

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

・ **構成員名簿**

・ **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

・ **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

・ **研究成果の刊行に関する一覧表**・・・・・・・・・・・・・・・・ 75

・ **研究成果の刊行物・別刷**・・・・・・・・・・・・・・・・ 81

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、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。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℃ 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 100mg/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。

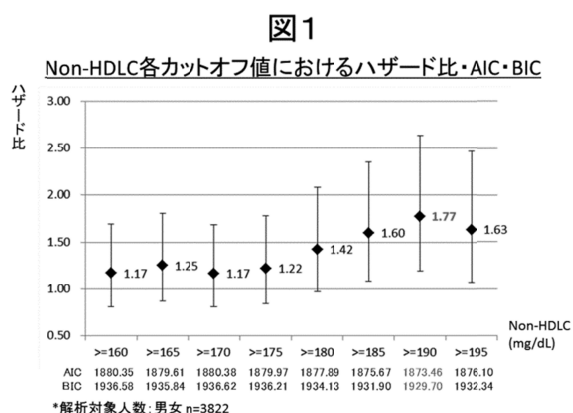
(倫理面への配慮)

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

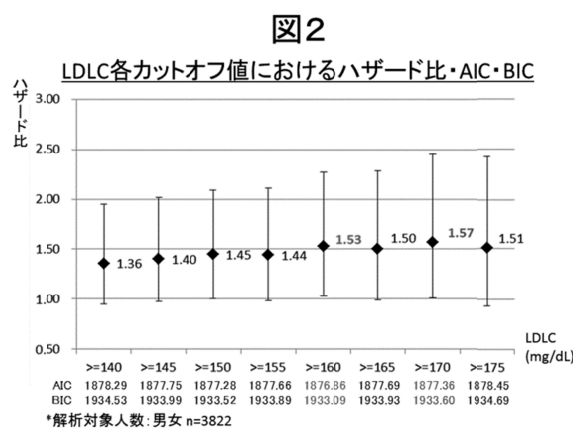
1 .疫学的検討：吹田研究における男女 3822 人中 CAD 発症者は 126 名であり、non HDL、LDL-C の各カットオフ値でのイベント発生数は 30 ~ 60 人と判断可能な人数が分布していた。

図 1 に non HDL 各カットオフ値における解析結果を示す。



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。



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 a 型、b 型、型、および 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。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、型や 型では、大きく回帰直線から乖離するデータを認めた。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 $\pm 25 \sim 35$ 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) 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

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が計算式で、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、Ⅱ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)Gosho 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

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。

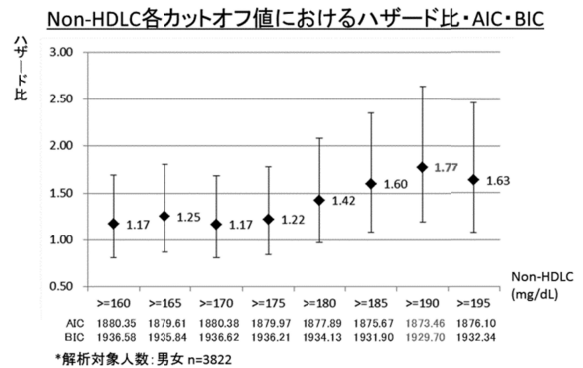
表 2

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。

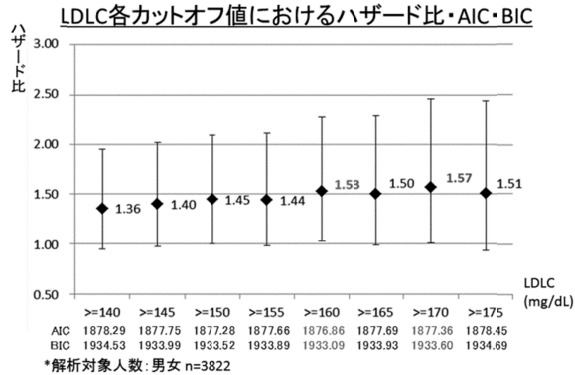
図 1



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、LDL コレステロールと Non-HDL コレステロールの頻度比較と Non-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 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 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を実施した。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ったものは「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、商工業地域とベットタウンで構成され、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/km²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¹⁾、血糖²⁾、脂質³⁾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⁴⁾、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、ベースライン調査（1989 年 4 月から 1994 年 3 月）の参加者を対象とした。

研究では、冠動脈疾患や脳卒中、追跡不能例、脂質異常症により服薬中である者、空腹時採血が実施できなかった者、データ欠損などにより除外された者をのぞく 5387 名を解析対象とした。

研究では、除外基準を下記とした 4424 名を解析対象とした。

1. 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
 2. ベースライン時点で心血管疾患の既往のある参加者
 3. ベースライン時点で脂質降下薬を服用している参加者
 4. 使用すべき変数に欠損値のある参加者
 5. トリグリセライド 400mg/dl 以上の参加者
- また、1～5 の条件に空腹条件を加えた対象者に対する解析 (n=4144) も同時に実施した。

2) LDL-C と Non-HDL-C

LDL-C の測定は homogeneous method による測定キット（デンカ生研、東京）を用いて日立 7180 自動分析器でおこなった。LDL-C はフリードワルド式により計算した。

LDL-C、Non-HDL-C 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-C : 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) National Cholesterol Education Program (NCEP) の Adult Treatment Panel (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-C : 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。

3) エンドポイント

本研究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は含む) 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は含む) の発症 (死亡を含む) とした。

4) 統計解析

研究

性別、年齢階級別に LDL-C、non-HDL-C、LDL-C と non-HDL-C の差の平均値 ± 標準偏差、TG の中央値を算出した。その際、TG ≥ 400mg/dL は LDL-C が算出不可として人数をカウントした。

LDL-C、non-HDL-C は、2 種類のカットオフ値を用いてクロス集計を行った。1 つ目は、LDL-C が 120、140、160(mg/dL)、non-HDL-C が 150、170、190(mg/dL) とした。もう一つは、LDL-C が 100、120、140、160、

180(mg/dL)、non-HDL-C が 130、150、170、190、210(mg/dL)とした。

研究

Non-HDL-C、および LDL-C とエンドポイントとの関連はCox 比例ハザードモデルを用いて検討した。その際、性別、年齢、HDL-C、高血圧の有無（収縮期血圧 140mmHg or 拡張期血圧 90mmHg または降圧薬服用）、糖尿病の有無（随時血糖 200mg/dl または空腹時血糖 126mg/dl または HbA1c 6.1% [JDS 値] または血糖降下薬等の使用）、現在喫煙の有無、現在飲酒の有無、BMI で調整した。

男女別、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に同様の解析を行った。

4) 倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

研究

TG \geq 400mg/dL により LDL-C が算出できなかった対象者は、男性 72 名 (2.8%)、女性 22 名 (0.8%) であった。

男性においては、年齢階級別で LDL-C および non-HDL-C の平均値を比較すると年齢による差はなかった。また、LDL-C と non-HDL-C の差も年齢による違いはなかった。(表 1)

一方、女性においては、40-49 歳では LDL-C の平均値は 120mg/dL であったが、50 歳以上では、LDL-C の平均値は 140mg/dL を超えていた。同様に、non-HDL-C の平均値も、40-49

歳では 136mg/dL であったが、50 - 59 歳、60 - 69 歳、70 - 74 歳でそれぞれ、169 mg/dL、171 mg/dL、167 mg/dL と高くなっていた。加えて、LDL-C と non-HDL-C の差も年齢階級により異なっていた。40-49 歳では LDL-C と non-HDL-C の差は 16mg/dL であったが、50 - 59 歳、60 - 69 歳、70 - 74 歳で 22 mg/dL、25 mg/dL、24 mg/dL と年齢が高くなるにつれて差が大きい傾向が見られた。(表 1)

LDL-C と non-HDL-C 区分別の重なりは、男性と女性で違いがみられた。男性では、カットオフ値が LDL-C が 120、140、160(mg/dL)、non-HDL-C が 150、170、190(mg/dL)のクロス集計の場合も、LDL-C が 100、120、140、160、180(mg/dL)、non-HDL-C が 130、150、170、190、210(mg/dL)のクロス集計の場合も、non-HDL-C は LDL-C の値の +30 のセルで重なっている人数が多かった。(表 2-1)

女性においては、カットオフ値が LDL-C が 120、140、160(mg/dL)、non-HDL-C が 150、170、190(mg/dL)のクロス集計の場合、non-HDL-C が 150-169mg/dL の範囲で、LDL-C と non-HDL-C の差が +20 でもっとも重なっている割合が多かった。また、カットオフ値が LDL-C が 100、120、140、160、180(mg/dL)、non-HDL-C が 130、150、170、190、210(mg/dL) のクロス集計の場合も、non-HDL が 130-190mg/dL の範囲では non-HDL-C は LDL-C の値の +20 のセルで重なっている人数が多かった。(表 2-2)

研究

空腹条件（食後 8 時間）を満たした対象者は、4,144 名（男性 1,965 名）であった。空腹条件を満たさない参加者を含めた場合の解

析対象者数は4,424名(男性2,089名)であった。空腹条件ありの解析対象者の特性を表3に示す。

空腹条件を満たした対象における全循環器疾患、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞のそれぞれをエンドポイントとしたCox比例ハザードモデルで推定したハザード比(HR)と95%信頼区間(95%CI)を表4-1~4-5に示す。

男性においてLDL-C、Non-HDL-C、TCとも39mg/dl(1mmol/L)増加と冠動脈疾患、統計的に有意な関連があった(LDL-C: HR=1.33, 95%CI: 1.05-1.68, Non-HDL-C: HR=1.27, 95%CI: 1.01-1.59, TC: HR=1.27, 95%CI: 1.01-1.59)。Non-HDL-Cは、ATP基準において冠動脈疾患と有意な関連があった(HR=1.71, 95%CI: 1.05-2.78)が、JAS基準では有意な関連はみられなかった。一方、心筋梗塞においては、39mg/dl(1mmol/L)増加と統計的に有意な関連があったのはLDL-Cのみであったが、JAS基準でLDL-C(HR=2.13, 95%CI: 1.10-4.714)とATP基準でNon-HDL-Cと有意な関連があった(HR=2.14, 95%CI: 1.04-4.42)。特に、40-64歳の男性において、強い関連がみられた。

女性については、すべての疾患において、LDL-C、Non-HDL-Cとの有意な関連は見られなかったが、LDL-C、Non-HDL-CともATP-

基準において冠動脈疾患と関連がある傾向があった(LDL-C: HR=1.76, 95%CI: 0.95-3.24, Non-HDL-C: HR=1.75, 95%CI: 0.93-3.29)。一方、TCは冠動脈疾患と有意な関連があった(HR=1.96, 95%CI: 1.07-3.60)。心筋梗塞をエンドポイントとした解析においても、同様の傾向がみられた(LDL-C: HR=2.59, 95%CI: 0.88-7.58, Non-HDL-C:

HR=2.67, 95%CI: 0.88-8.11, TC: HR=3.82, 95%CI: 1.25-11.68)。

空腹条件を満たさない対象者を含めた解析結果は、空腹条件を満たした対象者のみの結果とほぼ同様の結果であった。

D. 考察

都市部住民において、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。また、年齢階級別にLDL-C、non-HDL-C、TCと循環器疾患、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞との関連を検討した。

LDL-Cとnon-HDL-Cの差は直線的に一致していた。男性では、non-HDL-Cの値はLDL-Cの値の「+30」のセルに最も人数が重なっていたが、女性では、non-HDL-Cが130-190mg/dL、LDL-Cが120-180mg/dLの範囲でLDL-Cとnon-HDL-Cの差が小さくなっていった。これらのことから、non-HDL-Cの基準値は、LDL-Cの差から検討した際、性別・年齢階級により、異なる可能性があることが示唆された。

冠動脈疾患と心筋梗塞の発症におけるLDL-CとNon-HDL-Cの予測能は、特に男性においてほぼ同等であった。その一方、女性においては、LDL-C、non-HDL-Cと冠動脈疾患、心筋梗塞とも関連がある傾向はみられたが、統計的な差はみられなかった。一方、TCとは冠動脈疾患、心筋梗塞とも統計的な有意な関連がみられた。日本の都市部在住の女性については、冠動脈疾患、心疾患の予測において、TCが有用である可能性があるが、LDL-C、Non-HDL-CにおいてはJAS基準やNCEP基準よりも高いカットオフ値を用いてのこれらの疾患との関連

を検討する必要がある。

脳卒中、脳梗塞については、LDL-C、non-HDL-C、TCとも関連は見られなかった。吹田コホートの対象において、脳梗塞の発症した対象者が少ないことが原因とも考えられるが、脳梗塞以外の出血性のイベントは、脂質が低いほうがリスクの高いことが報告されており、関連がみられなくなった可能性もある。しかしながら、いずれも症例数の問題から検証することは難しく、より大きな集団での検討が望まれる。

LDL-C、non-HDL-Cは吹田研究において、ともに日本都市住民の冠動脈疾患、心筋梗塞のリスクであることが示された。同じように心筋梗塞を予測できるのであれば、空腹時採血を必要としないTCとHDL-Cの組み合わせで算出できるnon-HDL-Cのほうがより簡便な指標である。加えて、現行の内外のLDL-Cのエビデンスはそのほとんどがフリードワルド式に基づいており、近年行われているLDL-Cの直接測定の値のエビデンスは少ない。このような状況において、non-HDL-Cは動脈硬化性疾患のリスク指標として有用である可能性が高い。

E. 結論

都市部住民コホート研究のベースラインデータからLDL-Cとnon-HDL-Cを比較した。

LDL-Cとnon-HDL-Cの差は直線的に一致していた。しかし、LDL-C、non-HDL-Cの差は性別、年齢階級別により異なっており、そのカットオフ値（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。

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、関連がある傾向が見られた。脳卒中は、男女ともLDL-C、Non-HDL-Cと関連は見られなかった。Non-HDL-Cは、冠動脈疾患の予測指標としてLDL-Cと遜色なく臨床上有用な指標であることが示された。

参考文献

- 1) Kokubo Y, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort The Suita Study. Hypertension 2008; 52: 652-9.
- 2) Kokubo Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. Hypertens Res. 2010; 33, 1238-1243.
- 3) Okamura T, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. Atherosclerosis. 2010; 209: 290-4.
- 4) 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.

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

（論文公表）

- 1) Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y. Additive interaction of oral

- health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *American journal of hypertension*. 2014;27(5):710-9.
- 2) Kosaka T, Kokubo Y, Ono T, Sekine S, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Watanabe M, Amano A, Maeda Y, Miyamoto Y. Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: the Suita study. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):123-8.
 - 3) Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(5):497-503.
 - 4) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. 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*. 2014;21(8):784-98.
 - 5) Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Tanigawa T, Miyamoto Y. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: the Suita study. *International journal of cardiology*. 2014;173(2):334-5.
 - 6) Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *American journal of hypertension*. 2014;27(11):1362-9.
 - 7) Maruyama K, Kokubo Y, Yamanaka T, Watanabe M, Iso H, Okamura T, Miyamoto Y. The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: the Suita study. *Nutrition research*. 2015;35(1):14-22.
 - 8) Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Koga M, Nakamura S, Nagatsuka K, Minematsu K, Nakagawa M, Miyamoto Y. Impact of Chronic Kidney Disease on Carotid Atherosclerosis According to Blood Pressure Category: The Suita Study. *Stroke*. 2013; 44:3537-9.
 - 9) Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Effect of Age on the Association Between Waist-to-Height Ratio and Incidence of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *J Epidemiol*. 2013; 23(5):351-9.
 - 10) Kawase Ishihara, K., Y. Kokubo, C. Yokota, E. Hida, T. Miyata, K. Toyoda, M. Matsumoto, K. Minematsu and Y. Miyamoto. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita

Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;
24 (10): 2385-9.

11) Kokubo, Y., M. Watanabe, A. Higashiyama, Y. M. Nakao, T. Kobayashi, T. Watanabe, T. Okamura, A. Okayama and Y. Miyamoto. 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. 2015; 28(11): 1355-61.

