

推定小型高密度 LDL コレステロールの有用性に関する研究

研究分担者：田原康玄（静岡社会健康医学大学院大学）

研究要旨

小型高密度LDLコレステロール（sdLDL-C）はLDL-Cよりも臓器障害能が高いが、健診においてsdLDL-Cを評価する意義については十分に定まっていない。近年、sdLDL-Cの測定が容易になり、またLDL-Cと中性脂肪からsdLDL-Cを推定する方法も提案された。地域住民を対象とした検討から、推定sdLDL-Cの妥当性やsdLDL-Cを評価する意義について検討した。その結果、推定sdLDL-Cは実測したsdLDL-Cと高い相関を示したものの、脈波伝播速度との横断面での関連は、実測sdLDL-Cの方がやや優位であった。冠動脈疾患の発症に対して、推定sdLDL-CはLDL-Cとは独立して関連していたことを勘案すると、追加コストをかけずに評価可能な推定sdLDL-Cは、健診において新たなリスクマーカーとなる可能性を支持する。ただし、実測したsdLDL-Cの方がリスクマーカーとして優れる可能性があり、この点についてはさらなる検討を要する。

研究協力者

佐藤清香 静岡社会健康医学大学院大学・講師

推定 sdLDL-C =
LDL-C-推定 1b LDL-C

A. 研究目的

LDL コレステロール（LDL-C）は、冠動脈疾患や脳卒中の発症リスクを高める。なかでも小型高密度 LDL-C（sdLDL-C）は、粒子径が小さく比重が重いため肝臓に取り込まれにくく、かつ血管内皮下に沈着しやすい性質も相俟って、臓器障害能が高いことが知られている。超悪玉コレステロールとも称される sdLDL-C は、従来、核磁気共鳴（NMR）法でのみ測定可能であった。リポタンパク質の粒子径と密度を測定することで LDL-C と sdLDL-C を区別する NMR 法は、特殊な機器を必要とするため容易に測定できず、ましてや健診に導入することは難しかった。しかし近年になって、一般の臨床検査ラボで sdLDL-C を測定するキットが開発されたことで、臨床現場への導入も容易になった。また、LDL-C と中性脂肪（TG）から sdLDL-C を推算する数式（Sampson 式）（Sampson M, et al. Clin Chem. 2021; 67:987-997）も提案されたことで、健診に sdLDL-C を取り入れる機運が高まりつつある。

Sampson 式

推定 1bLDL-C =

$$1.43 \times \text{LDL-C} - 0.14 \times (\text{LDL-C} \times \ln \text{TG}) - 8.99$$

しかし、これまでは sdLDL-C を測定することが困難であったことから、LDL-C に加えて sdLDL-C を測定することや、LDL-C に代えて sdLDL-C を測定することの意義について検討した疫学的知見は少ない。また、欧米人に比して脂質レベルが低い日本人に、海外で開発された推定式を外挿する妥当性についても不確かである。

そこで本研究では、滋賀県長浜市民を対象とした“ながはまコホート”のデータを活用し、sdLDL-C と動脈硬化との関連を検討した。また、実測した sdLDL-C を比較対象として、推定 sdLDL-C の妥当性についても検討した。

B. 研究方法

ながはまコホートの第1期調査（2008～2010年）に参加した9,764名のうち、ペースメーカー植込み例（12名）、維持透析例（5名）、妊婦（42名）、血液サンプルの不足でsdLDL-Cを測定できなかった31名、上腕下肢間脈波伝播速度（baPWV）の測定ができなかった34名、baPWVの左右差が大きかった41名を除いた9,558名を解析対象とした。

sdLDL-C は、調査時に採血した末梢血を用

いて測定した (sdLDL-EX. Denka, 東京)。同じ採血を用いて LDL-C も測定した (LDL-EX (N). Denka, 東京)。LDL-C から sdLDL-C を減算することで large buoyant LDL-C (1bLDL-C) を算出した。動脈硬化の指標として、baPWV を測定した (VaSera-1500. フクダ電子. 東京)。その他の臨床情報については、調査時の値を用いた。

(倫理面への配慮)

ながはまコホートは、京都大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している (G0278)。コホートへの参加者には、事前に研究の主旨を説明し、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

対象者の臨床的特徴を表 1 に示した。このうち、採血時に 4 時間以上絶食状態にあり、脂質低下薬を服用していない 7,704 名について、開発群と検証群に無作為に 7:3 の比率で振り分けた。

