

総説

Small Dense LDL-Cholesterol値の
健診・人間ドックにおける判定基準案（2021年時点）

中村 麻里衣^{1,2}・今岡 渉³
 黒島 俊夫⁴・山本 泰司³
 寅貝 良子⁴・藍 真澄¹

要 旨

動脈硬化性疾患は死因の多くを占めており、脂質異常症は危険因子（リスクファクター）の1つである。Small dense LDL (sdLDL) は低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein : LDL) のうち小型で密度の高いリポ蛋白亜分画であり、動脈硬化惹起性が高いことが示されている。このsdLDL粒子に含まれるコレステロールの血中濃度、すなわちsdLDLコレステロール (sdLDL-C) 値を測定する自動分析器用測定試薬が2021年10月に日本国内で体外診断用医薬品の承認を受けた。

本総説では動脈硬化リスクとしてのsdLDL-C値に関する知見を含めて、総合的な観点でsdLDL-C値の判定基準案を見直した。結論として、健診・人間ドックにおける判定基準案について、sdLDL-C値25mg/dL未満を「異常なし」、25~34.9mg/dLを「軽度異常」、35~44.9mg/dLを「要経過観察」、45mg/dL以上を「要治療」とした。ただし、35mg/dL以上で他の動脈硬化リスク（他の脂質異常、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、家族歴、男性）が併存する場合は、要治療と判定される45mg/dL以上とともに受診勧奨とするのが妥当と考えられた。動脈硬化リスク判定において従来の検査項目に加え、sdLDL-C値を測定する意義が改めて確認された。

1：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 保険医療管理学分野 2：越谷レイクタウン内科

3：関西労働保健協会 アクティ健診センター 4：関西労働保健協会 千里LC健診センター

責任著者連絡先：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 保険医療管理学分野 藍 真澄

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

Tel : 03-5803-5903 Fax : 03-5803-0289 E-mail : ai.vasc@tmd.ac.jp

キーワード：small dense LDL-C (sdLDL-C, スモールデンズ LDLコレステロール), 動脈硬化, 健診, 人間ドック, 判定基準案

動脈硬化診療における sdLDL-C値測定的重要性

sdLDL-Cとは

冠動脈疾患（CHD）や脳血管疾患をはじめとする動脈硬化性疾患は全世界で死因の多くを占めており、動脈硬化性疾患の予防、管理は現代医療において重要な課題である。動脈硬化性疾患、特にCHDの重要な危険因子（リスクファクター）の1つが脂質異常症である。なかでもlow-density lipoprotein cholesterol（LDL-C）の血中濃度の上昇は重要な危険因子であり、LDL-C値を低下させるためにスタチン投与などが推奨されている。しかし、LDL-C値が正常範囲内であってもCHDが進行する場合は少なくない¹⁾。LDLはその大きさや密度により複数の亜分画に分類され、そのうち小型で密度の高いものがsmall dense LDL（スモールデンスLDL：sdLDL）と呼ばれている。このsdLDLはLDL受容体に結合しにくいことから血管内滞在時間が長く、小型であるために血管壁を通過しやすい。また、抗酸化物質に乏しいため酸化LDLになりやすいなど変性しやすく、動脈壁マクロファージに取り込まれ、動脈硬化のプラークを形成し、動脈硬化を進展させることが報告^{2)~6)}されている。

臨床的な検診では、sdLDL粒子に含まれるコレステロール、すなわちsdLDLコレステロール（sdLDL-C）について血清中あるいは血漿中濃度を定量的に測定することで、動脈硬化性疾患との関連が示されてきた。

sdLDL-C直接法試薬の国内外の承認状況

近年、血清中sdLDL-C濃度（sdLDL-C値）を測定する直接法試薬が日本国内で開発され、LDL-C値などと同様に自動分析器で簡便に測定できるようになった^{2)~4)}。以前は、超遠心法や電気泳動法などによる測定で時間がかかる上に測定誤差が大きく、日常臨床や健診、人間ドックなどで用いるのは困難だった。直