12) Tatsumi Y¹, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Kobayashi T, Takegami M, Nakao YM, Watanabe T, Okayama A, Okamura T, Miyamoto Y. Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study. 2015; 25(7): 489-95.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 ベースラインにおける性別・年齢階級別脂質値（吹田研究）

	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-74 歳	全体
男性					
人数 (人)	917	627	675	347	2566
TG ≥ 400 (%)	4.0	3.0	2.2	0.3	2.8
LDL-コレステロール (Friedewald, mg/dL)	123	128	125	124	125
non-HDL コレステロール (mg/dL)	150	157	152	149	152
non-HDLC - LDLC (mg/dL)	25	27	27	25	26
総コレステロール (mg/dL)	199	206	201	199	201
TG* (mg/dL)	111	124	116	107	
女性					
人数 (人)	1156	730	656	279	2821
TG ≥ 400 (%)	0.4	1.2	1.1	0.4	0.8
LDL-コレステロール (Friedewald, mg/dL)	120	146	146	143	135
non-HDL コレステロール (mg/dL)	136	169	171	167	156
non-HDLC - LDLC (mg/dL)	16	22	25	24	20
総コレステロール (mg/dL)	195	226	226	222	213
TG* (mg/dL)	71	93	106.5	105	

平均値 * : 中央値

表2 ベースラインにおける LDL-C と non-HDL-C 区分別の人数、割合（吹田研究）

表2-1 男性

	non-HDL-C							合計
	LDL C	129≥	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤	
度数	TG≥400	3	4	16	9	18	22	72
行の%	(算出不可)	4	6	22	13	25	31	100
度数	99≥	449	71	20	2	0	0	542
行の%		83	13	4	0	0	0	100
度数	100-119	231	265	66	16	1	0	579
行の%		40	46	11	3	0	0	100
度数	120-139	2	239	278	71	15	1	606
行の%		0	39	46	12	2	0	100
度数	140-159	0	2	167	228	37	11	445
行の%		0	0	38	51	8	2	100
度数	160-179	0	0	0	63	113	32	208
行の%		0	0	0	30	54	15	100
度数	180≤	0	0	0	0	31	83	114
行の%		0	0	0	0	27	73	100
度数	合計	685	581	547	389	215	149	2566
行の%		27	23	21	15	8	6	100

表2-2 女性

	non-HDL-C							合計
	LDL C	129≥	130-149	150-169	170-189	190-209	210≤	
度数	TG≥400	0	1	0	5	1	15	22
行の%	(算出不可)	0	5	0	23	5	68	100
度数	99≥	422	13	3	0	0	0	438
行の%		96	3	1	0	0	0	100
度数	100-119	329	193	28	6	1	0	557
行の%		59	35	5	1	0	0	100
度数	120-139	6	366	212	45	5	1	635
行の%		1	58	33	7	1	0	100
度数	140-159	0	0	292	219	31	8	550
行の%		0	0	53	40	6	1	100
度数	160-179	0	0	3	152	159	30	344
行の%		0	0	1	44	46	9	100
度数	180≤	0	0	0	1	69	205	275
行の%		0	0	0	0	25	75	100
度数	合計	757	573	538	428	266	259	2821
行の%		27	20	19	15	9	9	100

表3 対象者特性(空腹条件あり)

	男性 (n=1965)	女性 (n=2179)	男女計 (n=4144)
年齢 (平均±標準偏差)	57.8±9.6	56.3±9.6	57.0±9.7
LDL-C (mg/dl, 平均±標準偏差)	125.5±32.3	139.8±34.4	133.0±34.2
non HDL コレステロール (mg/dl, 平均±標準偏差)	151.7±34.8	161.4±38.3	156.8±37.0
総コレステロール (mg/dl, 平均±標準偏差)	201.0±33.8	218.0±37.0	210.0±36.5
HDL コレステロール (mg/dl, 平均±標準偏差)	49.4±13.2	56.6±13.5	53.1±13.8
TG (mg/dl, 中央値[25%点-75%点])	113 [80 - 162]	92 [70 - 130]	102 [74 - 145]
収縮期血圧 (mmHg, 平均±標準偏差)	128.6±20.3	126.0±21.2	127.2±20.8
拡張期血圧 (mmHg, 平均±標準偏差)	79.9±12.0	76.3±11.8	78.0±12.0
降圧薬服用 (%)	11.5	10.8	11.1
高血圧合併 (%)	35.2	30.3	32.6
HbA1c(JDS 値, %)	5.1±0.7	5.0±0.6	5.0±0.7
血糖値 (mg/dl, 平均±標準偏差)	101.7±20.9	97.1±17.5	99.3±19.3
血糖降下薬等使用 (%)	2.1	1.3	1.7
糖尿病合併 (%)	6.7	3.8	5.1
現在喫煙 (%)	49.9	11.4	29.6
現在飲酒 (%)	75.7	31.8	52.6
BMI (kg/m ² , 平均±標準偏差)	22.7±2.8	22.4±3.2	22.6±3.0
フォローアップ期間 (年, 平均±標準偏差)	12.1±5.8	13.2±5.2	12.7±5.5
8時間以上の空腹採血率 (%)	100.0	100.0	100.0

注: HbA1c は JDS 値とした

表 4-1 全領域併存疾患(空欄条件あり)

年齢区分	性別	脂質検査種類	解析区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p 値
40-74 歳	男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1965	190	1.157	0.979	1.387	0.0872
			<140mg/dl	1329	118	1	reference	reference	reference
			140mg/dl	636	72	1.136	0.844	1.529	0.3995
			160mg/dl	1605	155	1.224	0.844	1.775	0.2862
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1965	190	1.127	0.961	1.323	0.1422
			<170mg/dl	1386	123	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	579	67	1.116	0.822	1.517	0.4515
			190mg/dl	1701	155	1	reference	reference	reference
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1965	190	1.127	0.961	1.323	0.1422
			<220mg/dl	1418	127	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	547	63	1.153	0.848	1.567	0.3629
			<240mg/dl	1728	162	1	reference	reference	reference
	女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2179	179	1.061	0.779	1.468	0.7118
			<140mg/dl	1138	53	1	reference	reference	reference
			140mg/dl	1041	66	0.964	0.667	1.393	0.8465
			<160mg/dl	1619	79	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2179	119	0.957	0.786	1.166	0.6646
			<170mg/dl	1315	64	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	814	55	0.897	0.616	1.307	0.5714
			190mg/dl	1713	80	1	reference	reference	reference
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2179	119	0.957	0.786	1.166	0.6646
			<220mg/dl	1176	56	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	1033	60	0.925	0.64	1.337	0.6768
			<240mg/dl	1613	76	1	reference	reference	reference
男女計	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4144	309	1.080	0.949	1.230	0.2443	
		<140mg/dl	2467	171	1	reference	reference	reference	
		140mg/dl	1677	138	1.077	0.853	1.359	0.5326	
		<160mg/dl	3314	234	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4144	309	1.081	0.937	1.250	0.3512	
		<170mg/dl	2721	129	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	1423	122	1.035	0.815	1.313	0.7802	
		<190mg/dl	3411	235	1	reference	reference	reference	
	総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4144	309	1.081	0.952	1.243	0.1077	
		<220mg/dl	2721	129	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1550	126	1.036	0.836	1.346	0.6286	
		<240mg/dl	3341	238	1	reference	reference	reference	
40-64 歳	男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1415	92	1.203	0.949	1.526	0.1274
			<140mg/dl	944	51	1	reference	reference	reference
			140mg/dl	471	41	1.369	0.897	2.059	0.1483
			<160mg/dl	1212	70	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1415	92	1.102	0.875	1.388	0.4105
			<170mg/dl	981	52	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	434	40	1.34	0.847	2.059	0.1501
			<190mg/dl	1213	70	1	reference	reference	reference
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1415	92	1.102	0.875	1.388	0.4105
			<220mg/dl	1014	58	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	401	34	1.266	0.829	1.941	0.2791
			<240mg/dl	1233	74	1	reference	reference	reference
	女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1681	56	0.981	0.721	1.333	0.8111
			<140mg/dl	926	28	1	reference	reference	reference
			140mg/dl	755	28	0.895	0.525	1.523	0.6814
			<160mg/dl	1277	40	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1681	56	0.920	0.686	1.233	0.5752
			<170mg/dl	1080	34	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	601	22	0.774	0.443	1.351	0.3666
			<190mg/dl	1353	41	1	reference	reference	reference
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1681	56	0.920	0.686	1.233	0.5752
			<220mg/dl	956	29	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	725	27	0.826	0.493	1.413	0.4953
			<240mg/dl	1279	37	1	reference	reference	reference
男女計	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3096	148	1.115	0.924	1.345	0.2568	
		<140mg/dl	1670	79	1	reference	reference	reference	
		140mg/dl	1226	69	1.156	0.831	1.61	0.3992	
		<160mg/dl	2489	110	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3096	148	1.028	0.859	1.232	0.7616	
		<170mg/dl	2081	85	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	1035	62	1.091	0.777	1.531	0.6142	
		<190mg/dl	2566	111	1	reference	reference	reference	
	総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3096	148	1.028	0.829	1.249	0.3119	
		<220mg/dl	1970	67	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1126	61	1.071	0.763	1.502	0.6921	
		<240mg/dl	2512	111	1	reference	reference	reference	
65-74 歳	男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	550	96	1.103	0.871	1.398	0.4156
			<140mg/dl	385	67	1	reference	reference	reference
			140mg/dl	165	31	0.953	0.618	1.468	0.8259
			<160mg/dl	483	85	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	550	96	1.146	0.915	1.435	0.2369
			<170mg/dl	405	71	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	145	27	0.927	0.567	1.464	0.2455
			<190mg/dl	488	85	1	reference	reference	reference
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	550	96	1.108	0.867	1.402	0.7384
			<220mg/dl	404	69	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	146	29	1.068	0.685	1.666	0.7718
			<240mg/dl	495	88	1	reference	reference	reference
女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	498	63	0.955	0.714	1.276	0.7535	
		<140mg/dl	212	25	1	reference	reference	reference	
		140mg/dl	286	38	1.096	0.649	1.85	0.7326	
		<160mg/dl	342	39	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	498	63	1.001	0.763	1.313	0.9552	
		<170mg/dl	255	30	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	243	33	1.066	0.631	1.802	0.8108	
		<190mg/dl	357	39	1	reference	reference	reference	
	総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	498	63	1.001	0.763	1.313	0.9592	
		<220mg/dl	220	27	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	278	36	1.068	0.632	1.772	0.83	
		<240mg/dl	334	39	1	reference	reference	reference	
男女計	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1048	161	1.047	0.873	1.256	0.6213	
		<140mg/dl	597	92	1	reference	reference	reference	
		140mg/dl	451	60	1.01	0.727	1.404	0.8512	
		<160mg/dl	825	124	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1048	161	1.090	0.917	1.294	0.443	
		<170mg/dl	660	101	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	388	40	1.004	0.714	1.41	0.9552	
		<190mg/dl	845	124	1	reference	reference	reference	
	総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1048	161	1.090	0.917	1.294	0.3278	
		<220mg/dl	604	96	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	424	65	1.071	0.764	1.503	0.6896	
		<240mg/dl	829	127	1	reference	reference	reference	
		240mg	219	34	1.082	0.724	1.618	0.7002	

表 4-2 冠動脈疾患 (空腹条件あり)

年齢区分	性別	脂質検査種類	解析区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p 値	
40-74 歳	男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1965	91	1.327	1.047	1.682	0.0192	
			<140mg/dl	1329	50	1	reference	reference	reference	
			140mg	636	41	1.427	0.959	2.167	0.0956	
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1965	71	1.427	1.053	1.943	reference	
			<170mg/dl	1386	53	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	579	38	1.353	0.881	2.078	0.1674	
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1965	91	1.268	1.012	1.589	0.0388	
			<220mg/dl	1418	58	1	reference	reference	reference	
			220mg/dl	547	33	1.269	0.822	1.959	0.282	
		女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	2179	43	1.203	0.863	1.677	0.2753
				<140mg/dl	1138	46	1	reference	reference	reference
				140mg	1041	27	1.286	0.686	2.41	0.4334
	Non-HDL コレステロール		39mg/dl 増加あたり	2179	43	1.173	0.861	1.598	0.3128	
			<170mg/dl	1315	21	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	824	22	1.029	0.552	1.919	0.6297	
	総コレステロール		39mg/dl 増加あたり	2179	43	1.173	0.861	1.598	0.3128	
			<220mg/dl	1176	20	1	reference	reference	reference	
			220mg/dl	1003	23	0.98	0.532	1.807	0.9495	
	男女計		LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4144	134	1.289	1.095	1.561	0.0292
				<140mg/dl	2467	66	1	reference	reference	reference
				140mg	1677	68	1.392	0.982	1.974	0.063
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	4144	134	1.243	1.027	1.489	0.0184	
			<170mg/dl	2721	74	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	1423	60	1.255	0.88	1.79	0.2093	
総コレステロール		39mg/dl 増加あたり	4144	134	1.243	1.037	1.489	0.0184		
		<220mg/dl	2594	78	1	reference	reference	reference		
		220mg/dl	1550	56	1.18	0.659	1.889	0.2949		
40-64 歳		男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1415	47	1.421	1.028	1.984	0.0333
				<140mg/dl	944	22	1	reference	reference	reference
				140mg	471	25	1.667	1.045	3.335	0.0348
	Non-HDL コレステロール		39mg/dl 増加あたり	1415	47	1.240	0.922	1.665	0.0854	
			<170mg/dl	981	23	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	434	24	1.759	0.976	3.169	0.0603	
	総コレステロール		39mg/dl 増加あたり	1415	47	1.240	0.926	1.696	0.1794	
			<220mg/dl	1014	26	1	reference	reference	reference	
			220mg/dl	401	19	1.447	0.802	2.609	0.2195	
	女性		LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1681	20	1.281	0.786	2.086	0.3202
				<140mg/dl	926	7	1	reference	reference	reference
				140mg	755	13	1.571	0.981	2.484	0.3414
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1681	20	1.187	0.750	1.881	0.4845	
			<170mg/dl	1080	11	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	601	9	0.877	0.352	2.183	0.7778	
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1681	20	1.187	0.750	1.881	0.4845	
			<220mg/dl	956	10	1	reference	reference	reference	
			220mg/dl	725	10	0.902	0.367	2.222	0.8233	
		男女計	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3096	67	1.374	1.058	1.800	0.0270
				<140mg/dl	1870	29	1	reference	reference	reference
				140mg	1226	38	1.768	1.08	2.895	0.0236
	Non-HDL コレステロール		39mg/dl 増加あたり	3096	67	1.219	0.941	1.580	0.1336	
			<170mg/dl	2061	34	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	1035	33	1.425	0.889	2.338	0.1607	
総コレステロール	39mg/dl 増加あたり		3096	67	1.219	0.941	1.580	0.1336		
	<220mg/dl		1970	38	1	reference	reference	reference		
	220mg/dl		1126	29	1.254	0.762	2.066	0.3735		
65-74 歳	男性		LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	550	44	1.224	0.882	1.740	0.2588
				<140mg/dl	385	28	1	reference	reference	reference
				140mg	165	16	1.085	0.583	2.022	0.7862
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	550	44	1.250	0.927	1.796	0.1311	
			<170mg/dl	405	30	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	145	14	1.009	0.523	1.946	0.979	
		総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	550	44	1.250	0.927	1.796	0.1311	
			<220mg/dl	404	30	1	reference	reference	reference	
			220mg/dl	148	14	1.106	0.576	2.123	0.8227	
		女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	498	23	1.164	0.734	1.848	0.5186
				<140mg/dl	212	9	1	reference	reference	reference
				140mg	286	14	1.125	0.47	2.894	0.7919
	Non-HDL コレステロール		39mg/dl 増加あたり	498	23	1.190	0.775	1.825	0.4286	
			<170mg/dl	255	10	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	243	13	1.23	0.511	2.962	0.6442	
	総コレステロール		39mg/dl 増加あたり	498	23	1.190	0.775	1.825	0.4286	
			<220mg/dl	220	10	1	reference	reference	reference	
			220mg/dl	278	13	1.07	0.456	2.512	0.8756	
	男女計		LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1048	67	1.207	0.916	1.591	0.1814
				<140mg/dl	597	37	1	reference	reference	reference
				140mg	451	30	1.09	0.609	1.803	0.138
		Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1048	67	1.259	0.973	1.629	0.0799	
			<170mg/dl	660	40	1	reference	reference	reference	
			170mg/dl	388	27	1.11	0.661	1.862	0.6935	
総コレステロール		39mg/dl 増加あたり	1048	67	1.259	0.973	1.629	0.0799		
		<220mg/dl	624	40	1	reference	reference	reference		
		220mg/dl	424	27	1.106	0.656	1.866	0.7059		

表 4-3 心臓検査(空腹条件あり)