表 1. 対象者の臨床的特徴

年齢, 歳	53.6 ± 13.3
男性, %	32.7
喫煙, %	14.4
空腹時間, <4/<12/≥12 時間, %	8.3/45.9/45.8
BMI, kg/m ²	22.3 ± 3.3
SBP, mmHg	123 ± 18
DBP, mmHg	76 ± 11
降圧薬, %	16.9
HbA1c, %	5.5 ± 0.5
血糖降下薬, %	2.8
中性脂肪, mg/dL	98 ± 63
HDL-C, mg/dL	65 ± 17
LDL-C, mg/dL	124 ± 33
実測sdLDL-C, mg/dL	36 ± 17
実測1bLDL-C, mg/dL	88 ± 23
脂質低下薬, %	12.0
クレアチニン, mg/dL	0.7 ± 0.2
eGFR, mL/min/1.73 m ²	79.4 ± 15.7
baPWV, cm/sec	1,262 ± 218

開発群において、Sampson 式の日本人係数

を計算した。具体的には、Sampson らの報告に従い、1bLDL-C を LDL-C および対数変換 TG と LDL-C の交互作用項に回帰し、以下の日本人係数を得た。

推定 1bLDL-C =

$$1.21 \times \text{LDL-C} - 0.12 \times (\text{LDL-C} \times \ln \text{TG}) + 2.43$$

この式で推定した 1bLDL-C と実測値の相関係数は、開発群で 0.842 であった。検証群に適用した場合、相関係数は 0.838 であった。次いで LDL-C から推定 1bLDL-C を減算することで推定 sdLDL-C を算出した。

推定 sdLDL-C = LDL-C - 推定 1bLDL-C

全対象者における推定 sdLDL-C の平均値は 31.3 [23.6–41.1] mg/dL であり、実測値との相関係数は 0.876 であった (図 1)。これは Sampson 式による推定値と実測値の相関係数 0.854 よりもわずかに高値であった。

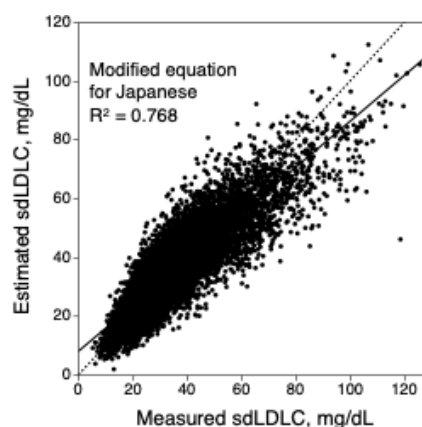


図 1. sdLDL-C 実測値と推定値の相関

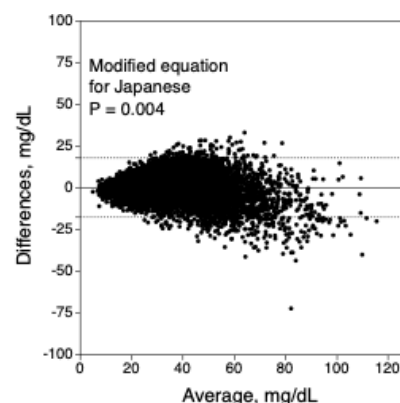


図 2. sdLDL-C 実測値と推定値の Bland-Altman プロット

Bland-Altmanプロット（図2）は、推定値と実測値の間に良好な一致が見られることを示しているが、実測値が高い場合、推定値では僅かに過小評価する傾向が認められた。

実測 sdLDL-C と推定 sdLDL-C の相関係数は、脂質低下薬服用者に限定した解析（相関係数=0.880）や4時間以上絶食していない被験者を除外した解析（相関係数=0.878）でも同定度であった。

sdLDL-C の推定値と実測値の差（推定 sdLDL-C-実測 sdLDL-C）には、総コレステロール（相関係数 = -0.029, P = 0.005）と lnTG（相関係数 = 0.047, P < 0.001）が関連した。しかし、相関係数が極めて小さいことから、sdLDL-C の推定において LDL-C および TG の影響は無視できるといえる。

baPWV に対する多変量線形回帰分析の結果を表2に示した。LDL-C と baPWV には優位な関連は認められなかったが、実測 sdLDL-C は baPWV と有意に関連した。推定 sdLDL-C（日本人係数）と baPWV との関連性は実測値より弱かった。回帰モデルに対数変換 TG を追加で投入した場合、実測 sdLDL-C と baPWV の関連性は有意なまま維持されたが（ $\beta = 0.021$, P = 0.012）、推定 sdLDL-C の関連は有意ではなくなり、回帰係数も負の値に変化した（ $\beta = -0.021$, P = 0.090）。これは TG と推定 sdLDL-C の多重共線性に起因すると考えられた（VIF: 推定 sdLDL-C = 2.40、lnTG = 2.78）。

表2. baPWV に対する線形回帰分析

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	P	β	P	β	P
年齢	0.470	<0.001	0.466	<0.001	0.468	<0.001
男性	-0.002	0.790	-0.004	0.621	-0.001	0.890
BMI	-0.029	<0.001	-0.036	<0.001	-0.033	<0.001
現喫煙	-0.009	0.205	-0.010	0.163	-0.009	0.174
SBP	0.439	<0.001	0.434	<0.001	0.437	<0.001
HbA1c	0.070	<0.001	0.068	<0.001	0.070	<0.001
eGFR	0.026	0.001	0.025	0.001	0.026	<0.001
HDL-C	-0.037	<0.001	-0.031	<0.001	-0.033	<0.001
LDL-C	-0.003	0.627				
実測 sdLDL						
L			0.034	<0.001		