接法での測定は、採血後1時間以内に測定結果を提供することが可能であり、測定誤差も小さく他の血液生化学の検査項目と変わらないレベルである。

現在sdLDL-C直接法試薬は体外診断用医薬品として欧州、米国、中国等で使用されている。デンカ株式会社（東京）が開発した直接法試薬は、2017年に米国で初めてFDAの認可を受け、2021年10月に日本でも体外診断用医薬品としての承認を受けた。現状（2022年1月時点）では、保険収載はされておらず日常診療で用いられる前に、健診や人間ドックにおいて動脈硬化リスクの評価や、動脈硬化性疾患の発症予測マーカーとして用いられると考えられる。

動脈硬化性疾患とsdLDL-C値の日本における大規模研究

欧米のコホート研究^{3)7)~9)}ではsdLDL-C値とCHD、動脈硬化性疾患との関連が示されてきた。2020年に発表されたメタアナリシス¹⁰⁾でもsdLDL-C高値とCHD発症の関連が有意であることが示されている。2010年代以降、日本国内のコホート研究でもsdLDL-C値と動脈硬化性疾患の関連が明らかにされている。吹田研究¹¹⁾では約2000人の対象者の10年以上にわたる追跡調査で、sdLDL-C値第4四分位（男性53.5mg/dL、女性44.7mg/dL）以上の対象者はsdLDL-C値第1四分位（男性27.8mg/dL、女性23.9mg/dL）以下の対象者と比較し、CHD、動脈硬化性疾患の発症率が有意に上昇していることが示された。久山町研究では約8年間の前向き調査において、sdLDL-C値が35mg/dL以上の対象者ではそれ未満の対象者と比較しCHDリスクが2.09倍上昇したと報告¹²⁾されている。また、sdLDL-C値第4四分位（43.7mg/dL）以上の対象者はsdLDL-C値第1四分位（24.4mg/dL）未満の対象者と比較してCHDリスクが5.41倍上昇したことが示された¹³⁾。また、Kyushu Okinawa Population Study（KOPS）ではsdLDL-C値と頸動脈内膜

厚 (carotid Intimal Medial Thickness : cIMT) との関連は、LDL-C 値と cIMT との関連よりも強いことが示された¹⁴⁾。このように日本人においても sdLDL-C 値と動脈硬化性疾患との関連が明らかにされており、sdLDL-C 値の評価は動脈硬化性疾患予防、治療において重要な役割を担うと考えられている。

sdLDL-C 値と生活習慣の関係

sdLDL-C 値は生活習慣により変動することが示唆されている。アルコール摂取量の多い人々では LDL-C 値は下がるものの、sdLDL-C 値は上昇していることが示されている¹⁵⁾。また、我々¹⁶⁾は横断研究で喫煙習慣との関連を報告した。喫煙者は非喫煙者と比較し sdLDL-C 値が高値であること、過去に喫煙していたが禁煙した群では現喫煙者の群より sdLDL-C 値は低値であるものの、非喫煙者と比較すると高値であること、禁煙年数が長い群の方が非喫煙者の sdLDL-C 値に近づくことを示した。

sdLDL-C 値の日本人における基準範囲 (案)

これまで述べたように、sdLDL-C 値が CHD を含めた動脈硬化性疾患の診療あるいはその予防において重要であることは示されている。しかしながら、日本人健常者における sdLDL-C 値の基準値や臨床判定値は現時点で定められていない。従来用いられている血清脂質検査では、例えば総コレステロール値、LDL-C 値や TG 値のように日本国内の関連学会でコンセンサスを得た基準値や臨床判定値が設定され、日常診療の現場や各種健診、人間ドックで用いられている。sdLDL-C 値についても今後同様の手順が踏まれるものと考えられる。

それに先立ち、我々¹⁷⁾は人間ドック受診者のデータを用いて健常人における sdLDL-C 値の基準範囲を検討したので、その概要を紹介する。研究参加に同意した人間ドック受診者 40862 人を対象とし、日本臨床検査標準協議

