

Non-HDLコレステロール

順天堂大学医療科学部臨床検査学科教授

小倉正恒

(聞き手 池脇克則)

Non-HDLコレステロール測定の意義とLDLコレステロール値の一次予防の目標値をご教示ください。

<滋賀県開業医>

池脇 小倉先生には脂質異常症関係で時々お話をいただいております。Non-HDLコレステロールとは何を意味していてどう使うのかについて教えてください。

その前に、昨年、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防のガイドラインが改訂になりましたので、まずはどのあたりがどう変わったのか解説をお願いします。

小倉 昨年7月に出たガイドラインの大きな変更点は、幾つかあります。一つは今まで空腹時採血で評価されていたトリグリセライド (TG) の値は健康診断などの最初のスクリーニング検査では随時 (非空腹時) の値を使っていいことになり、カットオフ値として空腹時は150mg/dL未満が正常なのですが、随時はちょっと厳しく175mg/dL

未満が正常とされました。もう一つは、LDLコレステロールの管理目標値が特に糖尿病患者さんで非常に厳しくなって、しかも細分化されました。糖尿病があるだけで、ハイリスクで120mg/dL未満なのですが、細小血管合併症、すなわち網膜症、腎症、神経症がある、または、PAD (末梢動脈疾患) がある、タバコを吸っている、こういう場合は100mg/dL未満、二次予防であれば有無を言わず70mg/dL未満と厳しくなり、細分化されました。

池脇 前のガイドラインでは、二次予防の糖尿病は、糖尿病だけでは70mg/dL未満ではなかったですね。

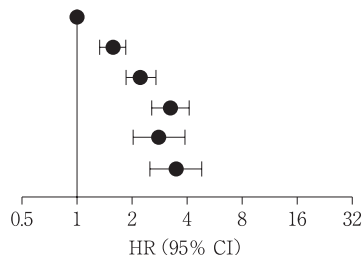
いわゆる一次予防でも二次予防でも糖尿病があるということで、より厳格な管理が求められるという変更点ですね。それ以外ではいかがですか。

図1 随時（非空腹時）の血清中性脂肪値と心筋梗塞リスク



Copenhagen City Heart Study + Copenhagen General Population Studyに参加した116,550名の解析

| mg/dL (mmol/L) | (Events) | Person- Years | HR (95% CI) |
|---------------------|----------------|------------------|----------------|
| <89 (<1.00) | 30,689 (558) | 22 | [Reference] |
| 89-176 (1.00-1.99) | 53,295 (1,850) | 41 | 1.6 (1.3-1.9) |
| 177-265 (2.00-2.99) | 19,047 (875) | 57 | 2.2 (1.8-2.7) |
| 266-353 (3.00-3.99) | 6,629 (382) | 72 | 3.2 (2.6-4.1) |
| 354-442 (4.00-4.99) | 2,439 (139) | 68 | 2.8 (2.0-3.9) |
| ≥443 (≥5.00) | 2,049 (138) | 78 | 3.5 (2.5-4.9) |



TG自体はエネルギー源として大切だが、血中の余分なTGはリスク。TG>89mg/dL (!) で心筋梗塞リスク増加。一方でTG>265mg/dLならリスク不変。マイルドな高TG血症で心筋梗塞リスクが増加する。

JAMA Intern Med. 2016; 176 (12): 1834-1842. (海外データ)

小倉 もう一つは、今まで吹田スコアというもので計算していたのですが、このたび、福岡の久山町のスコアを用いることになりました。大きな変更点は、二次予防の定義が今まで冠動脈疾患だけでしたが、今回、アテローム血栓性脳梗塞も加わり、冠動脈疾患and/orアテローム血栓性脳梗塞を二次予防患者とすることになりました。