推定 sdLDL

L

0.014 0.057

D. 考察

地域住民を対象とした横断解析において、実測 sdLDL-C は baPWV と有意に関連したのに対し、推定 sdLDL-C と baPWV との関連は弱かった。LDL-C が baPWV と関連しなかったことは、sdLDL-C を評価する必要性を裏付けるものの、推定 sdLDL-C では精度に限界がある可能性を示唆している。

国民健康保険または後期高齢者医療制度に加入している静岡県民の医療・介護レセプト、特定健診データ（SKDB）を用いた我々の検討では、365,083 人（平均 62.8 歳）を対象とした解析において、日本人係数で推定した sdLDL-C は冠動脈疾患の発症と有意に関連していた（図3）。このとき、第5五分位のハザード比 [2.65（95%信頼区間（2.15-3.28））] は、Sampson らのオリジナルの式を当てはめた場合 [2.30（95%信頼区間（1.85-2.85））] よりもやや大きかったことから、リスク評価には日本人係数を用いる方が適切かもしれない。SKDB では sdLDL-C を実測していないため、推定値と実測値とで予後予測能を比較することはできないが、横断解析において baPWV との関連は実測値が優位であったことを勘案すると、冠動脈疾患との関連においても、実測値に優位性がある可能性は否定できない。

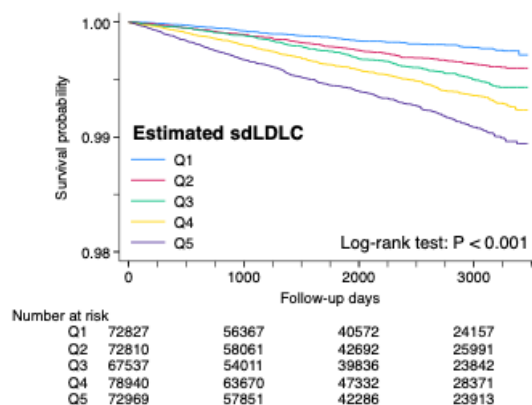


図3. 推定 sdLDL-C と冠動脈疾患の発症との関連

横断解析において、LDL-C は baPWV と関連しなかったが、SKDB を用いた縦断解析では、LDL-C は冠動脈疾患の発症と有意に関連した [ハザード比=2.82（95%信頼区間（2.33-3.41））]。ただし、推定 sdLDL-C と冠動脈疾

患との関連は LDL-C とは独立であったことから（図 4）、特定健診において、LDL-C が受診勧奨レベル（140 mg/dL）を超えない対象者の中から、リスク度が高い部分集団を特定する上で、sdLDL-C は有用かもしれない。

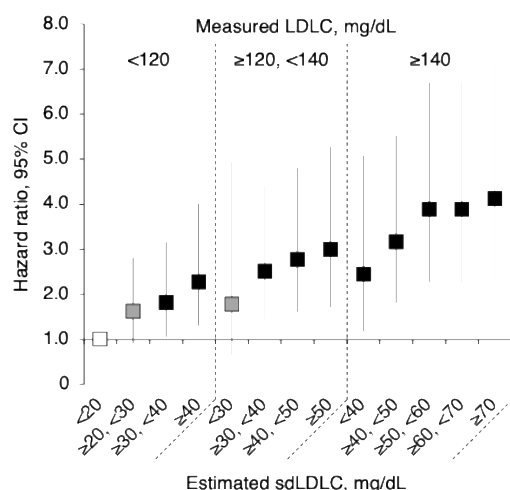


図 4. LDL-C レベル別の推定 sdLDL-C と冠動脈疾患の発症との関連

第 62 回日本循環器病予防学会学術集会.
2026 年 6 月（吹田）（予定）.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

E. 結論

追加検査やコストを必要とせず、LDL-C と TG から計算できる推定 sdLDL-C は、特定健診においてリスク度の高い部分集団を特定する上で有用な指標である。リスク評価において、推定 sdLDL-C よりも実測 sdLDL-Cの方が優れた指標である可能性について更なる検討を要する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表（書籍を含む）

Tabara Y, Shoji-Asahina A, Sato Y, Kawaguchi T, Nakayama T, Matsuda F. Prognostic Significance of the Estimated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Predicting the Incidence of Coronary Artery Disease: The Nagahama Study and Shizuoka Kokuho Database Study. J Atheroscler Thromb. 2026. doi: 10.5551/jat.65926.

2. 学会発表

田原康玄・朝比奈彩・佐藤洋子・川口喬久・中山健夫・松田文彦. 推定小型高密度 LDL コレステロールと冠動脈イベントとの関連.