

〔原著〕 市川市基本健康診査受診者血清脂質の検討：
nonHDL コレステロールに着目して
－市川市基本健康診査の解析 (3)－

渡 辺 東 也 小 林 靖 幸 安 部 幹 雄 岩 澤 秀 明
浮 谷 勝 郎 大 塚 智 博 河 内 山 資 朗 上 白 土 洋 俊
齊 藤 彰 佐 々 木 森 雄 篠 塚 正 彦 篠 原 正 明
廣 瀬 安 紀 福 澤 健 次 土 橋 正 彦 吉 岡 英 征
武 城 英 明¹⁾ 横 手 幸 太 郎²⁾

(2010年8月30日受付, 2011年2月17日受理)

要 旨

本研究は動脈硬化性疾患のリスクとなる脂質代謝異常の特徴と脂質代謝異常の脂質管理におけるnonHDLの有用性について検討することを目的とした。市川市基本健康診査受診者のうち高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病の薬物治療を受けていない男性2,086名(平均年齢58.0歳)と女性4,357名(平均年齢55.6歳)の血清脂質を検討した。年代別血清脂質の平均値でみると、男性の総コレステロール、LDL、nonHDLは50歳代が最も高く、中性脂肪は40歳代が最も高かった。女性の総コレステロール、LDL、nonHDL、中性脂肪は年代が上がると高くなり、HDLは60歳代で低くなった。男性のメタボリックシンドローム群ではノンメタボリックシンドローム群と比較して、総コレステロール、nonHDL、は有意に高く、LDLは両群間に差を認めなかった。男性のnonHDLはLDLと高い相関を認め、LDL140mg/dLに相当するnonHDLは165mg/dLであった。女性のnonHDLもLDLと高い相関を認め、LDL140mg/dLに相当するnonHDLは156mg/dLであった。以上の結果より動脈硬化のハイリスクとして知られているメタボリックシンドローム群では、LDLは変わらずnonHDLは高くなりHDLは低くなった。nonHDLを構成するレムナントや小型LDLの増加とHDLの低下が日本人のメタボリックシンドロームに見られた事は、メタボリックシンドロームの経過を追っていく際LDLだけでなくnonHDLにも注意をする必要があると思われる。

市川市医師会成人病検討研究会

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院臨床遺伝子応用医学

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学(糖尿病・代謝・内分泌内科)

Haruya Watanabe, Yasuyuki Kobayashi, Mikio Abe, Hideaki Iwasawa, Katurou Ukiya, Tomohiro Ootuka, Shirou Koutiyama, Hirotohi Kamishirato, Akira Saito, Morio Sasaki, Masahiko Shinozuka, Masaaki Shinohara, Yasunori Hirose, Kennji Fukuzawa, Masahiko Tsuchihashi, Hideyuki Yoshioka, Hideaki Bujyou¹⁾ and Koutaro Yokote²⁾: Assessment of serum lipid (especially nonHDL-cholesterol) in annual health examination in Ichikawa-city in Japan - The study of Ichikawa-city annual health examination (3) - .

Ichikawa-City Medical Association, Ichikawa 272-0826.

¹⁾ Department of Clinical Genome Research and Clinical Application, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

²⁾ Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670. Tel. 047-326-3971. Fax. 047-326-3910.

Received August 30, 2010, Accepted February 17, 2011.

Key words: 住民健康診査, 脂質代謝異常, メタボリックシンドローム, LDLコレステロール, nonHDLコレステロール

略語一覧: LDLコレステロール (LDL), HDLコレステロール (HDL), nonHDLコレステロール (nonHDL), レムナントリポ蛋白 (レムナント)