池脇 イベントが冠動脈疾患だけではなくて、アテロームによる脳血管障害、脳梗塞も加わったというのは、久山町のデータを採用したということも一つの理由なのですね。

小倉 そうなのです。きちんと論文が出ていまして、それが採用されています。

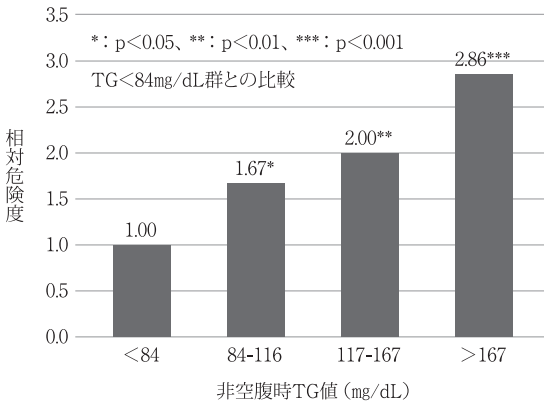
池脇 確かに久山町の疫学のデータ

は世界に誇る日本の疫学のデータで、こういうところで使うことにより、より実態に近いかたちに改訂したということなのですね。ほかにも改訂点もありましたか。

小倉 細かい点ですが、家族性高コレステロール血症 (FH) のLDLコレステロール管理目標値が2017年版では、一次予防で100mg/dL未満もしくは治療前値の50%未満だったのですが、PCSK 9 阻害薬のような強力な薬が出てきたので、一律100mg/dL未満に、厳しく管理する方向に変更されました。

池脇 最初の随時の中性脂肪の話に戻りたいのですが、確かに健診だと午後来て採血をされる場合も多く、現実問題として空腹というのは難しいです。そこで随時食後の中性脂肪をどう評価

図2 随時TG値と冠動脈疾患発症リスク（日本人）



方法：1975～86年に循環器健診を受けた40～69歳の住民のうち、冠動脈疾患既往のある61例、およびトリグリセリド値に欠測があった241例を除いた11,068例（男性4,452例、女性6,616例）を1997年末まで平均15.5年間追跡した。（Cox比例ハザードモデル）

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

するかという意味で今回思い切って踏み込んだのだと思いますが、少々厳しい感じがしますね。

小倉 デンマークのデータや日本のデータでも、随時で175mg/dL未満というのは、実は動脈硬化性疾患の予防という意味では妥当な値なのだそうです。

池脇 正直、私は日常臨床でNon-HDLコレステロールをみている患者さんすべてをチェックするところまでいっておらず、一般の医師もそんなには使っていないと思うのですが、質問のNon-HDLコレステロールとはどういうコレステロールなのでしょうか。

小倉 計算式がありまして、総コレステロール値からHDLコレステロール値を引き算するという極めてシンプルな数値です。これはHDLに含まれてい

るコレステロール以外のすべてのコレステロールを含むということです。ですから私たちがよく使うLDLコレステロールや、VLDL、レムナント、あとはLp (a) など、いろいろなリポタンパク質の中に含まれているコレステロールを含んでいます。

池脇 ということは、LDLコレステロールだったらLDLという比較的単一の粒子の中に含まれているコレステロールですが、Non-HDLというのは、LDLやレムナント、あるいはVLDLやコレステロールも含むとなると、多様性のあるリポタンパク質の集団のコレステロールを表しているのですね。

小倉 はい、おっしゃるとおりです。

池脇 多様性があるということ、やや解釈が難しくなるのですが、動脈硬化

表 リスク区分別脂質管理目標値

- TGの管理目標値は管理区分にかかわらず<150mg/dL(空腹時)、<175mg/dL(随時)
- 高TG血症の診断基準も<150mg/dL(空腹時)、<175mg/dL(随時)

| 治療方針の原則 | 管理区分 | 脂質管理目標値 (mg/dL) | | | |
|--|--|-----------------|----------------|--------------------------|-------|
| | | LDL-C | Non-HDL-C | TG | HDL-C |
| 一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後薬物療法の適 用を考慮する | 低リスク | <160 | <190 | <150(空腹時)*** <175(随時) | ≥40 |
| | 中リスク | <140 | <170 | | |
| | 高リスク | <120 <100* | <150 <130* | | |
| 二次予防 生活習慣の是正ととも に薬物治療を考慮する | 冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む)の既往 | <100 <70** | <130 <100** | | |

