted from zoledronate-stimulated myeloma cells, activates the chemotaxis of T cells. *Biochem Biophys Res Commun*.463(4):650-655,2015
- 55.岡山明,他. 特定保健指導の効果評価と対照設定の方法に関する研究. *総合健診*.41(3):418-27,2014
- 56.Yokoyama Y,et al. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*.174(4):577-87,2014
- 57.Shiraishi I,et al. Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome. *Circulation*.130(13):1053-61,2014
- 58.Shibata T,et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation*.132(4):241-50,2015
- 59.Noguchi T,et al. Effect of Intensive Statin Therapy on Coronary High-Intensity Plaques Detected by Noncontrast T1-Weighted Imaging The AQUAMARINE Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*.66(3):245-56,2015
- 60.Tateishi E,et al. Prognostic impact of blood pressure response plus gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy. *Heart*.101(10):774-80,2015
- 61.Hirata T,et al. HOMA-IR Values are Associated With Glycemic Control in Japanese Subjects Without Diabetes or Obesity: The KOBE Study. *J Epidemiol*.25(6):407-14,2015
- 62.Matsuzono K,et al. Effects of Stroke Education of Junior High School Students on Stroke Knowledge of Their Parents Tochigi project. *Stroke*.46(2):572-4,2015
- 63.Nakai M,et al. Calibration between the Estimated Probability of the Risk Assessment Chart of Japan Atherosclerosis Society and Actual Mortality Using External Population: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan. *J Atheroscler Thromb*.23(2):176-195,2015
- 64.Turin TC,et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *Journal of hypertension*.34(1):116-22,2015
65. Higashiyama A,et al. Association between serum long-chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profiles and glomerular filtration rate assessed by serum creatinine and cystatin C levels in Japanese community-dwellers. *J Epidemiol*.25(4):303-11,2015
- 66.Kawase R,et al. Deletion of progranulin exacerbates atherosclerosis in ApoE

- knockout mice. *Cardiovascular Research*. 100:125-133,2013
67. Koska J, et al. The effect of intensive glucose lowering on lipoprotein particle profiles and inflammatory markers in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*.36(8):2408-2414, 2013
68. Nakaoka H, et al. Establishment of a novel murine model of ischemic cardiomyopathy with multiple diffuse coronary lesions. *PLoS One*.8(8):e70755,2013
69. Luquain-Costaz C, et al. Bis(monoacylglycerol)phosphate accumulation in macrophages induces intracellular cholesterol redistribution, attenuates liver-X receptor/ATP-Binding cassette transporter A1/ATP-binding cassette transporter G1 pathway, and impairs cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.33(8):1803-1811,2013
70. 増田大作. 脂質異常症～食後高脂血症の病態と治療～. *MEDIAMENT NEWS*. 第2146号,2014
71. Gerald F, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *International Journal of Cardiology*.171:309-32,2014
72. Edahiro R, et al. Association of lifestyle-related factors with circadian onset patterns of acute myocardial infarction: a prospective observational study in Japan. *BMJ.Open*;4:e005067.doi:10.1136/bmjopen2014005067,2014
73. Kuroda M, et al. Lipoprotein Subfractions Highly Associated With Renal Damage in Familial Lecithin:Cholesterol Acyltransferase Deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.34:1756-1762,2014
74. Masuda D, et al. Reference interval for the apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals. *J Atheroscler. Thromb*.21(6):618-627,2014
75. Okubo M, et al. Serum apolipoprotein B-48 concentration is associated with a reduced estimated glomerular filtration rate and increased proteinuria. *J Atheroscler Thromb*.21(9):974-982,2014
76. Fujitani M, et al. CD36, but not GPR120, is required for efficient fatty acid utilization during endurance exercise. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*.1-8, 2014
77. Yamashita S, et al. *Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and management* (Springer Science and Business Media) Editor: Abhimanyu Garg, Chapter 28. Cholesterol absorption inhibitor-ezetimibe: Risk-benefits and role in treating dyslipidemias in press,2015
78. Yamashita S, Matsuzawa Y. Low HDL and high HDL syndromes. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Editor-in-Chief: Luciano Martini) (Elsevier) revision. in press,2015
79. Arai H, Ding YA, Yamashita S. Impact of the integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia. *J Atheroscler Thromb*.21(4):366-367,2014
80. Masuda D, et al. Reference interval

for the apolipoprotein B-48 concentration in healthy Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb.*21(6):618-627,2014

81. Watts GF, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol.*22(7):849-854,2015

82. Kuroda M, et al. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*34(8):1756-1762,2014

83. Harada M, et al. Temporal expression of growth factors triggered by epiregulin regulates inflammation development. *J Immunol.*194(3):1039-1046,2015

84. Nakamura M, et al. Revised system to evaluate measurement of blood chemistry data from the Japanese National Health and Nutrition Survey and Prefectural Health and Nutrition Surveys. *J Epidemiol.*23(1):28-34,2013

85. Nakamura M, et al. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. *Clinica Chimica Acta.*431:288-293,2014

86. 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

87. Nakamura M, et al. Total cholesterol performance of Abell-Levy-Brodie-Kendall reference measurement procedure: Certification of Japanese in-vitro diagno-

stic assay manufacturers through CDC's Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *Clinica Chimica Acta.*445:127-132,2015

88. Nakamura M, et al. Comparison between the triglycerides standardization of routine methods used in Japan and the chromatographic acid reference measurement procedure used by the CDC Lipid Standardization Programme. *Annals of Clinical Biochemistry.* in press 2016

2. 学会発表

1) 桑原和代、他. 第46回日本動脈硬化学会. 2014年.

2) 杉山大典、他. 第47回日本動脈硬化学会. 2015年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

