

平成28年2月2日	構成員提出 資料1
第3回特定健康診査・特定保健指導の在り方に関する検討会	

平成25～27年度厚生労働科学研究  
non-HDL等血中脂質評価指針および脂質異常症標準化  
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)

研究分担者(疫学担当) 岡村 智教

(慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)

# 基本項目各論1:脂質異常症(再掲)

## ◆基本的な項目(各国共通)

総コレステロール、HDLコレステロール

## ◆メタボリックシンドロームの構成要素

HDLコレステロール

トリグリセライド(実際は随時採血で行われている保険者はないか?)

## ◆日本のみで使用

LDLコレステロール

→欧米でも治療の際には最も重要な指標となるがスクリーニングには用いていない。

→国際的にはフリードワルド式で計算して求める

(総コレステロールからHDLコレステロールおよびトリグリセライドの5分の1を引く。ただし空腹かつトリグリセライド 400mg/dl未満でしか計算式を使えない)。

→直接測定法があるがほぼ日本でしか使われていない。またその測定精度について疑義が出されている。

# LDL直接測定法の問題点

1. 特定健診で、LDL-C(直接法)が広く用いられてきた。特に第1期の標準プログラムでは、判定値の検査方法に直接法しか例示がなかったため、直接法を使わなければならないという誤解があった(第2期の標準プログラム改定版ではFriedewald式(F式)も追記された)。直接法の測定キットは複数あるが、特定健診開始以降、それぞれの正確性に疑問を投げかける論文が発表された(後述)。
2. 大規模な住民健診において国際的に広く測定されている総コレステロール(TC)の値が消失した。

**グローバルな情報発信には問題が起こりうる。**

# Non-HDLコレステロール

- ◆各国ではスクリーニングとして総コレステロールが使われているが、日本人はHDLコレステロールが高いので総コレステロールだけでは過剰スクリーニングの危険性がある。
- ◆Non-HDLコレステロールは、総コレステロールからHDLコレステロールを減じた簡便な指標であり、両方とも空腹時でも食後でも大きな値の差は出ない。
- ◆HDLコレステロールの測定も直接法で行われているが、こちらのほうは国際的にも国内の検討でも精度に疑義が出されていない。

# 日米の脂質の直接比較: ERA-JUMP研究

2002年～2006年に調査。日本人は滋賀県草津市、米国白人はピッツバーグ近郊の住民。40～49歳の男性のデータ。

危険因子	日本人	米国白人	有意差 (vs. 日本人)
	N= 281	N= 306	
年齢(歳)	45	45	NS
LDLコレステロール(mg/dl)	134	135	NS
HDLコレステロール(mg/dl)	53.3	47.5	*
トリグリセライド(mg/dl)	152	151	NS
高脂血症治療中(%)	3	12	*
Non HDLコレステロール(mg/dl) §	80.7	87.5	

\* 有意差あり

§ 参考(論文には記載なし)

# 文献レビュー

1990年以降の内外の前向きコホート研究、コホート内症例・対照研究（Nested case-control研究）、無作為化比較対照試験について、Non-HDLとLDLと脳・心血管疾患等との関連をみた研究の文献レビューを実施した。

平成25年度に1085件、平成26年度に312件の文献をレビューした。その結果、健診対象者である一般集団における検討結果は35件あった。研究が行われた地域の内訳は、日本4件、東アジア 1件、欧米30件であった。

Non-HDLの予測能がLDLより優れるという論文が21件（日本人集団の論文は1件）、両者の予測能に差はないという論文が14件（日本人集団の論文は3件）あり、LDLCの予測能がNon-HDLCより優れるという文献はなかった。