I. 緒 言

メタボリックシンドロームは高LDL血症だけでは説明できないハイリスクグループとして提案された[1]。メタボリックシンドロームなど内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗を示す病態では、高LDL血症だけでは語る事ができない脂質代謝異常を合併する事が多く[2]、現在様々な研究が行われている。今回我々はメタボリックシンドロームの脂質代謝異常について検討した。肥満、メタボリックシンドローム、Ⅱ型糖尿病などの脂質管理を行ううえでLDLの値のみでなく、レムナントなどあらゆるリポ蛋白に含まれるコレステロールの総量を表すnonHDLが注目されている[3]。今回我々はnonHDLの有用性について検討した。

II. 対象と方法

調査の対象は2006年11月1日より2007年10月30日までの1年間に市内28医療機関(26診療所, 2病院)で市川市の成人病健診を空腹時に受け、かつ高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病のいずれの薬物治療も受けていない40歳より69歳までの受診者とした。メタボリックシンドロームの診断のために、肥満症治療ガイドライン2006[4]に従ってウエスト周囲径を測定した。LDLコレステロールはFriedewaldの式により、nonHDLコレステロールは総コレステロール-HDLコレステロールに

より算出した。メタボリックシンドロームの診断はメタボリックシンドローム診断基準検討委員会2005[5]により診断した。本研究は市川市医師会に帰属する倫理委員会の承認を得た。

統計解析

結果は平均値±標準偏差で表現した。二群間の比較検定にMann-Whitney検定及び χ^2 乗検定を、相関はPearsonの相関検定を用いた。統計処理は全てSPSS(ver15.0J)を使用した。 $P<0.05$ を有意差有りと判定した。

III. 結 果

今回の調査対象は、男性2,086名(平均年齢58.0歳)、女性4,357名(平均年齢55.6歳)であった。全健診受診者のうちで、男性の高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病のいずれの薬物治療も受けていない調査対象者の年代別割合は、40歳代は83.8%、年代が上がると対象者の割合が低くなった。メタボリックシンドロームの頻度は、全世代20%以下であり、50歳代が最も高く18.5%であった(表1)。

女性の高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病のいずれの薬物治療も受けていない調査対象者の年代別割合は、40歳代は92.2%、年代が上がると対象者の割合が低くなった。メタボリックシンドロームの頻度は、全世代5%以下で、年代が上がると頻度が高くなった(表1)。

男性nonHDLの平均は149.3mg/dLで、年代

表1 男女年代別一覧

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	全体
		男性		
対象人数(人)	306	372	782	1,462
無治療者割合(%)	83.8	61.8	53.9	60.5
メタボリックシンドローム頻度(%)	15.4	18.5	16.8	16.9
		女性		
人数(人)	975	1,090	1,329	3,394
無治療者割合(%)	92.2	73.5	57.4	69.7
メタボリックシンドローム頻度(%)	1.2	2.2	4	2.6

表2 男性年代別と全体の平均

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	全体
総コレステロール (mg/dL)	207.6 ± 34.7	209.6 ± 36.3	207.6 ± 35.2	208.1 ± 35.4
HDL (mg/dL)	59.3 ± 19.1	58 ± 15.1	60.2 ± 17.5	59.5 ± 17.3
中性脂肪 (mg/dL)	147.5 ± 120.2	138.1 ± 96.2	126.4 ± 85.3	133.8 ± 96.6
LDL (mg/dL)	121 ± 32.6	125.6 ± 32.5	123.5 ± 31.5	123.5 ± 32.0
nonHDL (mg/dL)	149 ± 37	152.4 ± 36.8	147.9 ± 35.1	149.3 ± 36.0

表3 女性年代別と全体の平均

	40-49歳	50-59歳	60-69歳	全体
総コレステロール (mg/dL)	199.3 ± 34.1	224.5 ± 36	230 ± 34.5	219.4 ± 37.2
HDL (mg/dL)	72.9 ± 16.6	73.1 ± 19.4	70.3 ± 17.4	71.9 ± 17.9
中性脂肪 (mg/dL)	81.3 ± 63.3	98.1 ± 66.5	102.8 ± 65.6	95.1 ± 65.9
LDL (mg/dL)	111.2 ± 30.5	133.6 ± 32	139.7 ± 32.1	129.6 ± 33.8
nonHDL (mg/dL)	126.7 ± 33.7	152.7 ± 35.5	160 ± 35.6	148.1 ± 37.7