- *糖尿病において、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、または喫煙ありの場合に考慮する(第3章52参照)。
- **「急性冠症候群」「家族性高コレステロール血症」「糖尿病」「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれも管理区分においてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく(第4章参照)。
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にNon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもNon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%も目標値としてなりうる。
- ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- ****頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚4mm以上)。
- 高齢者については第7章を参照。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2022年版) P22、P71

と関連しているというデータがあるのでしょうか。

小倉 はい、あります。LDLコレステロールに30mg/dL足した値というのが管理目標値となっていて、それが動脈硬化の予防に有用であることがガイドラインにも記されています。

池脇 確かにそうですね。この表の管理目標値のメインのところにLDLコレステロール、その横にNon-HDLコレステロールが書いてあって、確かにLDLの値にだいたいプラス30の数値になっています。両方ともLDLを含んでいるのでLDL以外のところが30以上

だと、それはよくないという意味なの
でしょうが、これは幾つかのリポタン
パクの中の、だいたいどのあたりのリ
ポタンパク質なのでしょう。やはり
レムナントなどを想定していると考え
ていいですか。

小倉 はい、私はそう考えています。
動脈硬化の指標ですから、大型のカイ
ロミクロンや正常のVLDLのように動
脈硬化プラークの中に入り込めないよ
うな大きなリポタンパク質のコレステ
ロールは想定していないと思います。

池脇 大きなリポタンパク質はあま
りコレステロールを含まず中性脂肪が
ほとんどなので、Non-HDLが上がる
ことは、そんなにかもかもしれないけ
れど、やはり極端に中性脂肪が高いと
きのNon-HDLは、やや慎重に解釈し
たほうがいいですか。

小倉 はい、そう思います。目安と
してほしいTG値が600mg/dL以上にな
ると、大型のVLDLやカイロミクロ
ン中のコレステロールを含むと考えら
れていますので、TG値600mg/dLを目
安にされるといいです。

池脇 例えば、目の前の患者さんの
いわゆるリスクの層別化、一次予防の
低中高リスクと二次予防で、この人は
LDLが幾つだと出て、Non-HDLを測
ると、その方がもうすでにスタチンを
飲まれていて、LDLは管理目標値に到
達しているけれどもNon-HDLがまだ
ちょっと高いというときなどは、先生

はどのように治療に介入していくので
すか。

小倉 そうですね。Non-HDLコレス
テロールが高い理由が大切です。Non-
HDLコレステロール値が高い方の多く
はTG値が高いので、高TGに関連する
体型や生活習慣、病気がないかをまず
チェックします。例えばメタボや飲酒、
糖尿病がないか、などをきちんとチェ
ックすることが大切です。動脈硬化の
予防には、まずはスタチンでしっかり
LDLコレステロールを下げるのが最優
先ですが、プラス何かできる生活習慣
や病気に対する介入をして、それでも
やはり下がらない場合は、中性脂肪を
下げる薬を検討するのがいいと思いま
す。

池脇 以前までは、スタチンにフィ
ブラートを乗せたいけれど、フィブラ
ートを一緒に使うと、横紋筋融解症の
リスクが心配でなかなか踏み出せない
ことが多かったと思うのですが、最近
は薬物相互作用があまりない、新しい
フィブラートも出ていていると聞いていま
す。

小倉 はい、そうですね。ペマフィ
ブラートという薬はスタチンとの併用
でも副作用のリスクが高くないです。
しかも腎機能がかかなり悪い患者さん
にも慎重投与ではありますが、禁忌では
ないので、副作用の有無をモニタリン
グすることできちんと管理ができる時
代になりました。

池脇 Non-HDLコレステロールの意味合い、定義、それに対する対処の仕方を教えていただきました。

質問は、LDLコレステロールの一次予防、目標値ということですが、表に載っているとおりで、一次予防で低リスクの場合は160mg/dL未満、中リスクの場合は140mg/dL未満、そして高リスクで120mg/dL未満で糖尿病があったら100mg/

dL未満と書かれていますが、そのとおりでよいでしょうか。

小倉 はい、そう思います。まずLDLコレステロールをきちんと管理して、その上でTG値が高い方にはNon-HDLコレステロールを時々測っていただいて、高い場合には生活習慣もしくは薬物で介入するという流れかと思います。

池脇 ありがとうございます。