年齢区分	性別	脂質検査種類	観察区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p値
40-74歳	男性	LDLコレステロール	39mg/l増加あたり	1329	16	1.460	reference	reference	0.0468
			<140mg/dl	636	20	2.132	1.098	4.139	0.0253
			<160mg/dl	1695	27	1	reference	reference	0.1949
			160mg	170	9	1.655	0.713	3.544	0.3995
			39mg/l増加あたり	1965	36	1.310	0.918	1.867	0.1362
			<170mg/dl	1386	18	1	reference	reference	reference
		Non-HDLコレステロール	<100mg/dl	579	18	1.777	0.906	3.485	0.0944
			100mg	1701	26	1	reference	reference	reference
			190mg	264	11	2.14	1.037	4.416	0.0395
			39mg/l増加あたり	1965	36	1.310	0.918	1.867	0.1362
			<220mg/dl	1418	22	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	1457	14	1.517	0.769	2.998	0.2263
	総コレステロール	<240mg/dl	1728	29	1	reference	reference	reference	
		240mg	237	7	1.504	0.653	3.463	0.3377	
		39mg/l増加あたり	2179	14	1.352	0.799	2.427	0.2429	
		<140mg/dl	1138	4	1	reference	reference	reference	
		140mg	1041	10	1.912	0.953	3.826	0.0778	
		<160mg/dl	1619	6	1	reference	reference	reference	
	女性	LDLコレステロール	160mg	560	8	2.586	0.882	7.581	0.0835
			39mg/l増加あたり	2179	14	1.374	0.811	2.328	0.2377
			<170mg/dl	1315	6	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	844	8	1.184	0.399	3.511	0.7605
			<180mg/dl	1713	6	1	reference	reference	reference
			190mg	469	8	2.671	0.879	8.112	0.0831
Non-HDLコレステロール		39mg/l増加あたり	2179	14	1.374	0.811	2.328	0.2377	
		<220mg/dl	1176	5	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1003	9	1.571	0.512	4.823	0.4296	
		<240mg/dl	1613	5	1	reference	reference	reference	
		240mg	569	9	3.82	1.248	11.68	0.0188	
		39mg/l増加あたり	4144	50	1.430	1.053	1.941	0.0220	
男女計	LDLコレステロール	<140mg/dl	2467	20	1	reference	reference	reference	
		140mg	1677	30	2.058	1.155	3.667	0.0143	
		<160mg/dl	3314	33	1	reference	reference	reference	
		160mg	830	17	1.921	1.051	3.511	0.0338	
		39mg/l増加あたり	4144	50	1.317	0.985	1.759	0.0628	
		<170mg/dl	2721	24	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	<100mg/dl	1423	26	1.572	0.895	2.793	0.1228	
		100mg	3411	31	1	reference	reference	reference	
		<190mg/dl	733	19	2.349	1.297	4.256	0.0049	
		190mg	4144	50	1.317	0.985	1.759	0.0628	
		39mg/l増加あたり	2084	27	1	reference	reference	reference	
		<220mg/dl	1550	23	1.554	0.872	2.771	0.1349	
総コレステロール	<240mg/dl	3341	34	1	reference	reference	reference		
	240mg	803	16	2.092	1.125	3.889	0.0197		
	39mg/l増加あたり	1415	21	1.758	1.085	2.843	0.0216		
	<140mg/dl	944	7	1	reference	reference	reference		
	140mg	471	14	3.389	1.359	8.453	0.0088		
	<160mg/dl	1212	14	1	reference	reference	reference		
	男性	LDLコレステロール	160mg	469	7	2.875	0.846	9.364	0.0056
			39mg/l増加あたり	1415	21	1.453	0.938	2.374	0.0904
			<170mg/dl	981	8	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	434	13	2.899	1.092	8.686	0.0314
			<180mg/dl	1213	13	1	reference	reference	reference
			180mg	262	8	2.735	1.118	6.667	0.0275
Non-HDLコレステロール		39mg/l増加あたり	1415	21	1.493	0.939	2.374	0.0904	
		<220mg/dl	1014	11	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	401	10	2.114	0.899	5.026	0.0901	
		<240mg/dl	1233	15	1	reference	reference	reference	
		240mg	182	6	2.323	0.893	6.042	0.084	
		39mg/l増加あたり	1681	7	1.236	0.537	2.842	0.0182	
女性	LDLコレステロール	<140mg/dl	926	2	1	reference	reference	reference	
		140mg	565	5	2.746	0.915	14.635	0.0267	
		<160mg/dl	1277	4	1	reference	reference	reference	
		160mg	404	3	1.815	0.387	8.5	0.4495	
		39mg/l増加あたり	1681	7	1.384	0.829	2.045	0.0194	
		<170mg/dl	1080	4	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	<100mg/dl	601	3	1.016	0.21	4.914	0.9841	
		100mg	1353	4	1	reference	reference	reference	
		190mg	328	3	2.374	0.687	12.068	0.2975	
		39mg/l増加あたり	1681	7	1.384	0.829	2.045	0.0194	
		<220mg/dl	956	3	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	725	4	1.679	0.345	8.163	0.5209	
男女計	LDLコレステロール	<240mg/dl	1279	3	1	reference	reference	reference	
		240mg	462	4	3.869	0.812	18.397	0.0884	
		39mg/l増加あたり	3096	28	1.536	1.015	2.324	0.0424	
		<140mg/dl	1870	9	1	reference	reference	reference	
		140mg	1226	19	3.017	1.349	6.745	0.0071	
		<160mg/dl	2489	18	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	160mg	607	10	2.095	0.844	4.651	0.069	
		39mg/l増加あたり	3096	28	1.390	0.935	2.067	0.1037	
		<170mg/dl	2061	12	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	1035	16	2.031	0.936	4.406	0.0731	
		<190mg/dl	2968	17	1	reference	reference	reference	
		190mg	530	11	2.502	1.139	5.494	0.0223	
男性	LDLコレステロール	39mg/l増加あたり	3096	28	1.390	0.935	2.067	0.1037	
		<220mg/dl	1970	14	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1126	14	1.868	0.872	4.001	0.108	
		<240mg/dl	2512	18	1	reference	reference	reference	
		240mg	584	10	2.519	1.134	5.593	0.0232	
		39mg/l増加あたり	550	15	1.090	0.613	1.941	0.0786	
	Non-HDLコレステロール	<100mg/dl	385	9	1	reference	reference	reference	
		100mg	165	6	1.146	0.404	3.249	0.7978	
		<160mg/dl	483	13	1	reference	reference	reference	
		160mg	67	2	0.776	0.172	3.496	0.7413	
		39mg/l増加あたり	550	15	1.054	0.605	1.837	0.0526	
		<170mg/dl	405	10	1	reference	reference	reference	
総コレステロール	<170mg/dl	145	5	0.865	0.281	2.656	0.7995		
	<180mg/dl	488	12	1	reference	reference	reference		
	180mg	62	3	1.236	0.33	4.59	0.7515		
	39mg/l増加あたり	550	15	1.054	0.605	1.837	0.0526		
	<220mg/dl	404	11	1	reference	reference	reference		
	220mg/dl	146	4	0.826	0.257	2.657	0.7489		
女性	LDLコレステロール	<240mg/dl	495	14	1	reference	reference	reference	
		240mg	55	1	0.437	0.056	3.391	0.4281	
		39mg/l増加あたり	498	7	1.873	0.742	4.729	0.01842	
		<140mg/dl	212	2	1	reference	reference	reference	
		140mg	386	5	1.079	0.161	6.1	0.5312	
		<160mg/dl	342	2	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	160mg	156	5	4.817	0.823	28.205	0.0812	
		39mg/l増加あたり	498	7	1.560	0.898	2.488	0.2788	
		<170mg/dl	255	2	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	243	5	1.279	0.232	7.054	0.7772	
		<190mg/dl	367	2	1	reference	reference	reference	
		190mg	141	5	3.389	0.615	19.685	0.1612	
総コレステロール	39mg/l増加あたり	498	7	1.560	0.898	2.488	0.2788		
	<220mg/dl	220	2	1	reference	reference	reference		
	220mg/dl	278	5	1.67	0.299	9.336	0.5595		
	<240mg/dl	334	2	1	reference	reference	reference		
	240mg	164	5	4.895	0.855	25.781	0.0751		
	39mg/l増加あたり	1048	22	1.303	0.805	2.056	0.0264		
男女計	LDLコレステロール	<140mg/dl	597	11	1	reference	reference	reference	
		140mg	451	11	1.246	0.521	2.977	0.8207	
		<160mg/dl	825	15	1	reference	reference	reference	
		160mg	293	7	1.66	0.651	4.232	0.2868	
		39mg/l増加あたり	1048	22	1.222	0.795	1.881	0.3608	
		<170mg/dl	660	12	1	reference	reference	reference	
	Non-HDLコレステロール	<100mg/dl	388	10	1.05	0.43	2.563	0.9151	
		100mg	845	14	1	reference	reference	reference	
		190mg	203	8	2.079	0.824	5.248	0.1212	
		39mg/l増加あたり	1048	22	1.222	0.795	1.881	0.3608	
		<220mg/dl	624	13	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	424	9	1.133	0.417	2.811	0.7875	
総コレステロール	<240mg/dl	829	16	1	reference	reference	reference		
	240mg	219	6	1.524	0.558	4.157	0.411		

表 4-4 転平均 (空腹条件あり)

年齢区分	性別	脂質検査種類	解析区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p 値
40-74 歳	男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1329	68	1.015	reference	reference	0.8897
			<140mg/dl	636	31	0.913	0.593	1.405	0.6787
			<160mg/dl	1695	84	1	reference	reference	reference
			160mg	270	16	1.08	0.688	1.69	0.6868
			39mg/dl 増加あたり	1965	99	1.006	0.902	1.264	0.9558
			<170mg/dl	1386	70	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	170mg/dl	579	29	0.92	0.59	1.435	0.7128
			<190mg/dl	1101	67	1	reference	reference	reference
			190mg	264	12	0.876	0.474	1.62	0.6739
			39mg/dl 増加あたり	1965	99	1.006	0.902	1.264	0.9558
			<220mg/dl	1418	69	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	547	30	1.053	0.681	1.626	0.8175
	総コレステロール	<240mg/dl	1728	86	1	reference	reference	reference	
		240mg	237	13	1.068	0.592	1.928	0.8255	
		39mg/dl 増加あたり	2179	76	0.830	0.633	1.089	0.1787	
		<140mg/dl	1138	37	1	reference	reference	reference	
		140mg	1041	39	0.821	0.519	1.298	0.3978	
		<160mg/dl	1619	56	1	reference	reference	reference	
	女性	LDL コレステロール	160mg	560	20	0.798	0.477	1.336	0.3915
			39mg/dl 増加あたり	2179	76	0.832	0.643	1.076	0.1608
			<170mg/dl	1315	43	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	844	33	0.824	0.513	1.324	0.4235
			<190mg/dl	1713	56	1	reference	reference	reference
			190mg	469	20	0.909	0.527	1.54	0.7223
Non-HDL コレステロール		39mg/dl 増加あたり	2179	76	0.832	0.643	1.076	0.1608	
		<220mg/dl	1176	36	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1003	40	0.881	0.555	1.398	0.5906	
		<240mg/dl	1613	54	1	reference	reference	reference	
		240mg	566	22	0.801	0.495	1.301	0.3881	
		39mg/dl 増加あたり	4144	175	0.933	0.782	1.113	0.4421	
男女計	LDL コレステロール	<140mg/dl	2467	105	1	reference	reference	reference	
		140mg	1677	70	0.877	0.641	1.202	0.4152	
		<160mg/dl	3314	140	1	reference	reference	reference	
		160mg	630	35	0.908	0.62	1.329	0.6201	
		39mg/dl 増加あたり	4144	175	0.927	0.783	1.098	0.3809	
		<170mg/dl	2721	113	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	170mg/dl	1423	62	0.851	0.687	1.219	0.4125	
		<190mg/dl	3411	143	1	reference	reference	reference	
		190mg	733	32	0.894	0.601	1.331	0.5812	
		39mg/dl 増加あたり	4144	175	0.927	0.783	1.098	0.3809	
		<220mg/dl	2324	100	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1550	70	0.974	0.708	1.338	0.8686	
40-64 歳	男性	LDL コレステロール	<140mg/dl	1415	45	1.000	0.703	1.424	0.9859
			140mg	944	29	1	reference	reference	reference
			<160mg/dl	1415	45	0.966	0.698	1.361	0.5225
			160mg	471	16	0.97	0.523	1.798	0.9225
			39mg/dl 増加あたり	4144	175	0.927	0.783	1.098	0.3809
			<170mg/dl	2721	113	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	170mg/dl	1415	45	1.000	0.703	1.424	0.9859
			<190mg/dl	981	29	1	reference	reference	reference
			190mg/dl	434	16	1.009	0.538	1.89	0.9789
			<190mg/dl	1213	37	1	reference	reference	reference
			190mg	202	8	1.107	0.605	1.921	0.7893
			39mg/dl 増加あたり	1415	45	0.966	0.698	1.361	0.8429
	総コレステロール	<220mg/dl	1014	30	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	401	15	1.11	0.554	2.073	0.7444	
		<240mg/dl	1253	37	1	reference	reference	reference	
		240mg	182	8	1.241	0.575	2.679	0.5821	
		39mg/dl 増加あたり	1681	36	0.823	0.552	1.227	0.3394	
		<140mg/dl	926	21	1	reference	reference	reference	
	女性	LDL コレステロール	140mg	765	15	0.851	0.531	1.271	0.2122
			<160mg/dl	1277	29	1	reference	reference	reference
			160mg	404	7	0.558	0.242	1.289	0.1718
			39mg/dl 増加あたり	1681	36	0.772	0.526	1.133	0.1865
			<170mg/dl	1080	36	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	601	13	0.705	0.347	1.435	0.3354
Non-HDL コレステロール		<190mg/dl	1353	30	1	reference	reference	reference	
		190mg	328	6	0.648	0.221	1.359	0.1945	
		39mg/dl 増加あたり	1681	36	0.772	0.526	1.133	0.1865	
		<220mg/dl	966	19	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	725	17	0.765	0.391	1.498	0.4345	
		<240mg/dl	1279	27	1	reference	reference	reference	
男女計	LDL コレステロール	140mg	402	8	0.765	0.327	1.518	0.3717	
		39mg/dl 増加あたり	3096	81	0.922	0.710	1.197	0.5416	
		<140mg/dl	1870	50	1	reference	reference	reference	
		140mg	1226	31	0.809	0.511	1.281	0.3651	
		<160mg/dl	2489	65	0.845	0.601	1.162	0.568	
		160mg	607	8	0.845	0.482	1.452	0.658	
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3096	81	0.878	0.683	1.130	0.3118	
		<170mg/dl	2061	52	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	1035	29	0.859	0.535	1.378	0.5278	
		<190mg/dl	2568	67	1	reference	reference	reference	
		190mg	530	14	0.783	0.432	1.421	0.421	
		39mg/dl 増加あたり	3096	81	0.878	0.683	1.130	0.3118	
総コレステロール	<220mg/dl	1970	49	1	reference	reference	reference		
	220mg/dl	1126	49	0.937	0.691	1.489	0.7338		
	<240mg/dl	2512	64	1	reference	reference	reference		
	240mg	584	17	0.924	0.533	1.604	0.7798		
	39mg/dl 増加あたり	350	54	1.015	0.736	1.401	0.5822		
	<140mg/dl	1685	39	1	reference	reference	reference		
男性	LDL コレステロール	140mg	165	15	0.857	0.467	1.569	0.6162	
		<160mg/dl	483	48	1	reference	reference	reference	
		160mg	67	6	0.835	0.353	1.975	0.6819	
		39mg/dl 増加あたり	550	54	1.039	0.783	1.416	0.8077	
		<170mg/dl	405	41	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	145	13	0.854	0.45	1.623	0.6308	
	Non-HDL コレステロール	<190mg/dl	488	50	1	reference	reference	reference	
		190mg	62	4	0.838	0.327	1.798	0.3955	
		39mg/dl 増加あたり	550	54	1.039	0.783	1.416	0.8077	
		<220mg/dl	404	39	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	146	15	1.041	0.566	1.916	0.8968	
		<240mg/dl	495	49	1	reference	reference	reference	
女性	LDL コレステロール	140mg	55	5	0.87	0.341	2.22	0.7708	
		39mg/dl 増加あたり	498	40	0.842	0.581	1.221	0.3650	
		<140mg/dl	212	16	1	reference	reference	reference	
		140mg	296	24	1.078	0.56	2.078	0.8196	
		<160mg/dl	342	27	1	reference	reference	reference	
		160mg	156	13	1.039	0.532	2.028	0.9108	
	Non-HDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	498	40	0.892	0.628	1.267	0.5232	
		<170mg/dl	255	20	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	243	20	0.885	0.511	1.899	0.893	
		<190mg/dl	357	26	1	reference	reference	reference	
		190mg	141	14	1.275	0.651	2.499	0.4788	
		39mg/dl 増加あたり	498	40	0.892	0.628	1.267	0.5232	
総コレステロール	<220mg/dl	220	17	1	reference	reference	reference		
	220mg/dl	279	23	1.043	0.546	1.992	0.8981		
	<240mg/dl	334	27	1	reference	reference	reference		
	240mg	164	13	0.893	0.455	1.749	0.7396		
	39mg/dl 増加あたり	1048	94	0.942	0.789	1.200	0.6700		
	<140mg/dl	597	55	1	reference	reference	reference		
男女計	LDL コレステロール	140mg	451	39	0.957	0.62	1.477	0.8424	
		<160mg/dl	825	75	1	reference	reference	reference	
		160mg	223	13	0.972	0.676	1.329	0.9145	
		39mg/dl 増加あたり	1048	94	0.976	0.774	1.229	0.8343	
		<170mg/dl	660	61	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	388	33	0.929	0.592	1.459	0.7498	
	Non-HDL コレステロール	<190mg/dl	845	76	1	reference	reference	reference	
		190mg	203	18	1.034	0.602	1.776	0.9026	
		39mg/dl 増加あたり	1048	94	0.976	0.774	1.229	0.8343	
		<220mg/dl	624	56	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	424	38	1.047	0.621	1.632	0.8027	
		<240mg/dl	829	76	1	reference	reference	reference	
総コレステロール	240mg	219	18	0.916	0.532	1.57	0.7505		

表 4-5 臨床試験 (空欄条件あり)