会による共用基準範囲の除外基準に基づき設定した下記の除外基準を用いて「健常対象者」6534 人 (男性 2156 人、女性 4378 人) を抽出した¹⁸⁾。

除外基準

- ① Body Mass Index (BMI) ≥ 28
- ② 1 日平均飲酒量 (エタノール換算) ≥ 25 g/日
- ③ 喫煙習慣があるもの
- ④ 何らかの疾患の治療中であると回答したもの
- ⑤ B 型肝炎、C 型肝炎の既往のあるもの
- ⑥ 脂質異常症 (LDL-C ≥ 140 mg/dL, 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, または non-HDL-C ≥ 170 mg/dL のいずれかに該当するもの)
- ⑦ 糖尿病 (空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL または HbA1c $\geq 6.5\%$)
- ⑧ 高血圧症 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg)
- ⑨ 共用基準範囲設定時の潜在異常値除外法¹¹⁾に基づき、以下の生化学検査項目について共用基準範囲から 2 つ以上外れるもの
Alb (4.1~5.1 g/dL), Glb (2.2~3.4 g/dL), UA (男性 3.7~7.8 mg/dL, 女性 2.6~5.5 mg/dL), AST (13~30 U/L), ALT (男性 10~42 U/L, 女性 7~23 U/L), LDH (124~222 U/L), γ GTP (男性 13~64 U/L, 女性 9~32 U/L), CK (男性 59~248 U/L, 女性 41~153 U/L), CRP (0.14 mg/dL 以下)
- ⑩ 白血球 (WBC) 数、ヘモグロビン (Hb) 値、血小板 (Plt) 数について共用基準範囲から 1 つ以上外れるもの
WBC (3300~8600/ μ L), Hb (男性 13.7~16.8 g/dL, 女性 11.6~14.8 g/dL), Plt (158~348 10^9 /L)

健常対象者の sdLDL-C 値および sdLDL-C/LDL-C 比について日本臨床検査標準協議会による共用基準範囲の算出方法に基づき、対数平均値および中央 95% 区間 (平均値 $\pm 1.96 \times$

表1 sdLDL-C値の基準範囲

| 男性 | 対象者数 (人) | 平均値 (mg/dL) | 基準範囲 (mg/dL) |
|--------|----------|-------------|--------------|
| 全年齢 | 2156 | 23.9 | 12.6~45.3 |
| 20~29歳 | 42 | 21.4 | 11.6~39.6 |
| 30~39歳 | 571 | 21.7 | 11.5~40.8 |
| 40~49歳 | 844 | 24.2 | 12.9~45.6 |
| 50~59歳 | 451 | 25.3 | 13.4~47.8 |
| 60~69歳 | 198 | 26.3 | 14.2~48.7 |
| 70歳以上 | 50 | 26.1 | 16.5~41.3 |

$p < 0.0001$ (Jonckheere-Terpstra test)

| 女性 | 対象者数 (人) | 平均値 (mg/dL) | 基準範囲 (mg/dL) |
|--------|----------|-------------|--------------|
| 全年齢 | 4378 | 20.7 | 11.8~36.3 |
| 20~29歳 | 71 | 17.5 | 10.2~29.9 |
| 30~39歳 | 1032 | 18.7 | 10.6~32.9 |
| 40~49歳 | 1904 | 20.3 | 11.7~35.4 |
| 50~59歳 | 906 | 22.2 | 13.4~37.0 |
| 60~69歳 | 367 | 24.3 | 15.1~39.0 |
| 70歳以上 | 98 | 25.3 | 16.2~39.5 |

$p < 0.0001$ (Jonckheere-Terpstra test)

| 女性 | 対象者数 (人) | 平均値 (mg/dL) | 基準範囲 (mg/dL) |
|--------|----------|-------------|--------------|
| 20~54歳 | 3554 | 20.0 | 11.4~35.1 |
| 55歳以上 | 824 | 23.7 | 14.6~38.6 |

$p < 0.0001$ (unpaired *t*-test)

男女別, 年代別, 閉経前後でのsdLDL-C値の中央95%区間を基準範囲として示した。

Nakamura M, et al. Ann Clin Biochem. in press. より筆者改変

標準偏差)を求め, それぞれを逆変換して平均値, および基準範囲を算出した。男女の比較, 女性の閉経前後の比較はunpaired *t*-test, 男女それぞれの年代別の傾向性検定はJonckheere-Terpstra testを用いて検定を行った。 $p < 0.05$ を有意とした。