# アブストラクトテーブル

## ○脂質: non HDLコレステロール

論文	対象	エンドポイント	結果
Tanaka F, et al. 2013	岩手県北部の地域住民男性 7,931人(男性7,931人)	急性心筋梗塞の発症(突然死を含む)	男性においてLDL-C, non-HDL-Cは、急性心筋梗塞/突然死の発症と関連し、1SD当たりのハザード比は同じであった。また、LDL-C<120mg/dlにおいても、non-HDL-Cは急性心筋梗塞/突然死の発症と関連する。
Okamura T, et al. 2009	大阪府吹田市から無作為抽出された地域住民 4,698人(男性2,169人、女性4,698人)	心筋梗塞と脳梗塞の発症	日本人都市住民で、non-HDL-C, LDL-Cのいずれも心筋梗塞の発症リスクを上昇させるが、脳梗塞のリスクは上昇させない。また両者の心筋梗塞発症予測能はほぼ同等であった。
Mizuno K, et al. 2012	循環器疾患を有さない軽～中等度脂質異常患者(無作為抽出化試験MEGAスタディ参加者の一部) 7,832人(男性2,476人、女性5,356人)	Primary: 斑動脈疾患の発症 Secondary: 脳卒中発症、全循環器疾患発症	軽度脂質異常を有する循環器疾患既往のない患者(日本人)において、non-HDL-CとLDL-Cともに冠動脈疾患、脳卒中、全循環器疾患発症のリスクと概ね関連しており、その関連の強さは1SD上昇当たりで比較するとほぼ同じであった。
Sasaki J, et al. 2012	JELISの対象患者(TC250mg/dl以上)のうち偽薬に割り付けられた冠動脈疾患の既往のない者 5,806人	冠動脈疾患の発症	冠動脈疾患を有さない日本人高コレステロール血症患者(TC250mg/dl以上)において、ベースライン時のnon-HDL-C, LDL-Cともに冠動脈疾患の発症リスクと有意な正の関連があった。しかし関連の強さはnon-HDL-Cの方がLDL-Cよりも強かった。