年齢区分	性別	脂質検査種類	最新区分	対象人数	イベント発生数	ハザード比	95%CI lower	95%CI upper	p 値
40-74 歳	男性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1329	47	1.015	reference	reference	0.8159
			<140mg/dl	636	23	0.977	0.589	1.619	0.9268
			<160mg/dl	1695	60	1	reference	reference	reference
			140mg	270	10	0.983	0.5	1.936	0.9813
			39mg/dl 増加あたり	1965	70	1.064	0.814	1.390	0.6312
			<170mg/dl	1386	49	1	reference	reference	reference
		Non-HDL コレステロール	170mg/dl	579	21	0.936	0.554	1.583	0.8058
			<190mg/dl	1101	61	1	reference	reference	reference
			190mg	264	9	0.94	0.461	1.59	0.9558
			39mg/dl 増加あたり	1965	70	1.064	0.814	1.390	0.6312
			<220mg/dl	1418	49	1	reference	reference	reference
			220mg/dl	547	21	1.038	0.619	1.744	0.854
	総コレステロール	<240mg/dl	1728	60	1	reference	reference	reference	
		240mg	237	10	1.189	0.604	2.341	0.6169	
		39mg/dl 増加あたり	2179	34	0.994	0.673	1.469	0.976	
		<140mg/dl	1138	14	1	reference	reference	reference	
		140mg	1041	20	1.085	0.542	2.17	0.8179	
		<160mg/dl	1619	21	1	reference	reference	reference	
	女性	LDL コレステロール	160mg	560	13	1.334	0.664	2.681	0.4185
			39mg/dl 増加あたり	2179	34	0.983	0.678	1.425	0.9259
			<170mg/dl	1315	15	1	reference	reference	reference
			170mg/dl	844	19	1.323	0.654	2.677	0.4369
			<190mg/dl	1713	22	1	reference	reference	reference
			190mg	469	12	1.271	0.615	2.63	0.5174
Non-HDL コレステロール		39mg/dl 増加あたり	2179	34	0.983	0.678	1.425	0.9259	
		<220mg/dl	1176	13	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1003	21	1.308	0.648	2.65	0.4556	
		<240mg/dl	1613	21	1	reference	reference	reference	
		240mg	566	13	1.304	0.658	2.427	0.6036	
		39mg/dl 増加あたり	4144	104	1.018	0.812	1.277	0.8744	
男女計	LDL コレステロール	<140mg/dl	2467	61	1	reference	reference	reference	
		140mg	1677	43	1.037	0.691	1.555	0.8612	
		<160mg/dl	3314	81	1	reference	reference	reference	
		160mg	830	23	1.153	0.714	1.861	0.5597	
		39mg/dl 増加あたり	4144	104	1.049	0.846	1.303	0.6614	
		<170mg/dl	2721	64	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	170mg/dl	1423	40	1.081	0.619	1.934	0.7177	
		<190mg/dl	3411	83	1	reference	reference	reference	
		190mg	733	21	1.118	0.678	1.844	0.6612	
		39mg/dl 増加あたり	4144	104	1.049	0.846	1.303	0.6614	
		<220mg/dl	2324	62	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1550	42	1.145	0.759	1.727	0.5182	
男性	LDL コレステロール	<240mg/dl	3341	81	1	reference	reference	reference	
		240mg	803	23	1.239	0.763	2.013	0.3864	
		39mg/dl 増加あたり	4144	104	0.978	0.683	1.396	0.6978	
		<170mg/dl	1415	31	0.918	0.451	1.988	0.8856	
		140mg	471	11	0.947	0.451	1.988	0.8856	
		<160mg/dl	1212	28	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	160mg	293	8	0.95	0.381	2.5	0.8177	
		39mg/dl 増加あたり	1415	31	0.934	0.622	1.402	0.7409	
		<170mg/dl	981	20	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	434	11	0.972	0.457	2.063	0.9402	
		<190mg/dl	1213	25	1	reference	reference	reference	
		190mg	292	8	1.168	0.629	2.068	0.7076	
女性	LDL コレステロール	39mg/dl 増加あたり	1415	31	0.934	0.622	1.402	0.7409	
		<220mg/dl	1014	22	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	401	9	1.038	0.43	2.051	0.8751	
		<240mg/dl	1253	29	1	reference	reference	reference	
		240mg	182	6	1.373	0.56	3.366	0.4878	
		39mg/dl 増加あたり	1681	16	0.874	0.496	1.541	0.6419	
	Non-HDL コレステロール	<140mg/dl	926	8	1	reference	reference	reference	
		140mg	765	8	0.88	0.327	1.971	0.601	
		<160mg/dl	1277	12	1	reference	reference	reference	
		160mg	404	4	0.752	0.239	2.364	0.626	
		39mg/dl 増加あたり	1681	16	0.866	0.503	1.490	0.6024	
		<170mg/dl	1080	8	1.169	0.425	3.217	0.7626	
男女計	LDL コレステロール	170mg/dl	601	8	1.169	0.425	3.217	0.7626	
		<190mg/dl	1353	12	1	reference	reference	reference	
		190mg	328	4	0.814	0.253	2.623	0.7034	
		39mg/dl 増加あたり	1681	16	0.866	0.503	1.490	0.6024	
		<220mg/dl	966	8	0.887	0.327	2.405	0.8137	
		220mg/dl	725	8	0.887	0.327	2.405	0.8137	
	Non-HDL コレステロール	<240mg/dl	1279	11	1	reference	reference	reference	
		240mg	402	5	0.872	0.333	2.281	0.8507	
		39mg/dl 増加あたり	3096	47	0.918	0.656	1.285	0.6196	
		<140mg/dl	1870	28	1	reference	reference	reference	
		140mg	1226	19	0.944	0.52	1.712	0.8493	
		<160mg/dl	2489	38	0.961	0.629	1.814	0.6939	
男性	LDL コレステロール	160mg	607	8	0.961	0.409	2.464	0.6939	
		39mg/dl 増加あたり	3096	47	0.935	0.678	1.290	0.6836	
		<170mg/dl	2061	28	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	1035	19	1.052	0.578	1.921	0.8988	
		<190mg/dl	2568	37	1	reference	reference	reference	
		190mg	530	10	1.015	0.483	2.094	0.9668	
	総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	3096	47	0.935	0.678	1.290	0.6836	
		<220mg/dl	1970	30	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	1126	17	0.942	0.51	1.742	0.8493	
		<240mg/dl	2512	36	1	reference	reference	reference	
		240mg	584	11	1.211	0.605	2.428	0.5886	
		39mg/dl 増加あたり	3096	47	0.935	0.678	1.290	0.6836	
女性	LDL コレステロール	<140mg/dl	550	39	1.062	0.730	1.544	0.7529	
		140mg	385	27	0.972	0.489	1.987	0.9907	
		<160mg/dl	483	34	1	reference	reference	reference	
		160mg	67	5	0.989	0.381	2.568	0.8818	
		39mg/dl 増加あたり	550	39	1.152	0.608	1.648	0.4371	
		<170mg/dl	405	29	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	170mg/dl	145	10	0.919	0.439	1.926	0.8233	
		<190mg/dl	488	36	1	reference	reference	reference	
		190mg	62	3	0.983	0.265	2.281	0.9309	
		39mg/dl 増加あたり	550	39	1.152	0.608	1.648	0.4371	
		<220mg/dl	404	27	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	146	12	1.128	0.563	2.258	0.734	
男女計	LDL コレステロール	<240mg/dl	495	36	1	reference	reference	reference	
		240mg	55	4	0.956	0.333	2.745	0.9335	
		39mg/dl 増加あたり	498	18	1.115	0.649	1.917	0.6924	
		<140mg/dl	212	6	1	reference	reference	reference	
		140mg	286	12	1.45	0.533	3.949	0.467	
		<160mg/dl	342	9	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	160mg	156	9	2.069	0.811	5.277	0.1283	
		39mg/dl 増加あたり	498	18	1.085	0.648	1.817	0.7571	
		<170mg/dl	255	7	1	reference	reference	reference	
		170mg/dl	243	11	1.584	0.691	4.25	0.3036	
		<190mg/dl	357	10	1	reference	reference	reference	
		190mg	141	8	1.858	0.712	4.846	0.2053	
総コレステロール	39mg/dl 増加あたり	498	18	1.085	0.648	1.817	0.7571		
	<220mg/dl	220	5	1	reference	reference	reference		
	220mg/dl	279	13	2.01	0.698	5.787	0.1959		
	<240mg/dl	334	10	1	reference	reference	reference		
	240mg	164	8	1.36	0.566	3.768	0.4336		
	39mg/dl 増加あたり	1048	57	1.091	0.804	1.473	0.6009		
男女計	LDL コレステロール	<140mg/dl	597	33	1	reference	reference	reference	
		140mg	451	24	1.11	0.638	1.929	0.712	
		<160mg/dl	825	43	1	reference	reference	reference	
		160mg	223	7	1.44	0.705	2.71	0.299	
		39mg/dl 増加あたり	1048	57	1.136	0.847	1.522	0.3952	
		<170mg/dl	660	36	1	reference	reference	reference	
	Non-HDL コレステロール	170mg/dl	388	21	1.124	0.636	1.987	0.887	
		<190mg/dl	845	48	1	reference	reference	reference	
		190mg	203	11	1.214	0.607	2.426	0.5839	
		39mg/dl 増加あたり	1048	57	1.136	0.847	1.522	0.3952	
		<220mg/dl	624	32	1	reference	reference	reference	
		220mg/dl	424	25	1.346	0.789	2.369	0.289	
総コレステロール	<240mg/dl	829	45	1	reference	reference	reference		
	240mg	219	12	1.246	0.63	2.464	0.5265		

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

「non-HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に

関する研究」分担研究報告書

分担研究者 木山昌彦

大阪がん循環器病予防センター副所長兼循環器病予防健診部長

研究要旨

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

1970～1980 年代の CIRCS における LDL コレステロール (LDLC) と non-HDL コレステロール (NHDLC)、総コレステロール (TC) の 1 標準偏差変化あたりの虚血性心疾患の発症におけるハザード比 (HR) は、LDLC で 1.33 (95%信頼区間: 1.14-1.56)、NHDLC で 1.40 (1.19-1.66)、TC で 1.38 (1.18-1.62) であった。この結果から、虚血性心疾患の発症予測に LDLC、TC と同様 NHDLC 値が有用であることが示された。

A. 研究目的

CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) は、1960 年代初頭に大阪府立成人病センター集団検診第 1 部 (2001 年度より大阪府立健康科学センター、2012 年度より大阪がん循環器病予防センター循環器病予防部門) が開始した循環器疾患の疫学研究の総称である。1963 年から大阪府八尾市の一部 (曙川・恩智・南高安地区)、秋田県井川町と本荘市 (現・由利本荘市) の石沢・北内越地区での研究が開始され、さらに 1969 年からは高知県野市町 (現・香南市野市町)、1981 年から茨城県協和町 (現・筑西市協和地区) が加わり、現在は、大阪府八尾市南高安地区、秋田県井川町、および茨城県筑西市協和地区において、地域の予

防対策の一環として疫学研究を続けている。

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

過去に CIRCS における 1970～80 年代のベースライン調査に対するその後の虚血性心疾患発症リスクについて、LDL コレステロール (LDLC) と non-HDL コレステ

ロール(NHDL)との関連をカテゴリ別に検討したことを踏まえ、今年度はLDLコレステロール(LDL)とnon-HDLコレステロール(NHDL)および総コレステロール(TC)の1標準偏差増加あたりの虚血性心疾患(CHD)発症との関連を比較し、CHDの発症予測にはどの指標が有用であるかを検討した。

B. 研究方法

1. 対象

秋田、大阪、高知、茨城の4地域住民の1975~1987年の健診受診者のうち循環器疾患の既往の無い40~69歳男女8132人を対象とした。

血清中性脂肪(TG)値400mg/dL以上の者、計算上LDLが0未満となる者を除外した7999人を2003年末まで22.0年間(中央値)追跡した。

2. LDLおよびNHDLの定義

LDL値はTC値とHDLコレステロール(HDL)値、TG値(随時採血)からFriedewald式(F式) $(LDL=TC-HDL-0.2*TG)$ を用いて算出し、NHDL値はTC値からHDL値を差し引いて算出した。Friedewald式は空腹時採血(食後採血時間8時間以上)非空腹時採血(食後採血時間8時間未満)を問わず、LDL値の算出に用いた。

3. CHDの定義

CHDは既定の疫学分類により、心筋梗塞(MI)、労作性狭心症、1時間以内の急性死の合計と定義した。

4. 統計解析

LDL、NHDL、TCのそれぞれの標準偏

差を算出し、1標準偏差増加あたりのCHD発症ハザード比(HR)をCOX比例ハザードモデルにより算出した。交絡因子として、性、年齢、血圧区分、降圧薬の内服の有無、脂質異常症治療薬の内服の有無、血糖値区分、BMI区分、喫煙区分、飲酒区分、HDLコレステロール値とトリグリセライド値区分、採血時空腹状態の有無、初回健診年、地域変数を調整した。

5. 倫理面への配慮

本研究は、大阪がん循環器病予防センター倫理審査委員会の承認を得ており、「疫学研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイドラインや指針等に則ってデータ解析を行なった。

C. 研究結果

追跡期間中、CHD153例(男性55例、女性98例)の罹患があった。LDL、NHDL、TCの標準偏差はそれぞれ34.2mg/dL、36.5mg/dL、34.7mg/dLであった。(表)

LDL、NHDL、TCのそれぞれの1標準偏差増加あたりの性年齢調整HRは1.39(95%信頼区間:1.19-1.62)、1.53(1.33-1.77)、1.48(1.28-1.71)であった。同様に、多変量調整HRは1.33(1.14-1.56)、1.40(1.19-1.66)、1.38(1.18-1.62)であった。また、空腹時採血の者に限定した場合も、同様であった;多変量調整HRは1.32(0.98-1.79)、1.39(1.01-1.92)、1.35(1.00-1.83)であった。

D. 考察

本検討によりLDL、NHDL、TCのCHD発症予測能は、NHDLがLDLおよびTC

に比べ、同等ないしやや優れている可能性が示された。一昨年の報告書においてカテゴリ別に検討した結果においても、「NHDLCのCHDの発症予測能はLDLCと同等またはそれ以上である」と報告しており、今回、連続量で検討した場合も、概ね同様の結果が認められた。

本検討において留意すべき点として、今回のLDLCは直接法で測定されていないこと、また本検討の対象者の多く(77.5%)は、非空腹時に採血している点が挙げられる。しかしながら、空腹時に採血した対象者に絞った場合でも結果は同様であった。

E. 結論

これまでの検討とあわせ、地域住民のこれまでの追跡研究の結果をみると、NHDLCのCHD発症予測能はLDLCおよびTCと同等またはそれ以上である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

〔研究協力者〕

村木功(大阪がん循環器病予防センター)、
山岸良匡、門野彩花(筑波大学)磯博康
(大阪大学)

表 LDL-cholesterol、nonHDL-cholesterol、total-cholesterol の 1 標準偏差変化あたりの虚血性心疾患ハザード比

	LDL-cholesterol	NonHDL-cholesterol	Total-cholesterol
Mean (standard deviation), mg/dL	106(33.3)	132(36.2)	189(34.6)
Coronary heart disease (n=153), Number at risk=7999			
Age and sex-adjusted HR	1.39(1.19-1.62)	1.53(1.33-1.77)	1.48(1.28-1.71)
Multivariable HR*	1.33(1.14-1.56)	1.40(1.19-1.66)	1.38(1.18-1.62)
Fasting に絞った場合			
Coronary heart disease (n=44), Number at risk=1804			
Age and sex-adjusted HR	1.31(1.00-1.73)	1.41(1.09-1.83)	1.38(1.05-1.81)
Multivariable HR*	1.32(0.98-1.79)	1.39(1.01-1.92)	1.35(1.00-1.83)

*Further adjusted for blood pressure category, antihypertensive medication use, glucose category, BMI category, smoking status, alcohol intake category, lipid-lowering medication use, categories of HDL-cholesterol and triglycerides, fasting status, years at entry and study area.

分担研究報告書

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

研究分担者 藤吉 朗 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・准教授

研究協力者 有馬久富 滋賀医科大学アジア疫学研究センター・特任教授

研究協力者 伊藤隆洋 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門・大学院

研究要旨

本邦一般住民を対象とした大規模長期追跡コホート・データを用いて、以下の2点を検討した。(1) Non-HDL-コレステロール (Non-HDL-C) 高値者はどのような特性を有しているか？(2) 非空腹時採血によるベースライン時のNon-HDL-Cは将来の脳卒中死亡を予測するか？

NIPPON DATA90の参加者のうち脂質関連情報に欠損がなく、中性脂肪<400mg/dLであった男女 7,578人を対象とし、ベースライン時のNon-HDL-C値により <150mg/dL、150-169mg/dL、170-189mg/dL、 \geq 190mg/dLの4群に分けて検討した。Non-HDL-Cは、年齢、Body mass index、総コレステロール値、中性脂肪値、収縮期血圧、糖尿病、脂質治療薬・降圧薬使用と正の関連を認め、現在飲酒とは負の関連を認めた。

一方、脳卒中死亡リスクについては、 \geq 190mg/dL (14.4%) 対象者群は、<150mg/dL (55.4%) に比べて脳卒中の粗死亡率が上昇する傾向を認めたが、性・年齢その他の調整Cox比例ハザードモデルでは有意な上昇は認めず、全体としてもNon-HDL-Cと脳卒中死亡リスクとの間には明らかな傾向を認めなかった。以上の結果は、国内外の既存研究と概ね一致する所見であった。

A . 研究目的

健診などの一次予防目的のスクリーニング指標として従来の LDL コレステロール (LDL-C) に代わり、Non-HDL コレステロール (Non-HDL-C) を用いる意義を検討することが本研究班疫学グループの骨子の一つである。

日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」では早朝空腹時採血により総コレステロール、中性脂肪、HDL-C を測定し、Friedewald 式によ

る LDL-C 値の算出を推奨している¹が、Friedewald 式は非空腹時採血条件では精度に問題があるのは周知のとおりである。本分担研究では、滋賀医科大学公衆衛生学部門が事務局を務める、一般住民対象の大規模長期追跡コホートである NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged) を用いて、以下の2点を検討した。

(1) Non-HDL-コレステロール (Non-HDLc) 高値者はどのような特性を有しているか？

(2) 非空腹時採血によるベースライン時の Non-HDLc が脳卒中の長期予後 (脳卒中死亡) を予測するか？

特に、NIPPON DATA90 (後述) においては対象者のほとんどが非空腹時採血であるため、上記(2)の検討をするうえで適切であると考えた。

B. 研究方法

NIPPON DATA は、昭和 55 年 (1980 年) および平成 2 年 (1990 年) に行われた循環器疾患基礎調査参加者 (層化無作為抽出された全国 300 地域住民) を長期追跡したコホート研究である²。そのうち 1990 年をベースラインとした後者を NIPPON DATA90 と呼ぶ。今回の検討では、その参加者のうち、30 歳以上のうち脂質関連情報に欠損がなく、中性脂肪 < 400mg/dL であった者を対象とし、2010 年までの追跡情報による解析を行った。

前年度の分担研究で、虚血性心疾患死亡との関連を検討したので、今年度はエンドポイントとして脳卒中死亡との関連を検討した。人口動態統計による原死因が以下のものを脳卒中死亡と定義した (*International Classification of Diseases*, 9th (ICD9): 430 - 438、ICD10 : I60-69。ベースライン時の Non-HDLc 値 (<150mg/dL、150-169mg/dL、170-189mg/dL、≥190mg/dL) にて対象者を 4 群に分け、群間でベースライン時の特性を比較した。特性情報が連続変数の場合は線形回帰、カテゴリ変数の場合はロジスティック回帰を用いた。

Non-HDLc と脳卒中死亡との関連はコックス比例ハザードモデルを用い、Non-HDLc

<150mg/dL を基準群とし、その他の群のハザード比および 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。モデルとして性・年齢調節モデル、および多変量調節モデルを用いた。後者のモデルの調整変数には、年齢 (連続変量)、性、高血圧 (収縮期/拡張期血圧 ≥140/90mmHg または降圧薬服用) の有無、糖尿病 (随時血糖 200mg/dl 以上、空腹時血糖 126 以上、HbA1c 6.5% 以上 (NGSP 相当 : 以下の式にて変換 $HbA1c(NGSP) = 1.02 \times HbA1c(JDS) + 0.25$)、血糖降下剤使用) の有無、現在喫煙、現在飲酒、循環器疾患既往、および body mass index (BMI, kg/m²) を用いた。

(倫理面への配慮)

本コホート研究は 1994 年から追跡調査として継続されており、関係省庁の承認と滋賀医科大学倫理委員会の承認を経て、継続した疫学コホート研究として実施されている。

C. 結果 (研究)

解析対象者は 7,578 人である。20 年追跡期間中に脳卒中死亡 217 名を観察した。ベースライン時の Non-HDLc 値による各群の全対象者に占める割合は以下のとおりであった : <150mg/dL (55.4%)、150-169mg/dL (17.1%)、170-189mg/dL (13.1%)、≥190mg/dL (14.4%)。ベースライン時点での諸特性のうち Non-HDLc と明らかな正の関連を有する項目には、年齢 (傾向 $P < 0.001$ 以下同)、BMI ($P < 0.001$)、総コレステロールおよび中性脂肪 (共に $P < 0.001$)、収縮期血圧 ($P < 0.001$)、高血圧及び糖尿病 (共に $P < 0.001$)、脂質治療薬・降圧薬使用 (共に $P < 0.001$) などがあった。一方、現在飲酒は負の関連を認めた ($P < 0.001$)。 (表 1.)