対象者の年齢 (平均値±標準偏差) は46.2±

9.9歳 (男性46.2±10.3歳, 女性46.2±9.7歳)であった。sdLDL-C値の平均値は21.7mg/dL (男性23.9mg/dL, 女性20.7mg/dL)であり, 男性の方が有意に高かった (表1)。中央95%区間は11.8~39.7mg/dL (男性12.6~45.3mg/dL, 女性11.8~36.3mg/dL)であった。年代別にみると男女とも年代が高くなるほど平均

表2 sdLDL-C/LDL-C比の基準範囲

| 男性 | 対象者数 (人) | 平均値 | 基準範囲 |
|--------|----------|-------|-------------|
| 全年齢 | 2156 | 0.220 | 0.134~0.361 |
| 20~29歳 | 42 | 0.216 | 0.136~0.343 |
| 30~39歳 | 571 | 0.211 | 0.131~0.340 |
| 40~49歳 | 844 | 0.221 | 0.135~0.362 |
| 50~59歳 | 451 | 0.224 | 0.134~0.375 |
| 60~69歳 | 198 | 0.230 | 0.141~0.375 |
| 70歳以上 | 50 | 0.231 | 0.145~0.369 |

$p < 0.0001$ (Jonckheere-Terpstra test)

| 女性 | 対象者数 (人) | 平均値 | 基準範囲 |
|--------|----------|-------|-------------|
| 全年齢 | 4378 | 0.201 | 0.135~0.300 |
| 20~29歳 | 71 | 0.195 | 0.133~0.284 |
| 30~39歳 | 1032 | 0.196 | 0.133~0.291 |
| 40~49歳 | 1904 | 0.202 | 0.132~0.307 |
| 50~59歳 | 906 | 0.201 | 0.138~0.294 |
| 60~69歳 | 367 | 0.209 | 0.144~0.303 |
| 70歳以上 | 98 | 0.214 | 0.148~0.311 |

$p < 0.0001$ (Jonckheere-Terpstra test)

| 女性 | 対象者数 (人) | 平均値 | 基準範囲 |
|--------|----------|-------|-------------|
| 20~54歳 | 3554 | 0.200 | 0.133~0.300 |
| 55歳以上 | 824 | 0.207 | 0.141~0.302 |

$p < 0.0001$ (unpaired *t*-test)

男女別, 年代別, 閉経前後でのsdLDL-C/LDL-C比の中央95%区間を基準範囲として示した。

Nakamura M, et al. Ann Clin Biochem. in press. より筆者改変

値は有意に上昇する傾向があった。sdLDL-C/LDL-C比の平均値は男性0.220, 女性0.201と男性の方が有意に高く, sdLDL-C値と同様に年代が高くなるほど有意に上昇する傾向にあった(表2)。女性の閉経前後で比較すると, 閉経前(20~54歳)ではsdLDL-C値の平均値は20.0mg/dL, 閉経後(55歳以上)では

23.7mg/dLと閉経後の群で有意に高く, 中央95%区間は閉経前11.4~35.1mg/dL, 閉経後14.6~38.6mg/dLであった(表1)。性別や年代別に基準範囲の階層化を考慮する目安である群間差指数をもとに, 男性は全年代, 女性は閉経前後で分けて基準範囲を設定した。健常対象者のsdLDL-C値の基準範囲(案)は中

央95%区間である男性13~45mg/dL, 女性閉経前11~35mg/dL, 女性閉経後15~39mg/dLとした(表3)。

sdLDL-C 値の
健診・人間ドックにおける判定基準案

我々は2018年にsdLDL-C値および他の動脈硬化リスクとの関連を検討し, sdLDL-C値の正常値を30mg/dL未満, 30~49.9mg/dLは境界値, 50mg/dL以上は異常値, さらに40mg/dL以上で他の動脈硬化リスクが併存する場合は, 異常値とした50mg/dL以上とともに受診勧奨とするという判定基準を提案した¹⁹⁾。この提案は, 健診や人間ドックでsdLDL-C値を測定するケースが増える中で, 測定値分布や既往歴, 他の動脈硬化リスクとともに検討したもので, その後のデータやエビデンスの蓄積を踏まえて継続的に検討することとしていた。