表4 男性メタボリックシンドローム群とノンメタボリックシンドローム群の比較

	メタボリックシンドローム群	ノンメタボリックシンドローム群	有意差
人数 (人)	247	1212	
年齢 (歳)	58.0 ± 8.4	58.0 ± 8.9	N. S
総コレステロール (mg/dL)	216.9 ± 39.1	206.3 ± 34.3	<i>P</i> < 0.001
HDL (mg/dL)	50.8 ± 12.5	61.2 ± 17.6	<i>P</i> < 0.001
中性脂肪 (mg/dL)	221.6 ± 141.0	115.9 ± 72.9	<i>P</i> < 0.001
LDL (mg/dL)	125.6 ± 35.6	123.1 ± 31.3	N. S
nonHDL (mg/dL)	166.0 ± 38.4	145.9 ± 34.4	<i>P</i> < 0.001

別では50歳代が最も高く、総コレステロールやLDLと同じ傾向であった。中性脂肪は40歳代が最も高く、年代が上がると低くなった(表2)。

女性nonHDLの平均は148.1mg/dLで、年代別では年代が上がると高くなり60歳代が最も高く、総コレステロールやLDLと同じ傾向であった。HDLは60歳代で低くなった。中性脂肪は年代が上がると高くなった(表3)。

男性をメタボリックシンドローム群とノンメタ

ボリックシンドローム群の2群に分け、その血清脂質値を比較検討した。メタボリックシンドローム群では総コレステロール、中性脂肪、nonHDLは有意に高く、HDLは有意に低かった。LDLは両群間に差を認めなかった(表4)。

男性nonHDLの相関を検討した。nonHDLはLDLと正の相関(図1-A)、総コレステロールと正の相関(図1-B)、HDLと負の相関(図1-C)、中性脂肪と正の相関(図1-D)を認めた。