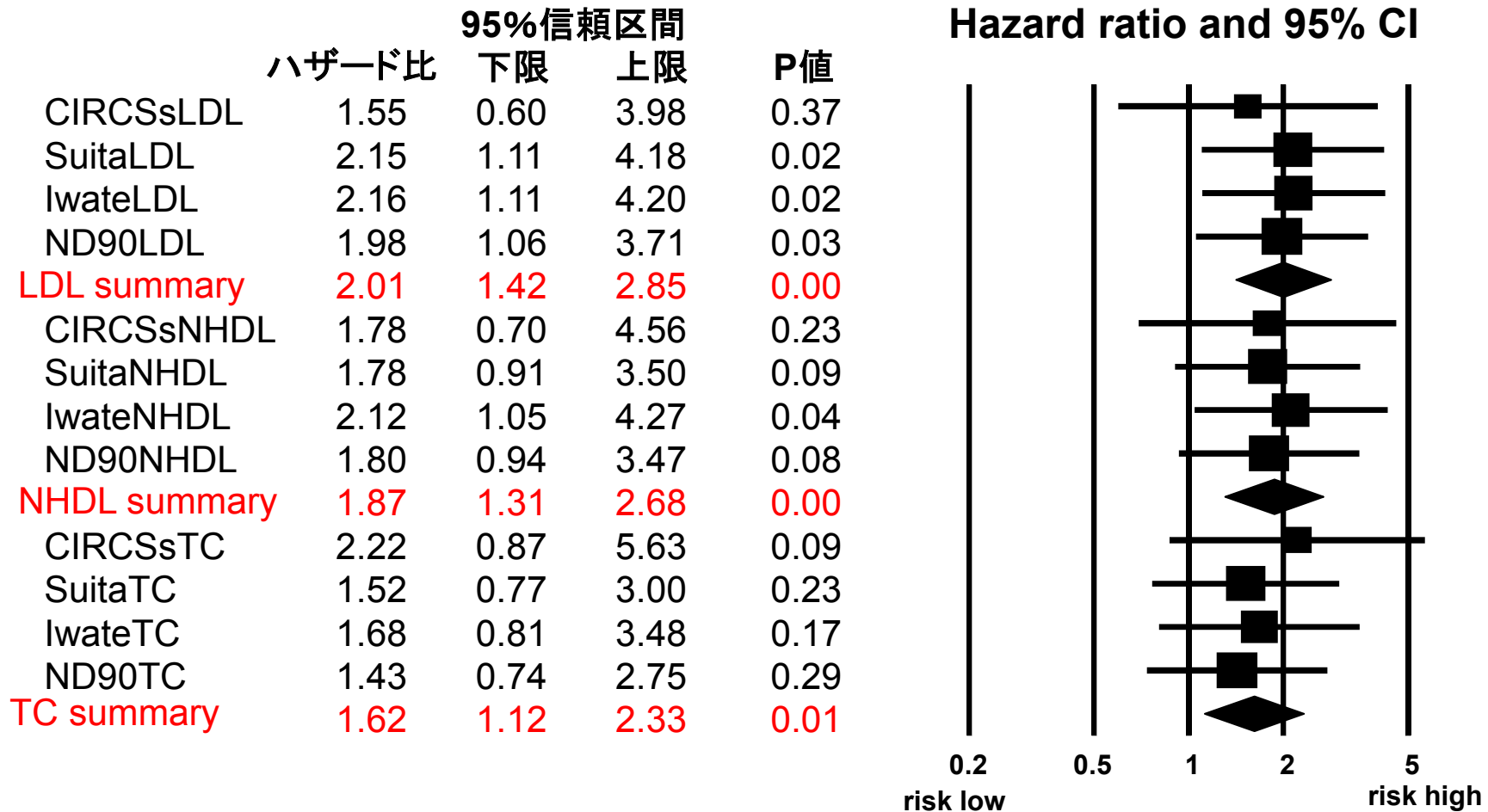
# コホートデータ解析①

## Non-HDLとLDLの心筋梗塞発症予測能の比較

日本の4つのコホート(吹田研究、CIRCS研究、岩手県北コホート研究、NIPPONDATA90)のメタアナリシスで、Non-HDLとLDLの心筋梗塞の予測能を比較するメタアナリシスを行った。個々のコホートから得られた多変量調整ハザード比をDerSimonian-Liand法で統合した。異質性の検討はCochrane Q検定及び $I^2$ 値にて行い、Cochrane Q検定の結果が $p < 0.05$ もしくは $I^2$ 値が40%を超える場合、異質性を無視できないと考えた。



# LDL, Non-HDL, 総コレステロールがJAS基準以上の 場合の心筋梗塞リスク(男性)



JAS(日本動脈硬化学会)のスクリーニング基準を閾値とした解析では、LDLとNon-HDLCの心筋梗塞に対する予測能は同程度と考えられた(基準値 LDL  $\geq 140$  mg/dl, Non-HDL  $\geq 170$  mg/dl, 総コレステロール  $\geq 220$  mg/dl)。

## コホートデータ解析②

### Non-HDLCのカットオフ値の検討

- ◆動脈硬化学会のNon-HDLの管理目標値(LDL+30mg/dl)は治療でLDLがコントロールされている人の値であり、トリグリセライドが高い人の目標値である。
- ◆現状では一般集団のNon-HDLのスクリーニングのカットオフ値には基準がない。複数の一般集団でLDL値との比較を行うとその差は30mg/dlより小さいと推定された。
- ◆適切なカットオフ値については、さらに吹田研究の冠動脈疾患発症リスクから赤池情報量基準(AIC)、Bayes情報量基準(BIC)を用いて検証した。