今回, 前述のように詳細なsdLDL-C値の基準範囲(案)を提示したことや, 吹田研究, 久山町研究の結果を踏まえ, 新たに人間ドックや健診でのsdLDL-C値の判定基準を提案する(表4)。吹田研究や久山町研究の結果からsdLDL-C値45~50mg/dL以上でのCHDリスクの上昇が明らかに示されている。また, 久山町研究ではsdLDL-C値35mg/dLをカットオフとして, CHDリスクが2倍以上上昇することや, sdLDL-C値第4四分位(43.7mg/dL)以上の対象者はsdLDL-C値第1四分位(24.4mg/dL)未満の対象者と比較してCHDリスクが5倍以上上昇することが示されている¹²⁾¹³⁾。健診や人間ドックではリスクを見逃さないことがより重要であり, 精密検査や治療が必要となる可能性が高い人を的確に拾い上げることが必要と考え, 以前の提案より5mg/dLずつ低く設定した。また, 判定案については人間ドック学会が健診項目の判定基準の表記で用いている表現に合わせた。すなわち,

表3 sdLDL-C値の基準範囲(案)

| | sdLDL-C値 基準範囲 |
|---------------|------------------|
| 男性 | 13~45mg/dL |
| 女性 閉経前(55歳未満) | 11~35mg/dL |
| 女性 閉経後(55歳以上) | 15~39mg/dL |

表1の結果より, 男性, 女性閉経前後のsdLDL-C値の基準範囲(案)を示した。

sdLDL-C値25mg/dL未満を「異常なし」, 25~34.9mg/dLを「軽度異常」, 35~44.9mg/dLを「要経過観察」, 45mg/dL以上を「要治療」とした。ただし, 35mg/dL以上で他の動脈硬化リスク(他の脂質異常, 糖尿病, 高血圧, 肥満, 喫煙, 家族歴, 男性)が併存する場合は, 要治療と判定される45mg/dL以上とともに受診勧奨とすることとした。

今回も「異常なし」すなわち正常値と, 「要治療」すなわち異常値の間に, 「軽度異常」および「要経過観察」という境界値を設ける点は, 以前と同様に据え置いた。ある数値をボーダーラインとして, その上下で正常か異常かを判断できるようなエビデンスはまだ十分に得られておらず, 今後も検討を継続する必要があると考えられる。

我々の解析した人間ドック受診者のデータでは, LDL-C値140mg/dL以上を示す対象者は男性22642人中5687人(25.1%), 女性18220人中4183人(22.9%)であった。一方, sdLDL-C値45mg/dL以上を示したのは男性22642人中6149人(27.1%), 女性18220人中1699人(9.3%)であった。sdLDL-C値45mg/dL以上だが, 他の脂質異常症(LDL-C値140mg/dL以上, TG値150mg/dL以上, HDL-C値40mg/dL未満)に該当しない対象者は男性22642人中938人(4.1%), 女性18220人中190人(1.0%)であった。つまり, これまでの脂質異常症基準値に加え, sdLDL-C値45mg/dL以上の場合を要治療(以前の判定案では異常

表4 人間ドック・健診におけるsdLDL-C値判定基準（案）

| sdLDL-C値 | 判定案 | コメント案 |
|--------------|-------|---|
| 25mg/dL未満 | 異常なし | * 問題なし（治療中の場合は経過良好） |
| 25～34.9mg/dL | 軽度異常 | * 生活習慣改善による低下療法を推奨（要保健指導） |
| 35～44.9mg/dL | 要経過観察 | * 脂質以外の動脈硬化リスク [#] を確認 * 生活習慣改善とともに、動脈硬化性疾患の既往や糖尿病治療中などハイリスクの場合には薬物療法 ^{**} を含めた低下療法を推奨 |
| 45mg/dL以上 | 要治療 | * 動脈硬化性疾患の要精査（受診勧奨） * 薬物療法 ^{**} を含めた低下療法を推奨 |