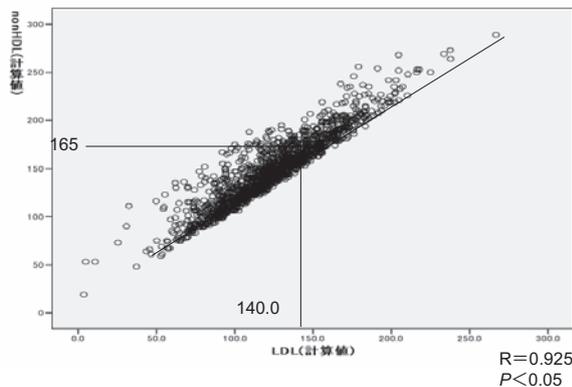


図1-A 男性nonHDLとLDL相関

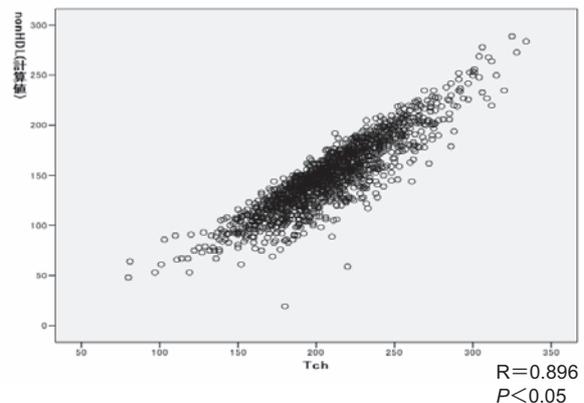


図1-B 男性nonHDLとTchol相関

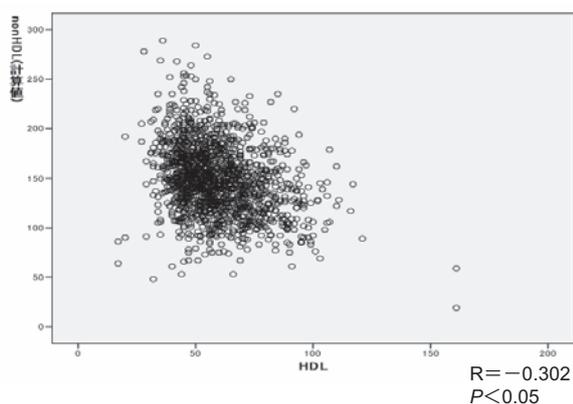


図1-C 男性nonHDLとHDL相関

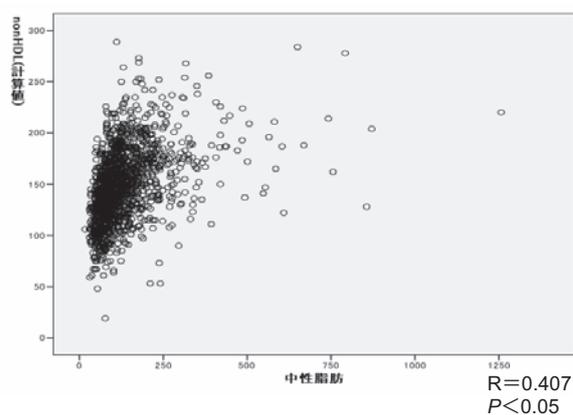


図1-D 男性nonHDLと中性脂肪相関

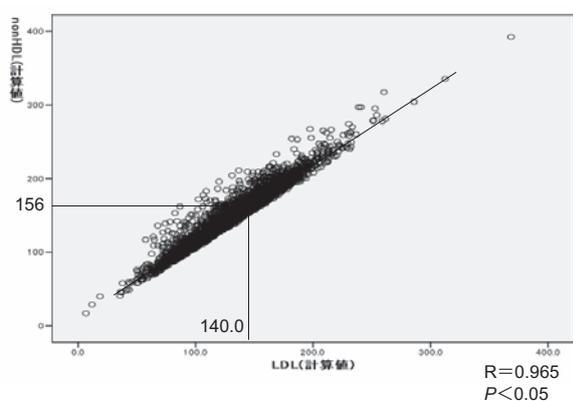


図2-E 女性nonHDLとLDL相関

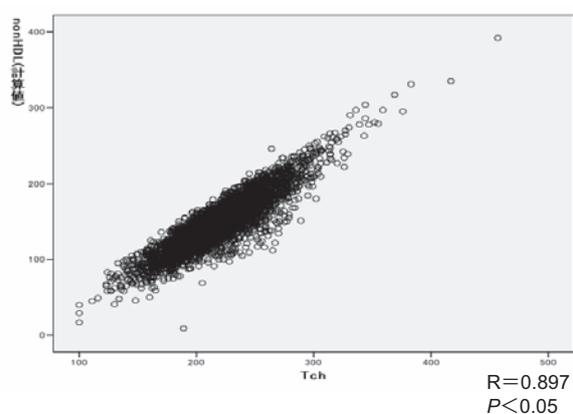


図2-F 女性nonHDLとTch相関

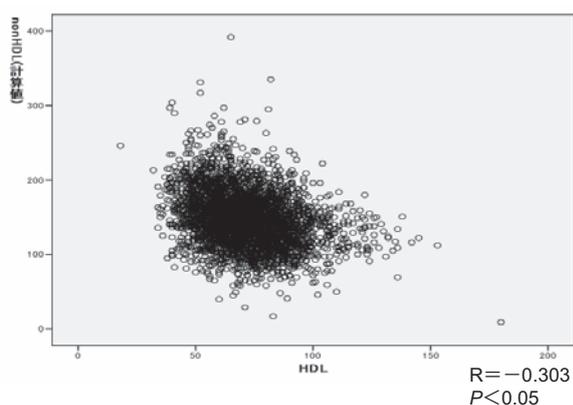


図2-G 女性nonHDLとHDL相関

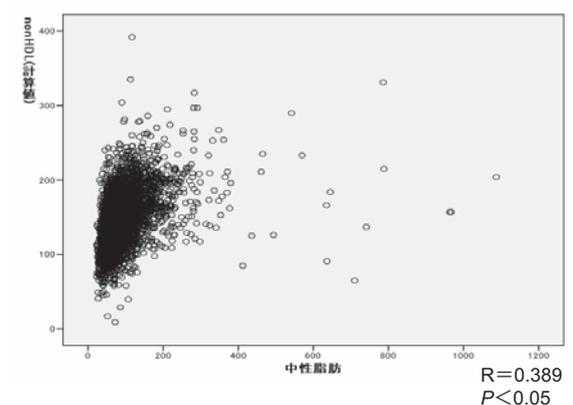


図2-H 女性nonHDLと中性脂肪相関

nonHDLはLDLと最も高い相関を認め、nonHDLとLDLの分散図よりLDL140mg/dLに相当するのはnonHDL165mg/dLであった(図1-A)。

女性nonHDLの相関を検討した。nonHDLはLDLと正の相関(図2-E)、総コレステロールと正の相関(図2-F)、HDLと負の相関(図2-G)、中性脂肪と正の相関(図2-H)を認めた。

nonHDLはLDLと最も高い相関を認め、nonHDLとLDLの分散図よりLDL140mg/dLに相当するのはnonHDL156mg/dLであった(図2-E)。

IV. 考 察

住民健診よりみた40歳代から60歳代男性は、約