# LDLと比較した場合のNon-HDL-Cの冠動脈疾患発症予測のカットオフ値の検討

モデル	ハザード比	95%信頼区間		p値	モデル評価	
		lower	upper		AIC	BIC
NHDL-C $\geq$ 160mg/dL	1.17	0.81	1.69	0.40	1880.35	1936.58
NHDL-C $\geq$ 165mg/dL	1.25	0.87	1.80	0.23	1879.61	1935.84
NHDL-C $\geq$ 170mg/dL	1.17	0.81	1.69	0.41	1880.38	1936.62
NHDL-C $\geq$ 175mg/dL	1.22	0.84	1.78	0.29	1879.97	1936.21
NHDL-C $\geq$ 180mg/dL	1.42	0.97	2.08	0.07	1877.89	1934.13
NHDL-C $\geq$ 185mg/dL	1.60	1.09	2.35	0.02	1875.67	1931.90
<b>NHDL-C <math>\geq</math>190mg/dL</b>	<b>1.77</b>	<b>1.20</b>	<b>2.63</b>	<b>0.00</b>	<b>1873.46</b>	<b>1929.70</b>
NHDL-C $\geq$ 195mg/dL	1.63	1.08	2.47	0.02	1876.10	1932.34
LDL-C $\geq$ 140mg/dL	1.36	0.95	1.95	0.10	1878.29	1934.53
LDL-C $\geq$ 145mg/dL	1.40	0.98	2.02	0.07	1877.75	1933.99
LDL-C $\geq$ 150mg/dL	1.45	1.00	2.09	0.05	1877.28	1933.52
LDL-C $\geq$ 155mg/dL	1.44	0.99	2.11	0.06	1877.66	1933.89
<b>LDL-C <math>\geq</math>160mg/dL</b>	<b>1.53</b>	<b>1.03</b>	<b>2.27</b>	<b>0.04</b>	<b>1876.86</b>	<b>1933.09</b>
LDL-C $\geq$ 165mg/dL	1.50	0.99	2.28	0.06	1877.69	1933.93
<b>LDL-C <math>\geq</math>170mg/dL</b>	<b>1.57</b>	<b>1.01</b>	<b>2.45</b>	<b>0.05</b>	<b>1877.36</b>	<b>1933.60</b>
LDL-C $\geq$ 175mg/dL	1.51	0.93	2.43	0.09	1878.45	1934.69

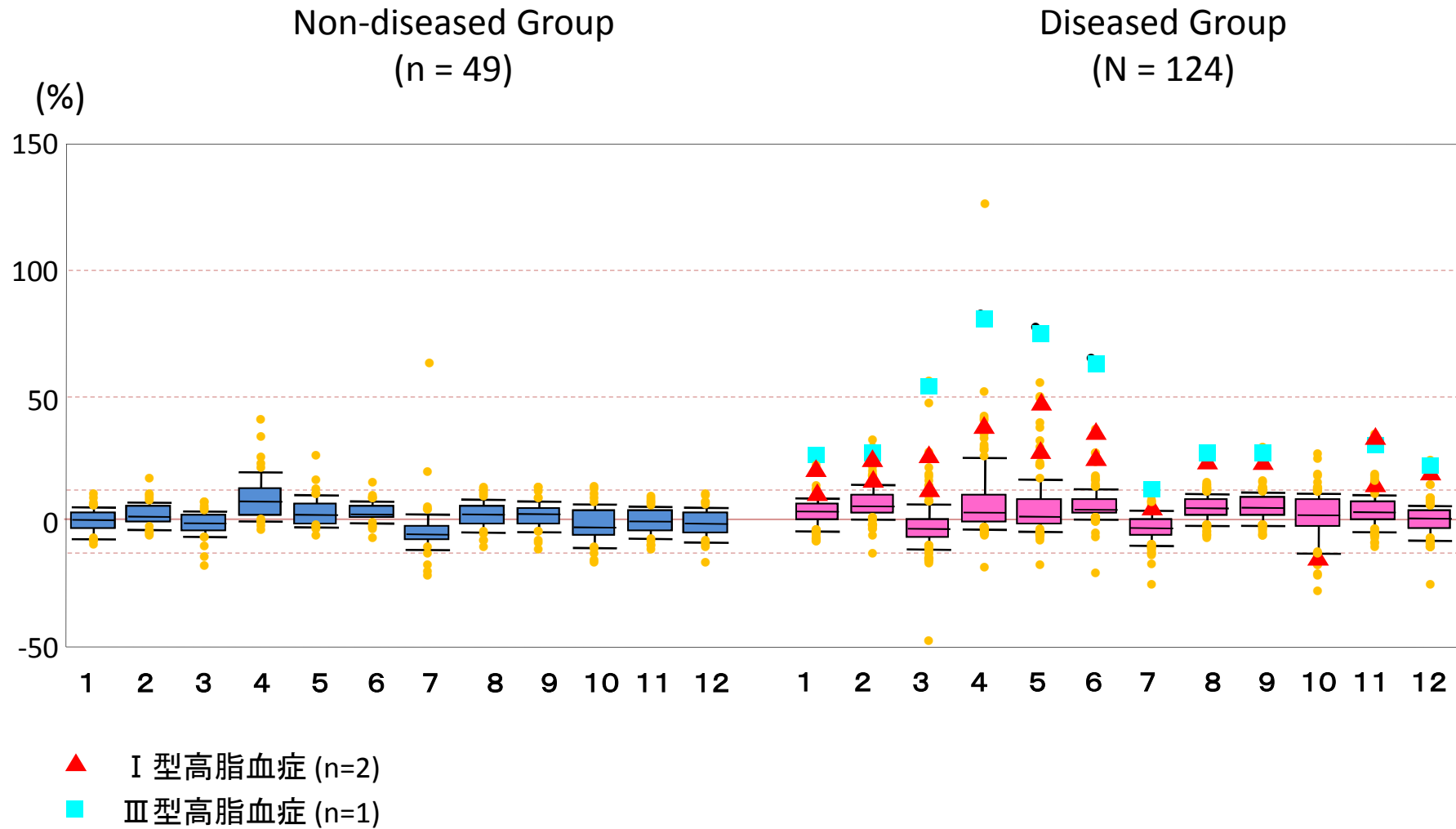
Non-HDL-C 190 mg/dL以上が統計学的に最もあてはまりのよい結果となった。また、LDL-Cについては160mg/dL以上がBICからは最もあてはまりの良い結果となったが、この前後との差は小さく、例えばハザード比はLDL-C 170mg/dL以上で最大であった。