[#]：脂質以外の主な動脈硬化リスク；糖尿病，高血圧，肥満，喫煙，家族歴，男性

^{**}：薬物療法；第一選択としてはHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）を推奨

2021年時点での人間ドック・健診でのsdLDL-C値判定基準を提案する。

値)として加えることで男性約4%，女性約1%が新たに基準に該当することになる。また，以前の判定案で異常値としたsdLDL-C値50mg/dL以上で，他の脂質異常症に該当しない対象者は男性22642人中538人(2.3%)，女性18220人中90人(0.5%)であり，基準を厳格にすることで該当者が男性で約2%，女性で約0.5%増加した。他の脂質異常症で要治療となり受診勧奨を受ける割合から考慮するとこの増分はわずかであるものの，CHDリスクの高い対象者をより厳格に拾い上げるためには今回の提案は妥当と考えられる。

sdLDL-C値が高値であった場合の対応として，軽度異常あるいは受診勧奨とならない要経過観察の場合には，他の脂質異常症と同様にまずは生活習慣の改善が求められる。つまり，健診後の措置としては要保健指導ということになる。特に飲酒や喫煙によるsdLDL-C値上昇の可能性が示されていることから，節酒・禁酒や禁煙の指導が必要である。要治療を含め受診勧奨と判断される場合には，健診や人間ドックから適切に医療機関への受診につなげることが重要である。受診させる紹介先に迷う場合には，CHDを扱う循環器専門医や，日本動脈硬化学会が認定する動脈硬化専門医などが適切な候補としてあげられる。実

際にsdLDL-C値が高値である場合の二次検査は，すでに動脈硬化性疾患が進展しているか否かが重要なポイントとなる。具体的な対応としては，胸痛などCHDを疑うエピソードがある場合や心電図異常がみられる場合には直ちに冠動脈評価を検討すべきである。無症状の場合，sdLDL-C値と頸動脈内膜肥厚との関連が示されており，これがみられる症例の多くにCHDがみられることや脳血管疾患そのものの重要なリスクであることから，頸動脈エコーの実施が検討されるべきである。治療としては，生活習慣改善では十分なsdLDL-C値低下を得られない場合には，薬物療法を開始すべきである。すでにLDL-C値を低下させる治療やTG値を低下させる治療がsdLDL-C値を低下させることが示されている²⁰⁾²¹⁾。薬物治療の第一選択はHMG-CoA還元酵素阻害剤であり，いわゆるストロングスタチンと呼ばれるロスバスタチンやアトルバスタチン，ピタバスタチンを適切に用いることでsdLDL-C値を50%程度低下させる。エゼチミブやフィブラートも有効であり，これらはスタチンで効果が不十分な場合にはスタチンと併用とし，スタチン不耐症のようにスタチンを用いることができない場合には単剤で使用することが可能である。現時点でsdLDL-C値を低下させ

たことによるCHDを含めた動脈硬化性疾患発症予防を示した直接的な研究結果はないため、具体的な治療目標値を設定することは困難であるが、前述の研究結果等からみて、判定案で「異常なし」すなわち正常値とした25mg/dL未満を目標とすることを提案したい。今後のエビデンス構築が期待される。

まとめ

本総説では日本でのsdLDL-C値のCHDに関する知見から、健診・人間ドックにおけるsdLDL-C値の判定基準案を新たに提案した。健診・人間ドックでは、sdLDL-C値25mg/dL未満を「異常なし」、25~34.9mg/dLを「軽度異常」、35~44.9mg/dLを「要経過観察」、45mg/dL以上を「要治療」とし、35mg/dL以上で他の動脈硬化リスク（他の脂質異常、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、家族歴、男性）が併存する場合は、要治療と判定される45mg/dL以上とともに受診勧奨とするのが妥当と考えられた。

利益相反

藍 真澄：デンカ株式会社と共同研究契約および研究費受入

参 考 文 献

- 1) Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease : an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J.* 2009 ; **157** : 111-7.e2.
- 2) Ito Y, Fujimura M, Ohta M, Hirano T. Development of a homogeneous assay for measurement of small dense LDL cholesterol. *Clin Chem.* 2011 ; **57** : 57-65.
- 3) Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease : results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem.* 2010 ; **56** : 967-76.
- 4) Koba S, Hirano T, Ito Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis.* 2006 ; **189** : 206-14.
- 5) Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002 ; **43** : 1363-79.
- 6) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988 ; **260** : 1917-21.
- 7) Tsai MY, Steffen BT, Guan W, et al. New Automated Assay of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Identifies Risk of Coronary Heart Disease : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 ; **34** : 196-201.
- 8) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small Dense LDL Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 ; **34** : 1069-77.
- 9) Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Copenhagen General Population Study. *JACC.* 2020 ; **75** : 2873-5.
- 10) Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 ; **15** : e0241993.
- 11) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort : the Suita study. *J Atheroscler Thromb.* 2013 ; **20** : 195-203.