Non-HDLc 群ごとの脳卒中 (粗) 死亡率および

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³、吹田研究⁴、CIRCS⁵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^{4,6,7}。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^{3,8,9}、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よう。

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 ²	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	0.97	1.37	1.57	1.91	<0.001
[25-75パーセンタイル]	[0.72-1.33]	[1.03-1.91]	[1.17-2.14]	[1.39-2.56]	
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、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-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 -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℃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)TG>1,000mg/dL、(3)LDL-C

<20mg/dL、(4)HDL-C<20mg/dLまたは100mg/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TG200mg/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

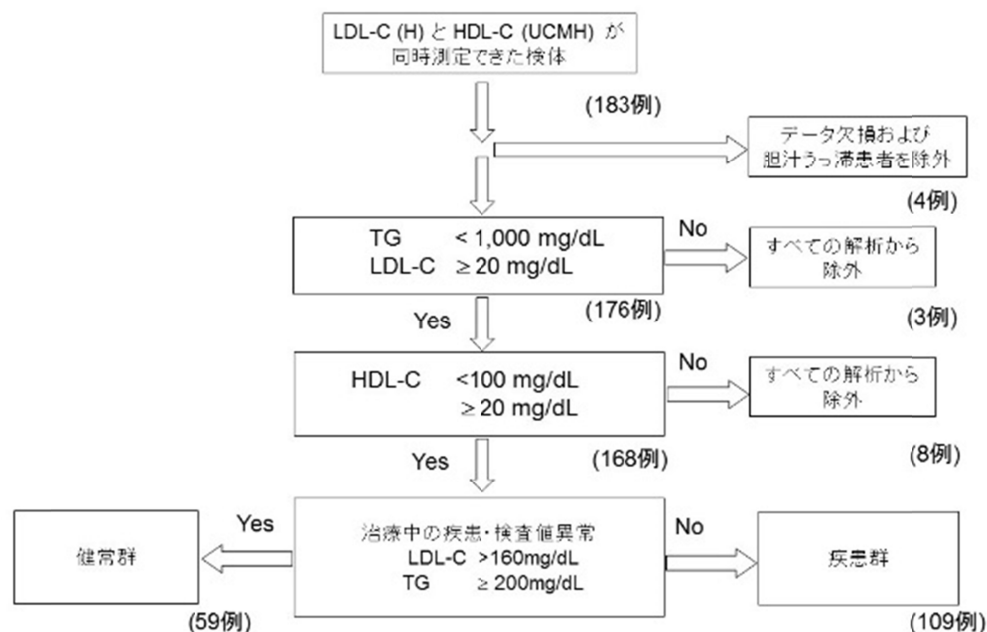
C．研究結果

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

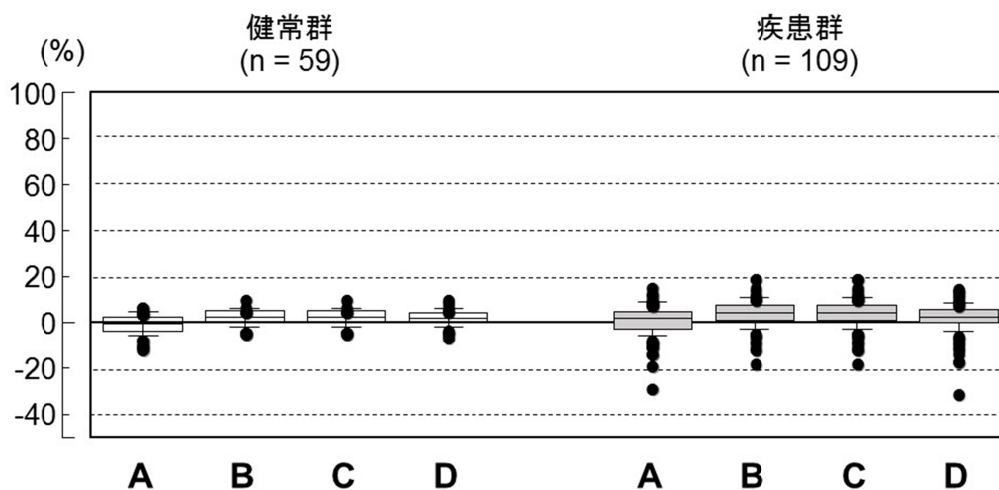


(1) LDL-C（直接法）と LDL-C（BQ 法）の差の検討

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 (%)



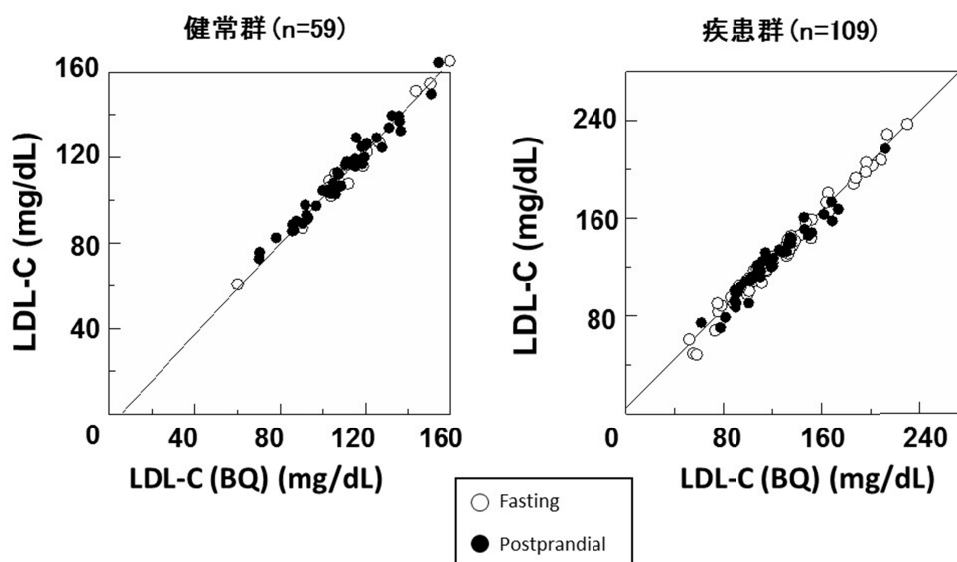
上部および下部の横棒は 10 & 90 パーセンタイル、Box の上限と下限は 25 & 75 パーセンタイルを示す。

(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 a 型、b 型、c 型、および混合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。

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 (図 5) や混合型では、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)

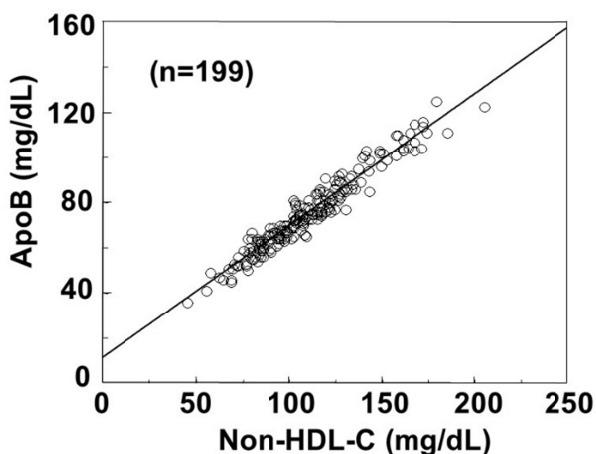


図5：non HDL-C と ApoB の関係（型高脂血症）

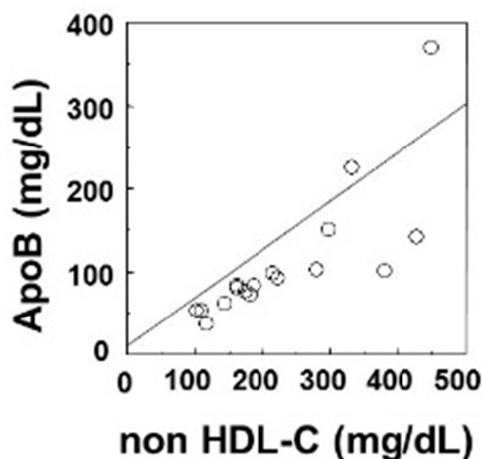
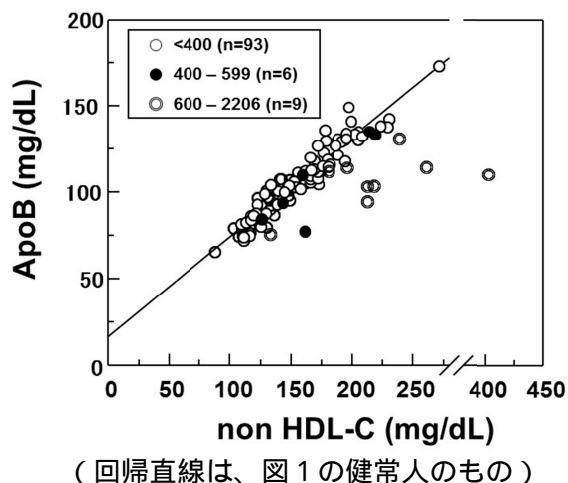


図6：TG 値別の non HDL-C と ApoB の関係（型高脂血症）



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が、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、正確性に問題があった試薬は、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良い。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なる必要がある。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、著明な型や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, Vigeh 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 α 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しリポ蛋白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, 大阪.
- 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
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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
なし
 3. その他
なし

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 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 -

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/1.73m²)

Stage 4 / 5 CKD (eGFR <30ml/min/1.73m²).

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。

式 1 $P=1-S(t) \cdot \exp(X, M)$

$f(X, M) = 1 \cdot (X_1 - M_1) + \dots + n \cdot (X_n - M_n)$,
S(t) は吹田コホートにおける生存関数、;

1 . . . n はコックスモデルによる回帰係数であり、M₁ . . . 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 The 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。オリジナルの 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

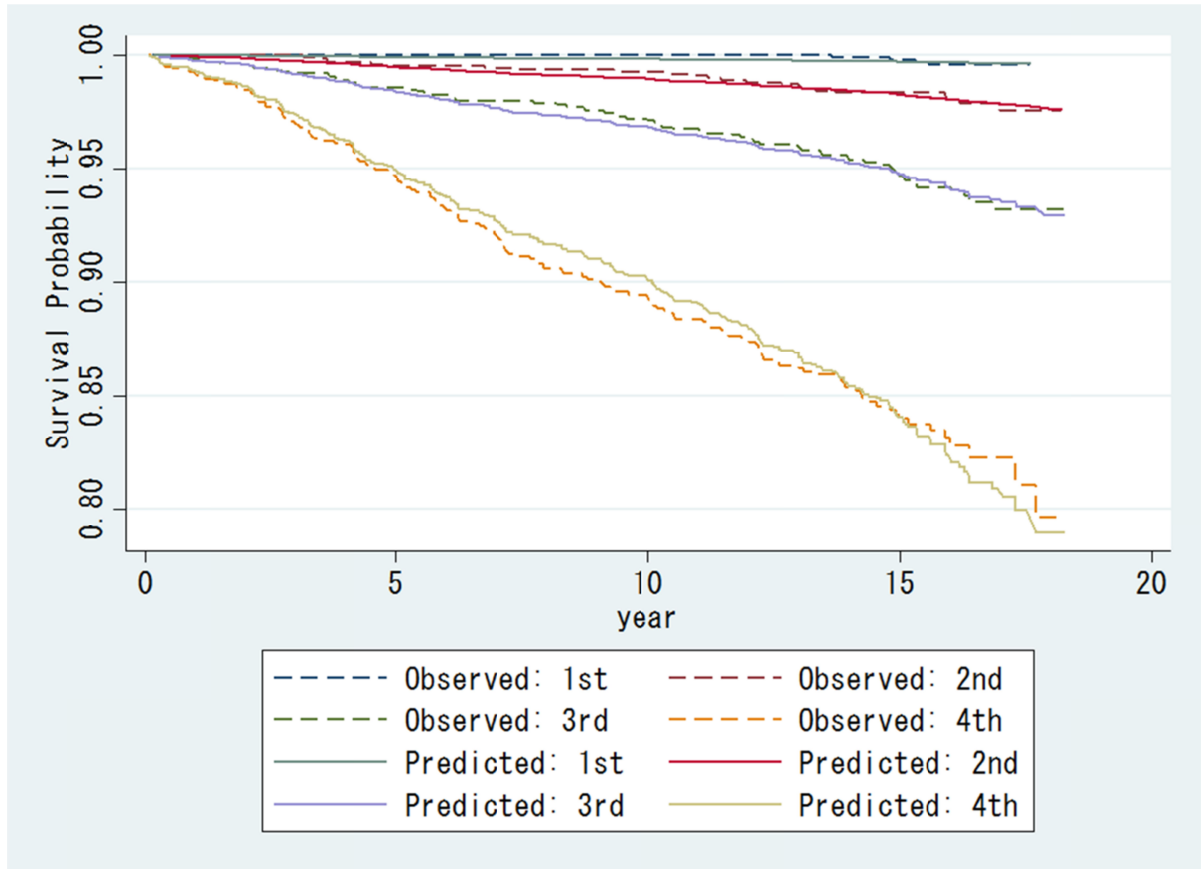
表 1 吹田研究の参加者特性

	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 (SBP<160, DBP <100)	20.39	15.94
Stage to (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 ¹
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 ≥ 160 or DBP ≥ 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		
≥ 160/<200	1940 (35.4)	0.72 (0.45 to 1.16)		
≥ 200/<240	2108 (38.5)	1.05 (0.67 to 1.64)		
≥ 240/<280	797 (14.5)	0.97 (0.58 to 1.62)		
≥ 280	171 (3.1)	0.56 (0.21 to 1.47)		
HDL Cholesterol				
<35	380 (6.9)	Reference		
≥ 35/<45	1218 (22.2)	0.87 (0.54 to 1.40)		
≥ 45/<50	757 (13.8)	0.60 (0.35 to 1.05)		
≥ 50/<60	1502 (27.4)	0.72 (0.45 to 1.16)		
≥ 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

図1 リスクスコア4分位による脳卒中発症の予測値と実測値の比較



厚生労働科学研究費補助金（non-HDL等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究）

分担研究報告書

「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」

**分担研究者 山下静也 大阪大学大学院医学系研究科
総合地域医療学寄附講座 教授**

研究要旨

食後にカイロミクロンレムナント(CM-R)の蓄積を食後高脂血症といい、多くの基礎研究からこのCM-Rは動脈硬化プラークの形成・進展に繋がること示されている。我々はこのCM-Rの定量的マーカーであるapoB-48濃度測定を実用化し、その空腹時高値は動脈硬化惹起的であることを突き止めた。糖尿病(DM)患者においては空腹時・食後中性脂肪(TG)が高値となりCM-Rの蓄積が予想されるが、過血糖状態がCM-Rの蓄積に関与するのか、また耐糖能異常(IGT)の状態においてもCM-Rの蓄積があるについては不明であったことから、OGTTで採取された検体を用いて検討を行った。正常耐糖能(NGT)と比較してDM群では負荷後apoB-48濃度が有意に高値に推移しiAUC-apoB-48値はHOMA-IRおよびapoC-2/apoC-3比との相関が特に有意であり、後者はiAUC-apoB-48濃度の増加に独立して関連していた。さらに、NGT、IGT、DM群を比較すると空腹時の資質やapoB100には差がなかったが、log-apoB-48値およびlog-apoB-48/TG比はIGT群およびDM群においてNGT群より有意に高値であり、空腹時apoB-48濃度は各群においてapoC-3と強く相関した。IGT群ではapoB-48濃度高値の決定因子はAUC-インスリンおよびapoC-3であり、IGTにおけるレムナント代謝異常の存在が示唆された。以上のことから、糖尿病患者において糖負荷後にCMの産生増加およびCM-Rの血中への蓄積が存在すること、IGTの状態においてもCM-Rの代謝異常が存在していることが判明し、これらのCM-Rの増加は糖尿病患者における動脈硬化惹起性の増加につながっているものと考えられた。

共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 特任助教 増田大作
大阪大学医学部附属病院 臨床検査部 花田浩之、大久保学

A . 研究目的

糖尿病および耐糖能異常 (Impaired glucose tolerance, IGT) は動脈硬化性疾患の強力なリスク因子である。虚血性心疾患の罹患率は糖尿病の罹患により増加し、心筋梗塞の既往のある患者では糖尿病の罹患により虚血性心疾患での死亡率が2-4倍増加する¹。虚血性心疾患イベントのリスクは糖尿病患者において高いのと同時に耐糖能異常 (impaired glucose tolerance, IGT) においても高率である。IGT患者における全死亡および虚血性心疾患による死亡はIGT患者において高率であり hazard ratiosも1.35 [1.03-1.77]および1.27[0.86-1.88]と高値である²。糖尿病患者では脂質代謝異常のうち高中性脂肪(TG)血症の合併が高率であり、その背景には食後のTG-richリポ蛋白(TRL)代謝異常が存在している。耐糖能異常患者における高TG血症の有無については今のところ検討がなされていない。