4人に1人がメタボリックシンドロームに該当し、成人男性ではメタボリックシンドロームや高中性脂肪血症を中心とした脂質代謝異常に対する取り組みが重要であると報告されている[6]。今回我々は、高血圧、脂質代謝異常症、糖尿病の薬物治療者を除いた住民基本健康診査受診者の血清脂質についてnonHDLを中心に検討した。米国[7]では高中性脂肪血症の脂質管理にnonHDLの利用が推奨され、日本の脂質代謝異常症ガイドライン[8]でも脂質代謝異常症合併糖尿病患者の冠動脈疾患の予防にnonHDLの利用が推奨されている。日本の脂質代謝異常症ガイドライン[8]では中性脂肪が高い場合にはnonHDLを管理目標とすることも可能としている。最近高中性脂肪血症やメタボリックシンドロームでは、動脈硬化作用を有するレムナントの増加が問題となっている。NonHDLはLDLに加えレムナントなどあらゆる動脈硬化惹起性リポ蛋白のコレステロールを含むため、メタボリックシンドロームの該当者が多く、高中性脂肪血症を合併しやすい日本人男性の脂質管理には、LDLとともにnonHDLに配慮することが推奨される。

メタボリックシンドロームに認められる脂質代謝異常の特徴に高中性脂肪、低HDLとLDLの小型化がある。今回の検討ではメタボリックシンドローム群ではHDLは低く、中性脂肪と総コレステロールとnonHDLは高いが、LDLは両群間に差を認めなかった。平野[9]はメタボリックシンドロームではLDLや正常サイズのLDLは増加しないが、小型で高密度のLDL (small dense LDL) は著明に増加すると報告した。メタボリックシンドロームで増加するsmall dense LDLをLDL濃度では、正確に評価することができない。従ってメタボリックシンドロームの脂質管理にはLDL以外の指標が必要であると思われる。メタボリックシンドロームでLDLが増加しない理由は、インスリン抵抗性によるVLDLの合成亢進とリポ蛋白リパーゼ活性低下によりLDLへの中間代謝産物であるレムナントの増加、LDLへの代謝停滞が考えられる[10]。Chan[11]やSatoh[12]はメタボリックシンドロームではレムナントが上昇すると報告し、Nakamura[13]はメタボリックシンドロームではレムナントが上昇し、上昇した