- 12) Higashioka M, Sakata S, Honda T, et al. The Association of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease in Subjects at High Cardiovascular Risk. *J Atheroscler Thromb.* 2021 ; **28** : 79-89.
- 13) Higashioka M, Sakata S, Honda T, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Coronary Heart Disease in a Japanese Community. *J Atheroscler Thromb.* 2020 ; **27** : 669-82.
- 14) Ikezaki H, Furusyo N, Yokota Y, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Carotid Intimal Medial Thickness Progression. *J Atheroscler Thromb.* 2020 ; **27** : 1108-22.
- 15) Tabara Y, Arai H, Hirao Y, et al. The causal effects of alcohol on lipoprotein subfraction and triglyceride levels using a Mendelian randomization analysis : The Nagahama study. *Atherosclerosis.* 2017 ; **257** : 22-8.
- 16) Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, et al. Relationships between Smoking Status, Cardiovascular Risk Factors, and Lipoproteins in a Large Japanese Population. *J Atheroscler Thromb.* 2021 ; **28** : 942-53.
- 17) Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, et al. Reference Interval for Serum Concentration of Small Dense LDL Cholesterol in the Healthy Japanese Population. *Ann Clin Biochem.* (in press)
- 18) Ichihara K, Yamamoto Y, Hotta T, et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. *Ann Clin Biochem.* 2016 ; **53** : 347-56.
- 19) 今岡 渉, 山本泰司, 寅貝良子ほか. 健診・人間ドックでのSmall Dense LDL Cholesterol値の活用と基準値の検討. *新薬と臨牀* 2018 ; **67** : 706-17.
- 20) Ai M, Otokozaawa S, Bela FA, et al. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol.* 2008 ; **101** : 315-8.
- 21) Tokuno A, Hirano T, Hayashi T, et al. The Effects of Statin and Fibrate on Lowering Small Dense LDL-Cholesterol in Hyperlipidemic Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2007 ; **14** : 128-32.

Reference Values for Serum Concentration of Small Dense LDL-Cholesterol for Health Check-up in Japan (2021)

Marie Nakamura^{1,2}, Wataru Imaoka³, Toshio Kuroshima⁴, Yasushi Yamamoto³,
Ryoko Toragai⁴ and Masumi Ai¹

1 : *Department of Insured Medical Care Management, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)*

2 : *Koshigaya Laketown Clinic*

3 : *Kansai Occupational Health Association, ACTY Health Evaluation Center*

4 : *Kansai Occupational Health Association, Senri LC Health Evaluation Center*

Corresponding author : Masumi Ai

Department of Insured Medical Care Management, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, JAPAN

Abstract

Dyslipidemia is one of the risk factors for deadly atherosclerotic diseases. Small dense low-density lipoprotein (sdLDL) particles are smaller and denser parts of LDL particles, which have been recognized to be highly atherogenic. A novel assay for the measurement for serum concentration of sdLDL-cholesterol (sdLDL-C) has been approved as *in vitro* diagnostics by Pharmaceuticals and Medical Devices Agency in Japan since October 2021.

In this review article, new reference values of serum sdLDL-C are proposed for health check-up in Japan. Summary of recent epidemiological outcomes is also shown for sdLDL-C as a risk for atherosclerosis. The upper limit for the normal sdLDL-C level should be <25mg/dL. Those with sdLDL-C levels between 25 and 44.9mg/dL are on the border line and need followed up. Those with sdLDL-C levels more than 45mg/dL need medical treatment and should be recommended to see a physician. Recommendation to see a physician should also assign to those with sdLDL-C levels between 35 and 44.9mg/dL and any of the other risk factors for atherosclerosis (male gender, obesity, cigarette smoking, having diabetes, hypertension, family history of atherosclerotic diseases, and/or dyslipidemia other than high sdLDL-C levels). Overall the data confirmed that it is clinically valuable to add the sdLDL-C measurement to conventional laboratory tests in order to determine the risk for atherosclerosis.

(受理日：2021年11月9日)