空腹時高TG血症の背景には食後高脂血症が存在しており、動脈硬化のハイリスク状態であると考えられている。食後高脂血症の背景には小腸由来のカイロミクロン(CM)およびその水解産物であるカイロミクロンレムナント(CM-R)の食後の蓄積が存在するが、このCM-Rは血管壁に直接浸潤し、マクロファージの泡沫化や血小板凝集能の促進作用を有し動脈硬化惹起性を有している。このCMおよびCM-Rの定量的評価のため我々は世界に先駆けてCM1粒子に1分子存在するapoB-48の測定系を開発した(ELISA法³・CLEIA法⁴)。apoB-48濃度は食後高脂血症を反映しIIb型高脂血症⁵・CD36欠損症⁶・高CM血症²で高値でありIII型高脂血症に対してはスクリーニングに使用しうる⁷。さらに、apoB-48濃度は慢性腎臓病(CKD)の病期の進行に伴い血中濃度が増加し⁸、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度⁹や冠動脈有意狭窄罹患率¹⁰と強く相関し動脈硬化惹起性を評価しうる。以上のように空腹時apoB-48濃度は、動脈硬化惹起性を有するCM-Rの蓄積に強く相関しておりレムナント蓄積を評価しうる事が判明した。

II型糖尿病患者においては空腹時apoB-48濃度が頸動脈プラーク¹¹あるいは無症候性末梢血管疾患¹²を有する場合に高値であると報告されている。糖尿病患者における空腹時の糖負荷に伴うCMおよびCM-Rの代謝に関しては未だに解明されていない。このapoB-48濃度の測定を中心として、今回の臨床研究では我々は以下の2つの検討を実施した。

研究1、糖尿病患者におけるoral glucose tolerance test(OGTT)を用いたCM-R蓄積の評価；OGTTにおいて糖負荷後血清apoB-48濃度を測定しカイロミクロンレムナントの蓄積と耐糖能について相関が認められるかについて検討する。

研究2、耐糖能障害(IGT)および糖尿病(DM)患者におけるレムナント代謝異常の評価；OGTTにより診断された耐糖能障害(IGT)および糖尿病(DM)患者における空腹時apoB-48濃度の有意差や他の測定項目との相関について検討する。

以上の検討により、耐糖能障害や糖尿病におけるカイロミクロンレムナントの蓄積が存在するか、またどのような特性があるかについて研究を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の内容は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。研究内容は公開され、今回検討したいずれの参加者からも検体測定および解析に関して非承諾は見られなかった。測定データ及び生体材料は匿名化され研究終了時に破棄され、研究実施中も参加者が希望する場合には対象から除外することが自由にできるように配慮した。

B . 研究方法

大阪大学医学部附属病院臨床検査部において作成した研究計画を臨床研究倫理審査委員会において倫理審査を受審し病院長より研究の承認を受けた。通院中あるいは入院中で臨床検査部においてその検体の測定が実施された患者を対象とした。

研究1、糖尿病患者におけるoral glucose tolerance test(OGTT)を用いたCM-R蓄積の評価；対象は大阪大学医学部附属病院にてII型糖尿病の疑いがあると考えられた連続85症例を用いた。早朝空腹時に75gグルコースを経口負荷し負荷前および30、60、120分後に採血を行った。空腹時および120分後の血糖値により耐糖能正常群(空腹時126 mg/dL未満および120分値140 mg/dL未満、28名)および糖尿病群(空腹時126 mg/dL以上あるいは120分値200 mg/dL以上、57名)。遠心による血清分離ののち血糖値(mutarotase glucose oxidase法)、血清インスリン(ELISA法)、HbA1c(HPLC法)、TC、TG、HDL-C(酵素法)、LDL-C(直接法)、血清apoA-1、apoA-2、apoB、apoC-2、apoC-3、apoE(免疫比濁法)、NEFA(酵素法)、LPL量(ELISA)、クレアチニン(測光法)を測定した。血清apoB-48濃度

はCLEIA法によりLumipulse *f*による自動測定を行った。HOMA-IR(=空腹時インスリン×空腹時血糖/405)、HOMA-β(=360×空腹時インスリン/(空腹時血糖-63))、insulinogenic index(=Δインスリン0-30/Δ血糖0-30)、Matsuda index(=10000/(空腹時血糖×空腹時インスリン×平均血糖値×平均インスリン値)0.5)、apoB-100濃度(=apoB濃度-apoB-48濃度、eGFR(=194×クレアチニン-1.094×age-0.287、女性は×0.739)を計算した。さらにthe areas under the curve (AUC)およびincremental AUC (iAUC)を計算した。NGTとDM群で測定値はmean+SDで表示し、年齢、eGFR、各時間の血糖値・インスリン値、HbA1c、HOMA-R、insulinogenic index、TC、TG、HDL-C、LDL-C、NEFAを2群で比較した(Mann-Whitney's U test)。性別はχ²検定で検討した。iAUC-apoB-48値と他の項目との相関をSpearman's rank correlation coefficientで検討し、stepwise multiple logistic regression analysisを実施した。検討はJMP8 softwareを用い(SAS Institute, Cary, NC)統計学的有意差はP<0.05を採用した。

研究2、耐糖能障害(IGT)および糖尿病(DM)患者におけるレムナント代謝異常の評価；研究1と同様に対象は大阪大学医学部附属病院にてII型糖尿病の疑いがあると考えられた連続85症例を用いた。OGTTによりNGT群(耐糖能正常、27名)、IGT群(耐糖能異常、空腹時126 mg/dL未満および120分値140-199 mg/dL、19名)、およびDM群(糖尿病、39名)の3群に分けた。脂質異常症治療薬を内服している患者は除外した。空腹時検体をすべての症例で集め、研究1と同様の測定を実施した。比正規分布を示すTG・LPL量・apoB-48濃度は対数変換して検討を行った。3群間の測定項目の相違に関して検討を行った(ANOVAによる群間比較およびBonferroni correctionによる他項目比較)。空腹時血糖、2時間値、AUC-血糖、インスリン、AUC-インスリン、HOMA-IR、insulinogenic index、apoC-2、apoC-3について空腹時apoB-48濃度との相関をSpearman's rank correlation coefficientで検討し、stepwise multiple logistic regression analysisを実施した。統計学的有意差の検討は研究1と同様に行った。

C．研究結果

研究1、糖尿病患者におけるoral glucose tolerance test(OGTT)を用いたCM-R蓄積の評価；表1にNGT・DM各群における背景を示す。BMI、各時間の血糖値、AU

C-plasma glucose、空腹時および2時間後インスリン、HOMA-IRおよびHbA1c値は全てDM群で有意に高値、30分・1時間後インスリン値、AUC-インスリン、HOMA-β、insulinogenic indexおよびmatsuda indexは有意に低値であった。表2に示す2群間の比較では空腹時HDL-C・apoA-1・apoA-2・log-LPL量はDM群で有意に低値であり、空腹時NEFA、apoB-100、apoC-2/apoC-3比は有意に高値であった。OGTTに伴う脂質の変化としては、図1に示すようにTC、TG、HDL-C、LDL-CおよびNEFA値が有意に高値に推移したがapoB-100濃度は何の群でも変化を示さなかった。これに対してapoB-48濃度はDM群で有意に高値に推移しiAUC-apoB-48も高値であった。さらにiAUC-apoB-48濃度と他のparameterの相関を検討したところ(表3)、AUC-血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、HDL-C、log-LPL量およびapoC-2/apoC-3比が全例での検討で相関し、multiple regression analysisではHOMA-IRとapoC-2/apoC-3比がiAUC-apoB-48濃度を増加させていた(表4)。DM群では空腹時インスリン、HOMA-IRおよびapoC-2/apoC-3比がiAUC-apoB-48濃度の高値と相関していたが、NGT群では認められなかった。さらにmultiple regression analysisの結果空腹時インスリンとapoC-2/apoC-3比はiAUC-apoB-48濃度の増加に関連していた(表4)。

研究2、耐糖能障害(IGT)および糖尿病(DM)患者におけるレムナント代謝異常の評価；表5にNGT・IGT・DM各群における背景を示す。空腹時および2時間後血糖、空腹時インスリン、AUC-血糖、HOMA-IRはIGT群およびDM群で有意に高値であり、insulinogenic indexは有意に低値であった。HOMA-βはNGTおよびIGT群と比べてDM群で有意に低値であったが、IGT群とDM群で有意差は見られなかった。さらに、これら3群を年齢性別でmatchさせてparameterの相違を検討した(表5)。NGT群に比較してIGT群およびDM群ではNEFAは有意に高値でありHDL-C値は有意に低値であった。log-TG値はIGT群において高値であった。TC、LDL-CやapoB-48濃度を除くアポたんぱく濃度は各群で有意差が見られなかった。しかし、log-apoB-48値およびlog-apoB-48/TG比はIGT群およびDM群においてNGT群より有意に高値であった。さらに、Pearson's correlation analysisでは空腹時apoB-48濃度は各群においてapoC-3と強く相関した(表6)。また、apoB-48濃度はNGT群でapoB-100濃度と、IGT群で2時間後インスリンおよびAUCインスリンと、DM群では空腹時および2時間

血糖・AUC-血糖およびHOMA-IRと強く相関していた。これに対してapoB-100濃度はNGT群において年齢、log-apoB-48、apoC-2およびapoC-3と相関するが、IGT群やDM群ではapoC-3との相関が見られなかった。空腹時apoB-100濃度はIGT群では2時間後血糖、AUC-血糖およびapoEと相関しており、DM群では年齢、eGFR、apoA1、apoC-2およびlog-LPL量と相関していた。log-apoB-48とapoB-100濃度の間には相関は見られなかった。Stepwise multiple regression analysisの検討の結果、apoB-48濃度の決定因子はNGT群ではapoB-100濃度であり、IGT群およびDM群ではApoC-3濃度であった。apoC-3に加え、apoB-48濃度高値の決定因子はIGT群ではAUC-インスリンでありDM群ではAUC-血糖であった。これに反してapoB-100濃度高値の決定因子はNGT群ではapoB-48濃度の高地ではなくapoC-3濃度であった。

D. 考察

今回の検討は近年、動脈硬化性疾患の独立したリスクであるレムナント蓄積が耐糖能異常や糖尿病の有無によりどのように変化するかを始めて検討した。

研究1の検討では、apoB-48濃度は糖負荷後にNGTもDM群も増加するが、apoB-100濃度は増加しなかった。iAUC-apoB-48は糖尿病群において高値であることから小腸由来リポタンパクは糖負荷によっても産生されNGT群と比較してDM群において特に有意に増加していることが判明した。これに反してCMやCM-Rの構成因子であるTGはNGTおよびDM群においてむしろ低下している。このことはより小粒子のCMが産生されCM-Rが相対的に多くなっていることを示しており糖尿病患者におけるレムナントに伴う動脈硬化惹起性に関与しているものと考えられた。さらに、我々はHOMA-IRが糖負荷後のapoB-48濃度の増加に最も相関していることを見出した。近年の検討ではIGT患者においては小腸由来リポたんぱくの分泌は増加しておりCMおよびCM-Rの血中濃度は増加していることが示唆されている^{13,14,15}。さらに、iAUC-apoB-48とLPL量には相関がないもののapoC2/apoC3比には相関が存在した。ApoC-2はLPLの活性化因子でありapoC-3は阻害因子であり^{16,17}、apoC-2/apoC-3比の高値は高いLPL活性を招くものと考えられる。さらに、インスリン抵抗性はLRPの活性低下をきたすことからLPL活性の増加とLRPの低下がCMクリアランスの低下を招いているものと考えられた。これらのことから、空腹時apoB-48濃度は糖

負荷後の糖尿病患者において増加しており、iAUC-apoB-48の高値はHOMA-IRおよびapoC2/apoC3比に相関していることが判明した。この糖負荷後のCM-Rの増加は潜在的に糖尿病患者における動脈硬化惹起性に関与しているものと考えられた。

研究2の検討では、CM-Rの蓄積とIGTとの関連について検討した。食後の状態で、レムナントリポたんぱくはHOMA-IRと強く相関し動脈硬化惹起性に関連するものと考えられている¹⁸。今回の検討ではIGT群において空腹時apoB-48濃度が高値であり、DM群のみならずIGT群においてもCM-Rが蓄積していることが判明した。IGT症例において既にTG・apoB及びTG-richリポたんぱくが増加していることは示されているが、今回はこれが小腸由来リポたんぱくにおいても認められることを初めて示した^{19,20}。空腹時log-apoB-48値およびlog-apoB-48/TG比はDM群のみならずIGTでも有意に高値を示していたがapoB-100にはその傾向はなかった。これらのことはインスリン抵抗性や糖尿病の罹患はVLDL・LDLによる内因性経路よりもCM・CM-Rによる外因性経路に影響を与えることが判明した。近年の検討ではインスリン抵抗性動物モデルにおいて小腸由来CMの産生亢進が起こっており、特に比較的小粒子のCMの産生が亢進していることが示されている²¹。これらのモデルではインスリン受容体活性に変わりはないが細胞外シグナル関連キナーゼ(ERK)経路は活性化されており(PI3K、protein tyrosine phosphatase-1B、phosphorylated ERKの増加)、リポタンパクの産生亢進に関わっているものと想像される。これらのことから、インスリン抵抗性が存在する状況ではCMの産生とCM-Rの代謝およびクリアランスに変化をきたしており、食後にCM-Rが血管内で増加しておりIGTやDMにおける動脈硬化惹起性に関連しているものと考えられた。

E. 結論

糖尿病患者においては糖負荷後にCMの産生が増加しておりCM-Rの血中への蓄積が見られた。さらに、これらCM-Rの増加はDMのみならずIGTの状態においてもすでに認められていた。しかしながら肝臓由来VLDLやVLDLレムナントの増加とは関連していなかった。これらのCM-Rの増加は糖尿病患者における動脈硬化惹起性の増加につながっているものと考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表 現在投稿中
2. 学会発表 日本動脈硬化学会・学術集会
ポスター発表（宮城県仙台市・仙台国際セ

ンター、2015年7月9-10日）

**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 なし
3. その他

表 1

Table 1. Clinical characteristics of the subjects with NGT and DM.

	NGT	DM	P-value ^a
Age (years)	54±15	58±14	0.18
Sex (m/f)	12/16	26/31	0.81
BMI (kg/m ²)	22±3	25±6	<0.05
Fasting plasma glucose (mg/dl)	89±14	128±23	<0.05
Plasma glucose 30 min (mg/dl)	147±34	214±43	<0.05
Plasma glucose 60 min (mg/dl)	152±51	273±51	<0.05
Plasma glucose 120 min (mg/dl)	111±21	290±74	<0.05
AUC plasma glucose (mg/dl*2h)	266±55	489±91	<0.05
Fasting serum insulin (μU/ml)	5±2	8±5	<0.05
Serum insulin 30 min (μU/ml)	52±35	25±21	<0.05
Serum insulin 60 min (μU/ml)	58±29	39±30	<0.05
Serum insulin 120 min (μU/ml)	39±23	47±43	0.29
AUC serum insulin (μU/ml*2h)	92±36	69±51	<0.05
HbA1c (%)	5.8±0.3	7.8±0.2	<0.05
HOMA-IR	1.1±0.6	2.5±1.8	<0.05
HOMA-β	83±56	51±44	<0.05
Insulinogenic Index	1.0±1.0	0.2±0.3	<0.05
Matsuda index	8.4±4.2	6.1±4.6	<0.05

Data represent the mean ± S.D. Comparisons between patients were divided into two groups based on oral glucose tolerance test (OGTT). NGT, normal glucose tolerance; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; AUC, area under the blood concentration curve; HOMA-IR, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment beta cell function; ^a p values for by Mann-Whitney's U test or χ^2 test.

表 2

Table 2. Fasting lipid parameters of the subjects with NGT and DM.

	NGT	DM	P-value ^a
TC (mg/dl)	182±36	188±38	0.45
TG (mg/dl)	78±34	89±41	0.20
HDL-C (mg/dl)	62±12	53±18	<0.05
LDL-C (mg/dl)	99±30	112±33	0.08
NEFA (μEq/L)	578±321	917±533	<0.05
Log-LPL mass	1.90±0.14	1.82±0.19	<0.05
ApoA1 (mg/dl)	149±24	135±31	<0.05
ApoA2(mg/dl)	27±5	25±4	<0.05
ApoB-100 (mg/dl)	82±20	96±25	<0.05
ApoC2 (mg/dl)	3.7±1.3	4.3±1.4	0.05
ApoC3 (mg/dl)	8.4±2.3	8.2±2.2	0.76
ApoC2/ApoC3	0.44±0.13	0.53±0.15	<0.05
ApoE (mg/dl)	3.5±0.7	3.9±1.8	0.20
ApoB-48 (μg/ml)	3.2±1.8	3.5±2.9	0.67

Data represent the mean ± S.D. Comparisons between patients were divided into two groups based on oral glucose tolerance test (OGTT). NGT, normal glucose tolerance; DM, diabetes mellitus; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; NEFA, non-esterified free acids; LPL, lipoprotein lipase; AUC, incremental areas under the curve; ^a p values for by Mann-Whitney's U test or χ^2 test.

表 3

Table 3. Correlation coefficients (r) between the iAUC-apoB-48 concentrations and various parameters.

	ALL		NGT		DM	
	r	p value	r	p value	r	p value
Fasting plasma glucose	0.12	0.26	-0.15	0.43	0.01	0.99
AUC plasma glucose	0.28	<0.05	0.06	0.77	0.20	0.14
Insulin	0.29	<0.05	-0.07	0.74	0.30	<0.05
AUC serum insulin	0.05	0.65	0.31	0.09	-0.10	0.45
HOMA-IR	0.29	<0.05	-0.09	0.66	0.29	<0.05
HOMA-β	0.10	0.38	0.04	0.85	0.25	0.06
Insulinogenic Index	-0.16	0.15	0.05	0.81	-0.20	0.14
Matsuda index	0.16	0.14	-0.02	0.90	-0.15	0.27
TC	0.01	0.94	-0.28	0.15	0.07	0.59
TG	0.16	0.14	0.06	0.76	0.16	0.23
HDL-C	-0.25	<0.05	-0.11	0.58	-0.23	0.08
LDL-C	0.10	0.39	-0.20	0.31	0.15	0.26
NEFA	0.16	0.14	0.01	0.96	0.13	0.32
Log-LPL mass	-0.23	<0.05	-0.06	0.76	-0.24	0.07
ApoC2/ApoC3	0.29	<0.05	0.07	0.71	0.30	<0.05

A univariate analysis was performed using Pearson's correlation analysis. Abbreviations : AUC, area under the blood concentration curve; HOMA-IR, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment beta cell function; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; NEFA, non-esterified free acids; LPL, lipoprotein lipase; iAUC, incremental areas under the curve.