レムナントが冠動脈疾患の危険因子と報告している。今回の研究において、メタボリックシンドローム群ではHDLが低く、総コレステロールが高い事は、nonHDLつまりLDLに加えレムナントなどあらゆる動脈硬化惹起性リポ蛋白の増加を反映していたと思われる。nonHDLとLDLの差がメタボリックシンドローム群では約40mg/dL、ノンメタボリックシンドローム群では約22mg/dLである事もメタボリックシンドロームにおけるnonHDLの有用性を反映していると思われる。

日本と米国ともにnonHDLの管理目標をLDL + 30mg/dLと設定している。Sugimoto[14]もnonHDLとLDLは密接に相関し、nonHDLをLDL + 30mg/dLと設定している。Friedewaldの計算式より考えると、中性脂肪の基準上限値の150mg/dLの5分の1の30mg/dLをLDLに加えた値がnonHDLの理論上の目標値となると思われる。今回我々の検討でもnonHDLとLDLは密接な相関を認め、相関直線よりLDL140mg/dLに相当するnonHDLは男性165mg/dL、女性156mg/dLであり、男女ともにLDL + 30mg/dLより少なかった。

nonHDLをLDL + 30mg/dLとするのは理論上の値であり、nonHDLとLDLは密接な相関を認めるので、対象数を増やせばLDL140mg/dLに相当するnonHDLの管理目標値が推定できると思われる。Shimano[15]はnonHDLとLDLは相関し、nonHDLが脂質代謝異常治療の第一管理指標になりうる可能性を報告した。LDLについてはエビデンスも多く、最も強力な動脈硬化惹起性を認め、脂質代謝異常治療の第一管理指標となっている。一方nonHDLについてはエビデンスが少ないが、Yadong Cui[16]はnonHDLはLDLより心臓血管死亡のよい指標になると、Kastelein[17]はnonHDLはLDLより心臓血管疾患の発生に密接に関係すると報告している。Shimano[15]はnonHDLは高中性脂肪とLDLの両方の危険性を反映する全ての脂質異常因子の指標になり得ると述べている。今後はnonHDLの動脈硬化の危険因子としての検討も必要であると思われる。

調査協力会員及び医療機関（敬称略）:

安部幹雄（あべ内科クリニック） 岩崎 一（岩崎内科医院） 伊藤勝仁（伊藤内科医院） 浮

谷勝郎（浮谷クリニック） 大谷一郎（大谷医院） 大塚智博（大塚医院） 岡本栄一（岡本内科クリニック） 上白土洋俊（上白土ハートクリニック） 河内山資朗（市川コルトンクリニック） 小菅 勝（小菅医院） 小林靖幸（小林医院） 小町谷恭平（北国分内科皮膚科クリニック） 齊藤 彰（柏の森クリニック） 佐々木森雄（佐々木内科医院） 篠塚正彦（篠塚医院） 島田多佳志（桃配山医院） 鈴木雍人（鈴木医院） 竹内郁男（竹内クリニック） 戸塚光哉（とつか内科クリニック） 中原則昭（福田医院） 野口知志（野口クリニック） 広瀬安紀（広瀬医院） 福澤健次（ふくざわ内科クリニック） 福谷英成（福谷内科医院） 宮崎瑞明（塩浜宮崎医院） 渡辺東也（渡辺医院） 杉山 誠（市川東病院） 高橋常文（大野中央病院）