# LDL直接法試薬の再検証

- ◆ LDL直接測定法はほぼ日本でしか使われていない。またその測定精度について米国から疑義が出された(文献1)。一方、HDLの直接測定法には疑義は出されていない(同)。
- ◆ それを受けて日本でも検証を行ったが特にトリグリセライドが高いと真値(BQ法)とのズレが大きくなることが判明した(文献2)。一方、HDLの直接測定には大きな問題点はなかった(文献3)。
- ◆ 寺本班において、先の日本での検証結果を受けて、再度、主なLDL直接法の試薬を検証した。その結果、幾つかの試薬には改善が認められたが、未だ精度が不十分な試薬も存在し使用されていた。

1. Miller WG, et al. *Clin Chem* 56: 977–986, 2010.
2. Miida T, et al. *Atherosclerosis* 225: 208-15, 2012.
3. Miida T, et al. *Atherosclerosis* 233: 253-9, 2014.

# LDL-C直接法とLDL-C (基準法; BQ法)の違い



# 随時採血のトリグリセライド(1)

## 日本人集団のコホート研究(冠動脈疾患との関連)

日本動脈硬化学会:動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版での引用論文)

### A. 空腹時のTGと冠動脈疾患の発症

1) Satoh H, et al. *Circ J* 2006; 70: 227-31.

勤務者男性集団。空腹TG ( $\leq 78$ , 79–110, 111–161, and  $\geq 162$  mg/dで区分。  
 $\leq 78$ に比べてすべて冠動脈疾患発症のリスクの有意な上昇あり。

2) Okamura T, et al. *Atherosclerosis* 2011; 217, 201-206.

空腹TG 150mg/dl以上。65歳以上の男性で冠動脈疾患発症のリスクの有意な上昇を認め、女性や65歳未満で認めない。

### B. 随時のTGと冠動脈疾患の発症

1) Iso H, et al. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 490-499.

随時TG 165mg/dl以上で冠動脈疾患発症のリスクの有意な上昇あり。男性、男女計で有意差あり)

2) Noda H, et al. *Hypertens Res* 2009; 32: 289-98

随時TG 150 mg/dl以上で冠動脈疾患発症のリスクの有意な上昇あり、女性では認めない。

# 随時採血のトリグリセライド(2)

## 日本人集団のコホート研究(糖尿病との関連)

### A. 空腹時のTGと糖尿病の発症

1) Fujihara K, et al, *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 1152-69.

空腹TG 高値(男性 150mg/dl以上)で糖尿病の発症リスクの上昇あり(女性の125mg/dl以上は有意差なし。高値= 第4quartile)。

### B. 随時のTGと糖尿病の発症

1) Fujihara K, et al, *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 1152-69(再掲)

随時TG高値(男性 183mg/dl、女性 173 mg/dl以上)で糖尿病発症リスクの上昇あり。

2) Nishikawa T, et al. *Diabetol Int*, in press.

随時TG高値(男女計 150mg/dl以上)で糖尿病発症リスクの上昇あり。