表 4

Table 4. A stepwise multiple regression analysis of the iAUC-apoB-48 and various parameters.

	ALL		NGT		DM	
	F	p value	F	p value	F	p value
Fasting plasma glucose	-	-	-	-	-	-
AUC plasma glucose	0.5	0.50	-	-	-	-
INS	0.2	0.65	-	-	7.3	<0.05
AUC serum insulin	-	-	-	-	-	-
HOMA-IR	7.8	<0.05	-	-	0.1	0.72
HOMA-β	-	-	-	-	-	-
Insulinogenic Index	-	-	-	-	-	-
Matsuda index	-	-	-	-	-	-
TC	-	-	-	-	-	-
TG	-	-	-	-	-	-
HDL-C	1.0	0.33	-	-	-	-
LDL-C	-	-	-	-	-	-
NEFA	-	-	-	-	-	-
Log-LPL mass	0.3	0.60	-	-	-	-
ApoC2/ApoC3	7.6	<0.05	-	-	7.7	<0.05

A stepwise multiple regression analysis was used to determine log-apoB-48 with the p values-to-remain set at 0.20. Abbreviations: AUC, area under the blood concentration curve; HOMA-IR, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment beta cell function; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; NEFA, non-esterified free acids; LPL, lipoprotein lipase; iAUC, incremental areas under the curve.

表 5

	NGT	IGT	DM	P value
Age (year)	53±17	55±15	57±14	0.58
Sex (m/f)	12/15	5/14	17/22	0.38
BMI (kg/m ²)	22±4	23±5	25±5	0.06
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73±24	77±30	81±26	0.43
Plasma glucose (mg/dl)	89±14	103±12*	132±23*†	<0.001
2-hours plasma glucose (mg/dl)	110±21	172±19*	290±69*†	<0.001
AUC-plasma glucose (mg/dl)	264±57	369±48*	489±85*†	<0.001
Iusulin (μU/ml)	5±3	8±4*	8±5*	<0.05
2-hours insulin (μU/ml)	37±21	84±53*	46±46†	<0.001
AUC-insulin (μU/ml)	86±36	113±77	67±54*†	<0.05
HbA1c (%)	5.8±0.7	6.3±0.8*	7.9±1.5*†	<0.001
HOMA-IR	1.2±0.7	2.1±1.1*	2.5±1.5*	<0.001
HOMA-β	84±60	80±49	48±42*†	<0.05
Insulinogenic index	1.0±1.0	0.4±0.3*	0.3±0.3*†	<0.001
Prevalence of diabetic drug-treated patients (%)	0 (0)	0 (0)	20 (51)	<0.001

表 6

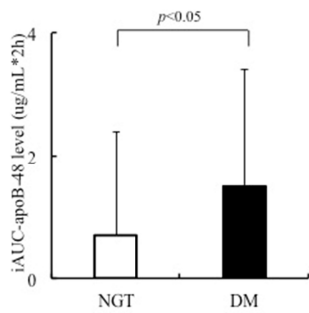
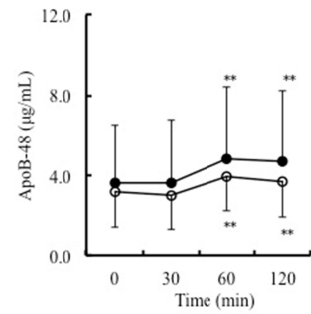
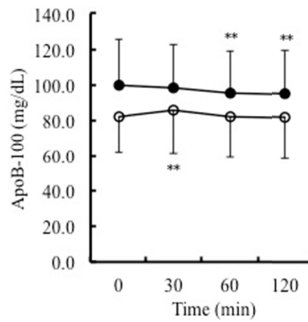
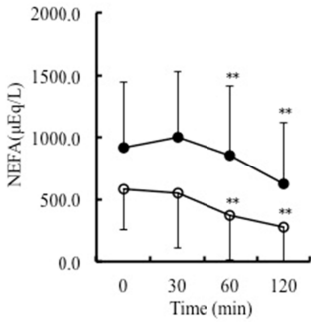
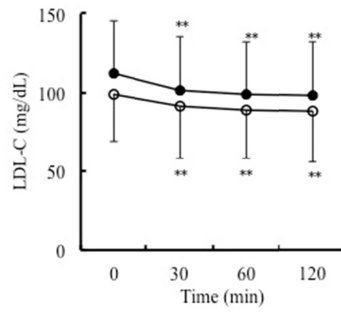
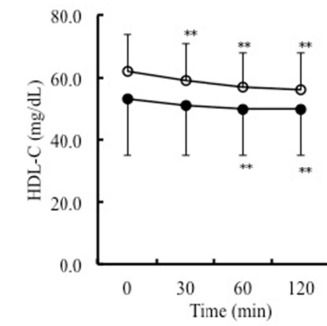
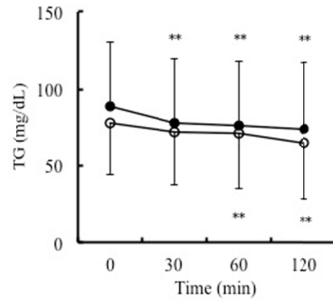
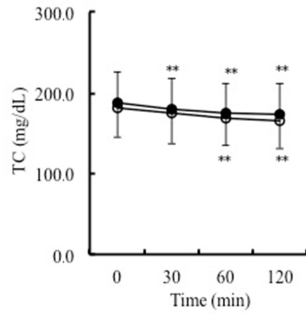
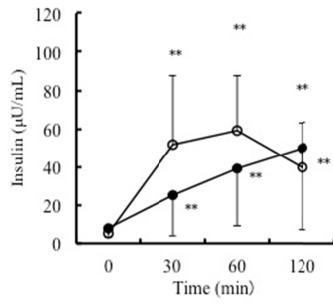
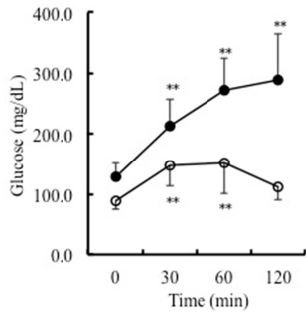
	NGT	IGT	DM	P value
TC (mg/dl)	186±33	182±47	188±32	0.84
Log-TG	1.8±0.2	2.0±0.2*	1.9±0.2	<0.05
HDL-C (mg/dl)	63±12	53±20*	50±12*	<0.05
LDL-C (mg/dl)	102±30	102±36	114±32	0.22
NEFA (mEq/dl)	538±260	802±446*	872±499*	<0.05
ApoA-1(mg/dl)	151±24	145±54	133±30	0.12
ApoA-2 (mg/dl)	27±4	26±9	25±5	0.43
ApoB-100 (mg/dl)	84±21	89±28	98±24	0.07
ApoC-2 (mg/dl)	3.7±1.4	4.2±1.8	4.2±1.4	0.33
ApoC-3 (mg/dl)	8.3±2.2	9.2±4.9	8.5±2.1	0.55
ApoE (mg/dl)	3.4±0.7	3.9±1.5	3.6±0.9	0.26
Log-LPL mass	1.90±0.13	1.88±0.14	1.83±0.19	0.22
Log-ApoB-48	0.39±0.20	0.59±0.41*	0.57±0.25*	<0.05
Log-ApoB-48/TG	0.21±0.01	0.29±0.20*	0.29±0.12*	<0.05

表 7

	Log-apoB-48						apoB-100					
	NGT		IGT		DM		NGT		IGT		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age	0.27	0.17	0.03	0.9	0.22	0.19	0.41	<0.05	0.04	0.89	-0.45	<0.05
eGFR	-0.33	0.09	-0.15	0.53	-0.24	0.15	0.08	0.7	0.27	0.26	0.35	<0.05
HbA1c	-0.03	0.86	0.15	0.53	-0.05	0.76	-0.06	0.76	0.06	0.81	0.13	0.44
Plasma glucose	-0.04	0.86	-0.07	0.76	0.41	<0.05	0.05	0.79	0.21	0.4	0.01	0.95
2-hrs plasma glucose	0.19	0.34	-0.06	0.82	0.39	<0.05	0.37	0.06	0.51	<0.05	-0.12	0.47
AUC-plasma glucose	0.06	0.78	-0.19	0.45	0.44	<0.05	0.02	0.94	0.56	<0.05	-0.1	0.56
Insulin	0.16	0.43	-0.3	0.2	0.27	0.1	-0.07	0.72	0.08	0.74	0.25	0.12
2-hrs insulin	-0.05	0.81	-0.47	<0.05	-0.28	0.08	0.02	0.91	0.09	0.71	-0.08	0.63
AUC-insulin	0.04	0.84	-0.56	<0.05	-0.24	0.14	-0.03	0.88	0.05	0.84	0.03	0.86
HOMA-IR	0.1	0.61	-0.31	0.2	0.41	<0.05	-0.06	0.78	0.13	0.59	0.21	0.21
HOMA-β	0.26	0.19	-0.2	0.42	0.07	0.68	-0.02	0.91	-0.08	0.74	0.24	0.14
Insulinogenic index	-0.15	0.45	-0.37	0.11	-0.22	0.17	-0.12	0.56	-0.3	0.21	0.14	0.38
apoA1	-0.14	0.47	0.26	0.28	0.13	0.42	-0.2	0.32	0.06	0.81	0.33	<0.05
apoA2	-0.04	0.84	0.27	0.26	0.07	0.69	0.28	0.15	0.15	0.54	0.06	0.71
Log-apoB-48	-	-	-	-	-	-	0.47	<0.05	-0.21	0.38	0.03	0.84
apoB-100	0.47	<0.05	-0.21	0.38	0.03	0.84	-	-	-	-	-	-
apoC-2	0.34	0.08	0.39	0.09	0.25	0.13	0.52	<0.05	0.4	0.09	0.55	<0.001
apoC-3	0.41	<0.05	0.56	<0.05	0.54	<0.001	0.58	<0.05	0.08	0.75	0.15	0.38
apoE	0.03	0.88	0.02	0.95	-0.08	0.63	0.13	0.53	0.57	<0.05	0.21	0.2
Log-LPL mass	-0.14	0.51	0.18	0.45	0.01	0.99	-0.1	0.62	-0.1	0.67	0.45	<0.05

表 8

	Log-apoB-48						apoB-100					
	NGT		IGT		DM		NGT		IGT		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age	-	-	-	-	-	-	3.3	0.08	-	-	22.8	<0.001
eGFR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.59
HbA1c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plasma glucose	-	-	-	-	0.04	0.85	-	-	-	-	-	-
2-hrs plasma glucose	-	-	-	-	1.08	0.31	-	-	3.3	0.09	-	-
AUC-plasma glucose	-	-	-	-	6.67	<0.05	-	-	2.0	0.18	-	-
Insulin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-hrs insulin	-	-	1.2	0.29	-	-	-	-	-	-	-	-
AUC-insulin	-	-	15.0	<0.05	-	-	-	-	-	-	-	-
HOMA-IR	-	-	-	-	2.7	0.11	-	-	-	-	-	-
Insulinogenic index	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
apoA1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8	0.39
Log-apoB-48	-	-	-	-	-	-	1.7	0.21	-	-	-	-
apoB-100	7.1	<0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
apoC-2	-	-	-	-	-	-	0.3	0.61	-	-	32.1	<0.001
apoC-3	1.00	0.34	15.1	<0.05	10.4	<0.05	10.5	<0.05	-	-	-	-
apoE	-	-	-	-	-	-	-	-	4.2	0.06	-	-
Log-LPL mass	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	0.97



脚注

- ¹ N Engl J Med 1998;339(4):229-234
- ² Diabetologia. 2004;47(3):385-394.
- ³ J Lipid Res. 2003;44:1256-1262.
- ⁴ Clin Chim Acta. 2012;413:160-165.
- ⁵ Eur J Clin Invest. 2009;39(8):689-98.
- ⁶ J Lipid Res, 2009;50(5):999-1011.
- ⁷ J Atheroscler Thromb. 2011;18:1062-70.
- ⁸ J Atheroscler Thromb. 2014;21(9):974-982.
- ⁹ Atherosclerosis. 2011;218:226-32.
- ¹⁰ Eur J Clin Invest. 2012;42(9):992-9.
- ¹¹ Diabetes Res Clin Pract 2008;81:338-44.
- ¹² Atherosclerosis 2012;223:504-6.
- ¹³ Curr Opin Lipidol 2008;19:221-8.
- ¹⁴ Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1357-63.
- ¹⁵ J Lipid Res 2007;48:1336-42.
- ¹⁶ J Lipid Res 1970; 11:565-70.
- ¹⁷ Clin Sci (Lond) 2008;114:611-24.
- ¹⁸ Atherosclerosis 2004;172:151-154.
- ¹⁹ J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1622-1630.
- ²⁰ J Intern Med 2012;272:562-572.
- ²¹ Diabetes 2006;55:1316-1326.

分担研究報告書

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政策研究事業)
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

わが国の試薬メーカーを対象とした脂質標準化の現状

研究分担者 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
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
研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部・循環器病統合情報センター・
予防医学・疫学情報部 部長、バイオバンク 副バンク長、遺伝子検査室 室長

研究要旨

脂質 4 項目(総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪))は、臨床検査はもとより、国民健康・栄養調査、特定健診、企業や地域住民を対象とした集団検診などを含め、広い領域で普遍的に測定対象とされる検査項目である。臨床検査においては、あらゆる疾病が対象とされるが、中でも循環器疾患や糖尿病等の生活習慣病の診断・治療・予後等において必須の重要項目とされており、国民健康・栄養調査においては、調査事項の身体状況調査の中の血液検査として総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、non HDL コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)の 5 項目が取り上げられており、また、特定健診においては、基本的な健診項目の中の血液化学検査として HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)の 3 項目が対象とされている。

脂質 4 項目の測定は、病院等の臨床検査室や商業ベースの臨床検査センターが、試薬メーカーで製造された試薬と校正物質(キャリブレーター)を使用し、処理能力の高い自動分析装置と組み合わせた分析システムを通じて検査結果を算出するのが一般的である。得られた検査成績は、最終的に医師と患者に届けられ、医療の現場で活用されることになる。

米国の CDC(疾病対策センター、Centers for Disease Control and Prevention)は、脂質標準化のあるべき姿として、" Nationwide standardization can be achieved most effectively through the analytical instrument/reagent/calibrator system by manufacturers " を原則としている。この原則によれば、脂質項目の正確性は、臨床検査室自体が実施する内部精度管理はもとより重要な要素ではあるが、それと並行して、臨床検査の最前線に試薬やキャリブレーターを提供する側に位置する試薬メーカーを対象とした外部精度管理としての標準化を実施することが、正確度を担保する上でより効果的であると提案しているものである。このような考え方は、標準化に対する世界的な基本概念とされる。

以上のことから、本年度(最終年度)の研究においては、脂質の 4 項目について、わが国の試薬メーカーを対象とした標準化を CDC 基準で実施し、基準分析法による目標値と比較したときに、わが国の試薬メーカー自体の測定値の正確性がどのような分布状況を示しているのかという点を明らかにした。

A. 研究目的

脂質 4 項目(総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪))は、臨床検査はもとより、国民健康・

栄養調査、特定健診、企業や地域住民を対象とした集団検診などを含め、広い領域で普遍的に測定対象とされる検査項目である。これら脂質 4 項目について、わが国の試薬メーカーを対象とした標

準化を CDC とそのネットワークである Cholesterol Reference Method Laboratory Network(CRMLN)が求める評価基準で実施した。基準分析法による目標値と比較したときに、わが国の試薬メーカー自体の測定値の正確性がどのような状況を示しているのかという点に目標を置き、正確性の分布状況を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

本研究班の3年目(最終年度)に当たる平成27年度内に行った研究方法は以下の通りである。

【試薬メーカーに適用したCDC/CRMLNの脂質標準化プログラム】

総コレステロール: Total Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-Revised-October 2004

HDL コレステロール: HDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-November 2002

LDLコレステロール: LDL Cholesterol Certification Protocol for Manufacturers-June 2006

トリグリセライド: トリグリセライド専用の標準化プログラムは未整備なので、総コレステロールの標準化プログラムを準用した。

【標準化の実施条件】

総コレステロール: 正確度の判定基準は、総コレステロールの基準分析法(Abell-Kendall 法)による目標値の $\pm 3\%$ 以内。標準化に使用された検体数は、44検体。標準化の実施期間は、2015年03月24日~2015年04月14日。標準化に参加した試薬メーカー数は、計8社(セロテック、デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA、東ソー)。8社の総分析システム数は、15システム(1システムとは、試薬+キャリブレーター+分析装置の組み合わせを云う)。(1)

HDL コレステロール: 正確度の判定基準は、HDLコレステロールの基準分析法(デキストラン硫酸 Mg 法、DCM)による目標値の $\pm 5\%$ 以内。標準化に使用された検体数は、50検体。標準化の実施期間は、2015年04月22日~2015年05月27日。参加試薬メーカー数は、計8社(セロテック、デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA、東ソー)。参加した8社の総分析システム数は、17システム。(2)

LDL コレステロール: 正確度の判定基準は、LDLコレステロールの基準分析法(Beta-Quantification 法、BQ 法)による目標値の $\pm 4\%$ 以内。標準化に使用された検体数は、54検体で95%は健常者であった。標準化の実施期間は、2015年11月17日~2015年12月16日。参加試薬メーカー数は、計7社(デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA、東ソー)。参加した7社の総分析システム数は、17システム。(3)