謝 辞

今回の調査にご協力下さいました市川市医師会執行部、会員、事務局、市川市保健センターの皆様へ深く感謝致します。

SUMMARY

To determine the characteristic of dislipidemia in Metabolic Syndrome and the usefulness of nonHDL-cholesterol as a tool of cholesterol screening. We studied 2,086 men (mean age 58.0 years) and 4,357 women (mean age 55.6 years) who were not on medication for hypertension, dislipidemia and diabetes underwent in annual health examination conducted by Ichikawa-city from November 2006 to October 2007. The age-specific mean total cholesterol, LDL-cholesterol and nonHDL-cholesterol level were highest in 50 years and the age-specific mean triglyceride level was highest in 40 years in men. The age-specific mean total cholesterol, LDL-cholesterol, nonHDL-cholesterol and triglyceride level increased according to age and HDL-cholesterol level was lowest in 60 years in women. Compared Metabolic Syndrome group with Non Metabolic Syndrome group in men, the level of mean total cholesterol and nonHDL-cholesterol were significantly higher in Metabolic Syndrome group than in Non Metabolic Syndrome group. While the level of mean LDL-cholesterol was no difference between Metabolic Syndrome group and Non Metabolic Syndrome group. There was a close positive relationship between the

level of nonHDL-cholesterol and the level of LDL-cholesterol in both sexes. From our analysis, 140mg/dL of LDL-cholesterol concentration corresponded to 165mg/dL of nonHDL-cholesterol concentration in men and 140mg/dL of LDL-cholesterol concentration corresponded to 156mg/dL of nonHDL-cholesterol concentration in women. The present study suggested that nonHDL-cholesterol was useful in cholesterol screening of Metabolic Syndrome.

文 献

- 1) 山田信博. メタボリックシンドロームとマルチファクター症候群の相違. 門脇 孝, 島本和明, 寺本民生, 松澤佑次 (編集). メタボリックシンドローム up to date. 日本医師会雑誌 2007; 136: 32-5.
- 2) 西田 誠. メタボリックシンドロームと脂質異常症. 山下静也編集. 脂質異常症 (高脂血症) 大阪: 最新医学社. 2008; 396-402.
- 3) 横手幸太郎. nonHDLコレステロール. Medical Technology 2009; 37: 154-8.
- 4) 肥満症治療ガイドライン2006. 日本肥満学会誌 東京: 日本肥満学会. 2006: 12.
- 5) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 794-809.
- 6) 渡辺東也, 小林靖幸, 安部幹雄, 岩澤秀明, 浮谷勝郎, 大塚智博ほか. 住民健診から見た代謝障害の頻度とメタボリックシンドロームの合併 - 市川市基本健康診査の解析 (1) -. 千葉医学 2010; 86: 51-7.
- 7) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
- 8) 脂質異常症治療ガイド 2008年度版 日本動脈硬化学会編. 東京: 日本動脈硬化学. 2008.
- 9) 平野 勉. メタボリックシンドロームと脂質代謝異常. 門脇 孝, 島本和明, 寺本民生, 松澤佑次 (編集). メタボリックシンドローム up to date. 日本医師会雑誌 2007; 136: 123-6.
- 10) 山根公則. レムナントリポ蛋白の臨床的意義. 日本臨床 2006; 64: 400-3.
- 11) Chan DC, Watts GF, Barrett PH, O'Neill FH, Redgrave TG, Thompson GR. Relationships between cholesterol homeostasis and triacylglycerol-rich lipoprotein remnant metabolism in the metabolic syndrome. Clin Sci (Lond) 2003; 104: 383-8.
- 12) Satoh A, Enomoto M, Adachi H, Furuki K, Tsuruta M, Hino A, et al. High Plasma Level of Remnant-Like Particle Cholesterol in the Metabolic Syndrome. Diabetes Care 2005; 28: 2514-8.
- 13) Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K,

- Obata J, Kitta Y, et al. Remnant lipoproteinemia is a risk for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2005; 181: 321-7.
- 14) Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, Yamada N. The Relationship between Non-HDL Cholesterol and Other Lipid Parameters in Japanese Subjects. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2005; 12: 107-10.
- 15) Shimano H, Arai H, Harada Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, et al. Proposed Guidelines of Hypertriglyceridemia in Japan with Non-HDL Cholesterol as the Second Target. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2008; 15: 116-21.
- 16) Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whitema MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413-9.
- 17) Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117: 3002-9.
-