トリグリセライド: 正確度の判定基準は、トリグリセライドの基準分析法(GC-IDMS 法、質量分析計法)による目標値の $\pm 5\%$ 以内に設定。標準化に使用された検体数は41検体で、総コレステロール用の検体を用いた。標準化の実施期間は、総コレステロールと同じ2015年03月24日~2015年04月14日。参加試薬メーカー数は、計7社(セロテック、デンカ生研、積水化学、協和メデックス、和光純薬、シスメックス、UMA)。参加した7社の総分析システム数は、11システム。(4)

C. 研究結果、及び、D. 考察

【標準化の結果、及び、考察】

総コレステロール: 試薬メーカー8社の15分析システムで使用された測定値の総数は、計660個。判定基準を満たしたのは総数660個中の647個で、その比率は98.0%。判定基準を逸脱したのは総数660個中の13個で、その比率は2.0%。分析システ

ム別にみた場合の標準化達成率は 15 分析システム中の 15 分析システムで、100%の達成率を示した。総コレステロールの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー8社の15分析システムの分布状況を図1に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\%Bias \text{ vs. AK RMP})=0.002x(\text{TC by AK RMP})-0.167$ ($r \text{ square}=0.004$)であった。この回帰式から、総コレステロールの診断基準である220 mg/dLの濃度における正確度は0.17%であった。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによる総コレステロールの正確度は極めて高いと判断された。(1)

HDL コレステロール: 試薬メーカー8社の17分析システムで使用された測定値の総数は、計850個。判定基準を満たしたのは総数850個中の773個で、その比率は90.9%。判定基準を逸脱したのは総数850個中の77個で、その比率は9.1%。分析システム別にみた場合の標準化達成率は17分析システム中の15分析システムで、88.2%の達成率を示した。HDL コレステロールの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー8社の17分析システムの分布状況を図2に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\%Bias \text{ vs. DCM})=-0.033x(\text{HDL-C by CRMLN DCM})+0.489$ ($r \text{ square}=0.022$)であった。この回帰式から、HDL コレステロールの診断基準とされる40 mg/dL の濃度における正確度は-0.85%を示した。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによる HDL コレステロールの正確度は高いと判断された。(2)

LDL コレステロール: 試薬メーカー7社の17分析システムで使用された測定値の総数は、計918個。判定基準を満たしたのは総数918個中の650個で、その比率は70.8%。判定基準を逸脱したのは総数918個中の268個で、その比率は29.2%。分析システム別にみた場合の標準化達成率は17分析システム中の17分析システムで、100%の達成率を示した。LDL コレステロールの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー7社の17分析システムの分布状況を図3に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\%Bias \text{ vs. BQ RMP})=0.024x(\text{LDL-C by BQ$

RMP)-2.738($r \text{ square}=0.043$)であった。この回帰式から、LDL コレステロールの診断基準である140 mg/dL の濃度における正確度は0.65%を示した。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによる LDL コレステロールの正確度はほぼ満足できる水準にあると判断された。ただし、今回の検体では病的検体は含まれていない。(3)

トリグリセライド: わが国でのトリグリセライドは、Total glycerides から Free glycerol を差し引いた実質のトリグリセライド(Net TG)で表現されている。これに対し、欧米諸国では Free glycerol を含めた Total glycerides での表示が一般的である。今後、わが国においてトリグリセライドの表示方式を議論する必要性があるのではないだろうか? 試薬メーカー7社の11分析システムで使用された測定値の総数は、計451個。判定基準を満たしたのは総数451個中の379個で、その比率は84.0%。判定基準を逸脱したのは総数451個中の72個で、その比率は16.0%。分析システム別にみた場合の標準化達成率は11分析システム中の11分析システムで、100%の達成率を示した。トリグリセライドの正確度を%Bias で示した場合の試薬メーカー7社の11分析システムの分布状況を図4に示した。分布状況の回帰式は、 $y(\%Bias \text{ vs. GC-IDMS})=0.029x(\text{Net TG by GC-IDMS})-4.755$ ($r \text{ square}=0.251$)であった。この回帰式から、トリグリセライドの診断基準とされる150 mg/dL の濃度における正確度は-0.40%を示した。標準化の結果、わが国の試薬メーカーによるトリグリセライドの正確度は高いと判断された。しかしながら、その分布状況は高値でやや高く、低値でやや低くなる傾向が認められた。以上の特徴的な分布状況を示すことから、トリグリセライドの標準化では更に試薬に改善の余地があると考えられる。(4)

E. 結論

わが国の試薬メーカーを対象とした脂質4項目(総コレステロール、HDL コレステロール、LDL

コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)の標準化を CDC/CRMLN 基準で実施した。その結果、標準化達成率は総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライドの 3 項目で共に 100%、HDL コレステロールで 88.2%と高い水準を示した。しかしながら、トリグリセライドでは正確度に歪みが認められることから、今後、更に試薬に改善の余地がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nakamura M, Iso H, Kitamura A, 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 2015;445:127-132.

(2) Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, et al. HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. Clinica Chimica Acta 2015;439:185-190.

(3) Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, et al. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. Clinica Chimica Acta 2014;431:288-293.

(4) Nakamura M, Iso H, Kitamura A, 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, 2016

in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

本研究報告書で使用された語彙

TC: Total Cholesterol

AK RMP: Abell-Kendall Reference Measurement Procedure

HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol

DCM: Designated Comparison Method

CRMLN: Cholesterol Reference Method Laboratory Network

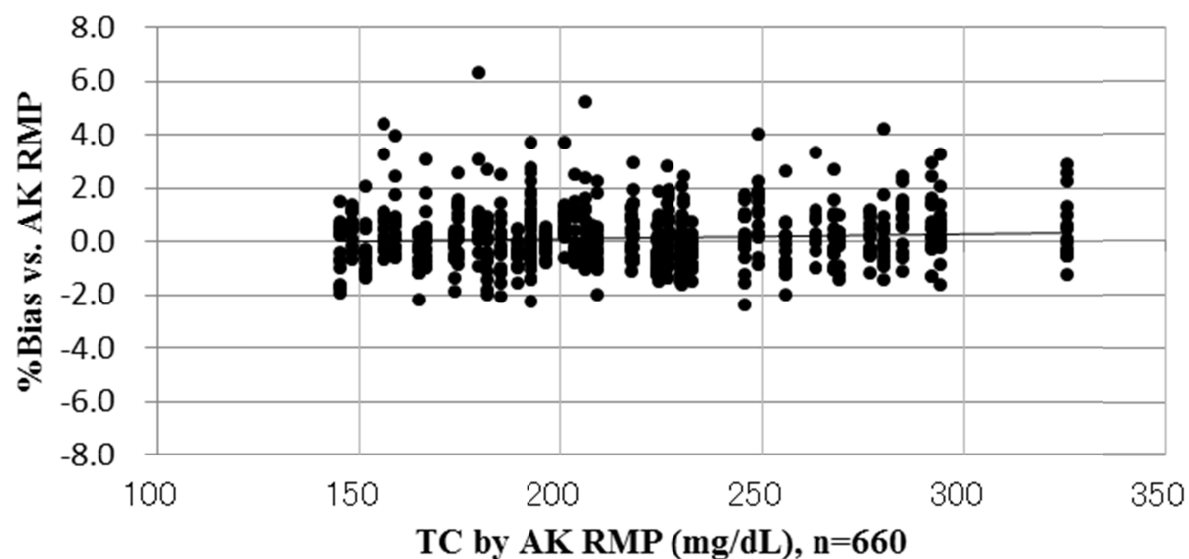
LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol

BQ RMP: Beta Quantification Reference Measurement Procedure

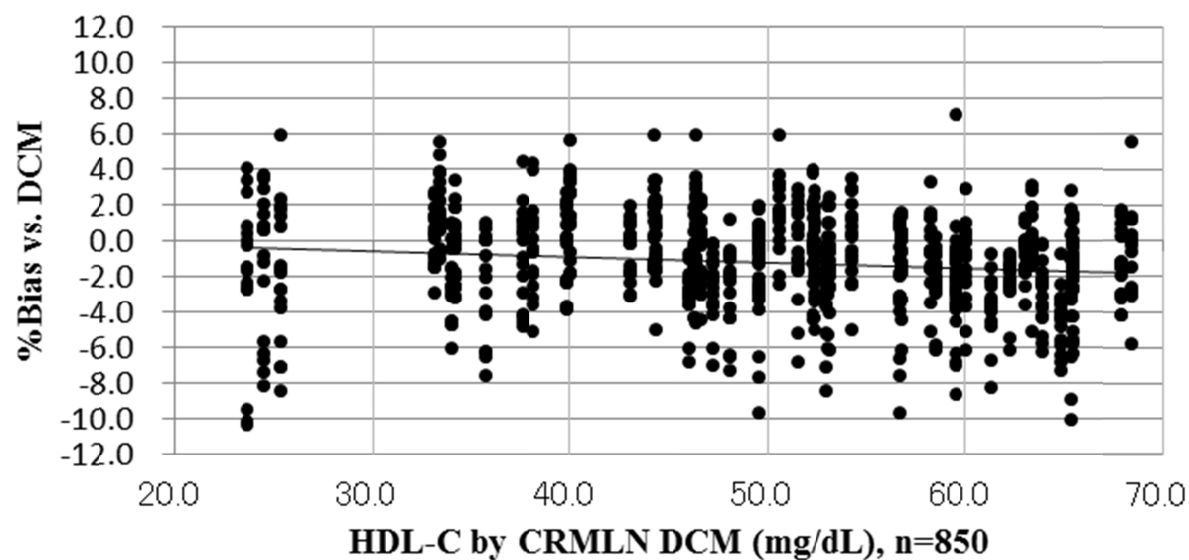
TG: Triglycerides

GC-IDMS: Gas Chromatography-Isotope Dilution Mass Spectrometry

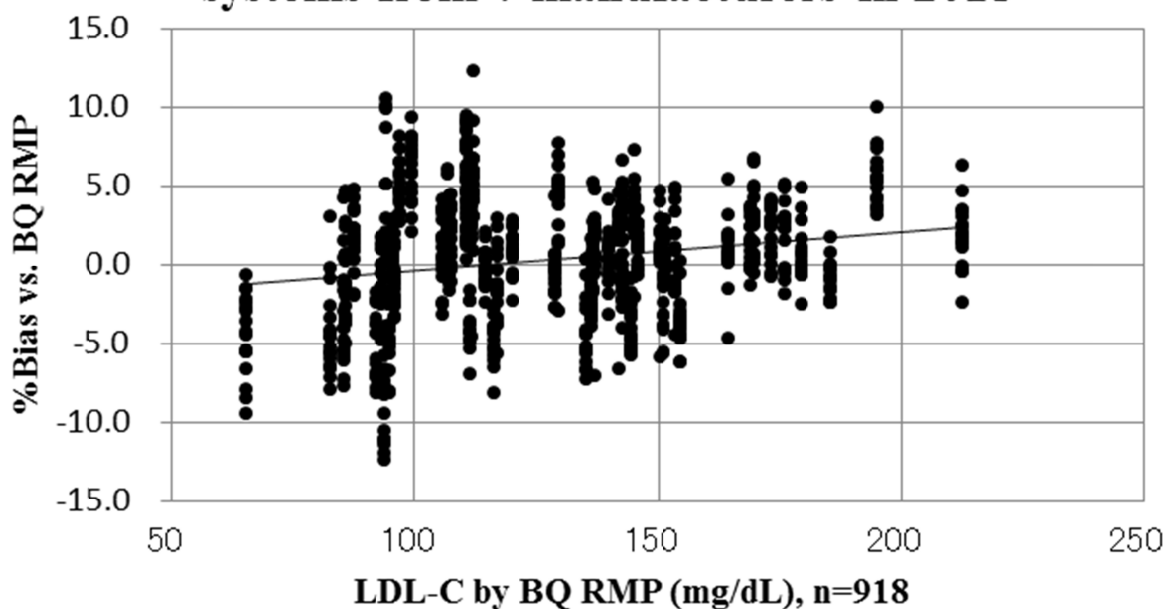
☒1 **%Bias plots of TC for 15 analytical systems from 8 manufacturers in 2015**



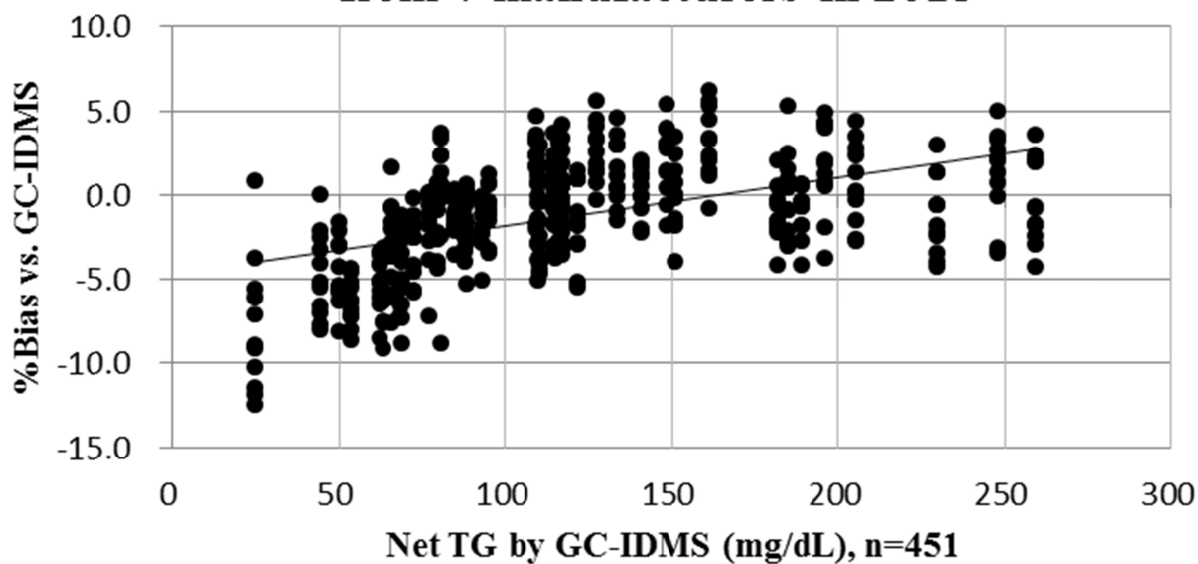
☒2 **%Bias plots of HDL-C for 17 analytical systems from 8 manufacturers in 2015**



☒3 %Bias plots of LDL-C for 17 analytical systems from 7 manufacturers in 2015



☒4 %Bias plots of net TG for 11 analytical systems from 7 manufacturers in 2015



研究成果の刊行に関する一覧表

【寺本 民生】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Mohamed Mahdi A Ishahni, et al.	Genotyping of <i>Acinetobacter baumannii</i> strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation sequencing	Journal of Infection and Chemotherapy	21	512-515	2015
Gosho M, et al.	Pitavastatin therapy in poly-medicated 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

【岡村智教】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuwabara K, Okamura T, et al.	The relationship between non-HDL-C and LDL-C in the general population: the KOBE Study and Tsuruoka Metabolic Cohort Study.	J Atheroscler Thromb	in press	in press	2016

学会発表

発表者氏名	発表タイトル名	学会名	開催場所	発表年
杉山大典、岡村智教、竹上未紗、渡邊至、小久保喜弘、東山綾、中尾葉子、桑原和代、宮本恵宏	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：吹田研究	第47回日本動脈硬化学会	仙台	2015

【宮本恵宏】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	2015
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
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
Sugiyama D, et	Risk of Hypercholesterolem	J Atheroscler	22(1)	95-107.	2015

al.	ia in Patients with Cardiovascular Disease and the Population Attributable Fraction in a 24-year Japanese Cohort Study.	Thromb.			
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
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.	499-508.	499-508	2015

【藤吉 朗】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zaid M, Fujiyoshi A et al.	High-density Lipoprotein Particle Concentration and Subclinical Atherosclerosis of the Carotid Arteries in Japanese Men.	Atherosclerosis	239	444-450.	2015

【三井田孝】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三井田孝	LDL-C測定法の現状と将来の課題.	倉林正彦	高LDL-C血症 低HDL-C血症(最新医学別冊 診断と治療のA BC 101)	最新医学社	大坂	2015	119-125

三井田孝	総コレステロール (TC)・LDL-コレステロール (LDL-C).	野村文夫、村上正巳、和田隆志、末岡榮三郎	日常診療のための検査値のみかた	中外医学社	東京	2015	193-195
三井田孝	HDL-コレステロール (HDL-C).	野村文夫、村上正巳、和田隆志、末岡榮三郎	日常診療のための検査値のみかた	中外医学社	東京	2015	198-199

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Ashihara E, et al.	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

【西村邦宏】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibata T, et al.	Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism.	Circulation.	132(4)	241-50	2015
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
Tateishi E, et al.	Prognostic impact of blood pressure response plus gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy.	Heart.	101(10)	774-80	2015

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
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
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	2015
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
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
Turin TC, et al.	Hypertension and lifetime risk of stroke.	Journal of hypertension.	34(1)	116-22	2016
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

【山下静也】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamashita S, Masuda D, Matsuyama A.	Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and management (Springer Science and Business Media) Editor: Abhimanyu Garg,	Chapter28. Cholesterol absorption inhibitor - ezetimibe: Risk-benefits and role in treating dyslipidemias		in press, 2015	

Yamashita S, Matsuzawa Y.	Low HDL and high HDL syndromes	Encyclopedia of Endocrine Diseases (Editor-in-Chief: Luciano Martini) (Elsevier) revision		in press 2015	
Harada M, et al.	Temporal expression of growth factors triggered by epiregulin regulates inflammation development.	J Immunol.	1;194 (3)	1039-1046.	2015

【中村雅一】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Nakamura M, et al.	Comparison between the triglycerides standardization of routine methods used in Japan and the chromotropic acid reference measurement procedure used by the CDC Lipid Standardization Programme	Annals of Clinical Biochemistry			2016, in press