

## Small dense LDL コレステロール

木庭新治

昭和医科大学医学部 内科学講座 循環器内科学部門

日本動脈硬化学会 医療保険委員会

※下記は、2026年1月23日の日本動脈硬化学会医療保険委員会 Web 講演会の内容を解説したものです。

低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) は粒子の大きさにより脂質組成が異なり、粒子径 25.5 nm 以下、比重 1.044~1.063g/mL の粒子は small dense LDL (sdLDL) と呼ばれ、large buoyant LDL (lbLDL) に比べ、動脈硬化惹起性が高いことが知られています。その理由としては、①LDL 受容体との結合親和性が低く、循環血中滞在時間が長い。②LDL 受容体以外の経路で細胞表面に結合しやすい。③動脈壁への透過性が高い。④動脈壁のプロテオグリカンとの結合力が強く、動脈壁に蓄積しやすい。⑤Phospholipid と cholesteryl ester の被酸化性が高く、脂質過酸化物を形成しやすい。⑥被糖化性が高い。⑦陰性荷電 LDL が豊富。⑧リポ蛋白関連 phospholipase A2 が豊富。⑨アポ蛋白 CIII が豊富などです<sup>1</sup>。sdLDL の粒子濃度を測定する方法は種々ありますが、我が国で開発されたホモジェナス法は汎用自動分析装置を用いて、sdLDL のコレステロールを直接測定することができ、測定値の再現性や精度が高く、迅速簡便に検査することが可能で<sup>2</sup>、「冠動脈性心疾患(coronary heart disease: CHD)発症リスクの管理の補助」を目的として 2021 年に体外診断用医薬品の承認を取得しました。この測定法は、2段階反応を利用します。第1反応では、界面活性剤およびスフィンゴミエリナーゼが sdLDL 以外のリポ蛋白に作用し、コレステロールオキシダーゼ/エステラーゼの酵素反応によりこれらのコレステロールが消去されます。第2反応では、残存した sdLDL 中のコレステロール (sdLDL-C) が標準的なコレステロール測定法 (コレステロールオキシダーゼ/エステラーゼ、ペルオキシダーゼ) により定量化されます。米国国立衛生研究所の Sampson 博士らは、この方法を用いて、Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) の脂質低下薬を服用していない一般住民の検体を測定した結果から、LDL コレステロール (LDL-C) と Triglyceride を用いた lbLDL

コレステロール (lbLDL-C) の計算式を導き、LDL-C から lbLDL-C を差し引き推算して sdLDL-C を算出しました<sup>3</sup>。米国の MESA、ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities study)、Framingham Offspring study の統合解析 (15,933 例) では、この方法で直接測定した sdLDL-C と推算 sdLDL-C を比較しました<sup>4</sup>。直接測定した sdLDL-C の 4 分位の増加とともに、動脈硬化性心血管疾患 (Atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD) の発症は増加しましたが、推算 sdLDL-C では認めませんでした (表 1)<sup>4</sup>。したがって、直接測定の有用性が示唆されました。

表 1 動脈硬化性心血管疾患の 10 年発症リスク 直接法 sdLDL-C と Sampson 法の比較

Cohort	sdLDL-C Analysis	Quartile 1		Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4	
		mg/dL	HR <sub>adj</sub> (95% CI)	mg/dL	HR <sub>adj</sub> (95% CI)	mg/dL	HR <sub>adj</sub> (95% CI)	mg/dL	HR <sub>adj</sub> (95% CI)
All Subjects	Direct	<28.1	1.00 (ref)	28.1–<39.3	1.12 (1.07-1.17)	39.3–<54.2	1.27 (1.16-1.39)	54.2–214.8	1.56 (1.31-1.85)
	Calculated	<33.3	1.00 (ref)	33.3–<42.0	1.06 (0.88-1.14)	42.0–<51.8	1.11 (0.96-1.28)	51.8–211.0	1.19 (0.99-1.51)
Men	Direct	<29.6	1.00 (ref)	29.6–<41.3	1.14 (1.07-1.21)	41.3–<55.1	1.30 (1.14-1.47)	55.1–151.8	1.57 (1.26-1.96)
	Calculated	<33.3	1.00 (ref)	33.3–<43.1	1.05 (0.94-1.16)	42.1–<5.15	1.09 (0.90-1.32)	51.5–149.1	1.15 (0.84-1.56)
Women	Direct	<27.1	1.00 (ref)	27.1–<37.5	1.11 (1.04-1.18)	37.5–<53.0	1.26 (1.09-1.45)	53.0–214.8	1.58 (1.19-2.08)
	Calculated	<33.2	1.00 (ref)	33.3–<41.9	0.95 (0.83-1.08)	41.9–<52.1	0.91 (0.71-1.16)	52.1–210.0	0.85 (0.56-1.29)
Non-AA	Direct	<29.4	1.00 (ref)	29.4–<40.9	1.11 (1.06-1.17)	40.9–<56.1	1.25 (1.13-1.39)	56.1–214.8	1.51 (1.25-1.84)
	Calculated	<34.5	1.00 (ref)	34.5–<43.3	0.99 (0.91-1.09)	43.3–<52.9	0.99 (0.83-1.17)	52.9–211.0	0.96 (0.61-1.51)
AA	Direct	<23.8	1.00 (ref)	23.8–<33.0	1.10 (0.99-1.22)	33.0–<44.9	1.22 (0.98-1.52)	44.9–122.3	1.47 (0.97-2.22)
	Calculated	<29.7	1.00 (ref)	29.7–<37.1	1.05 (0.90-1.23)	37.1–<45.8	1.11 (0.82-1.49)	45.8–119.1	1.20 (0.71-2.03)

補正因子：年齢、性別、人種、総コレステロール、HDL、糖尿病、高血圧、高血圧治療、喫煙、コレステロール薬療法, AA, African American (文献 4 より引用)

### sdLDL-C の CHD 発症リスク

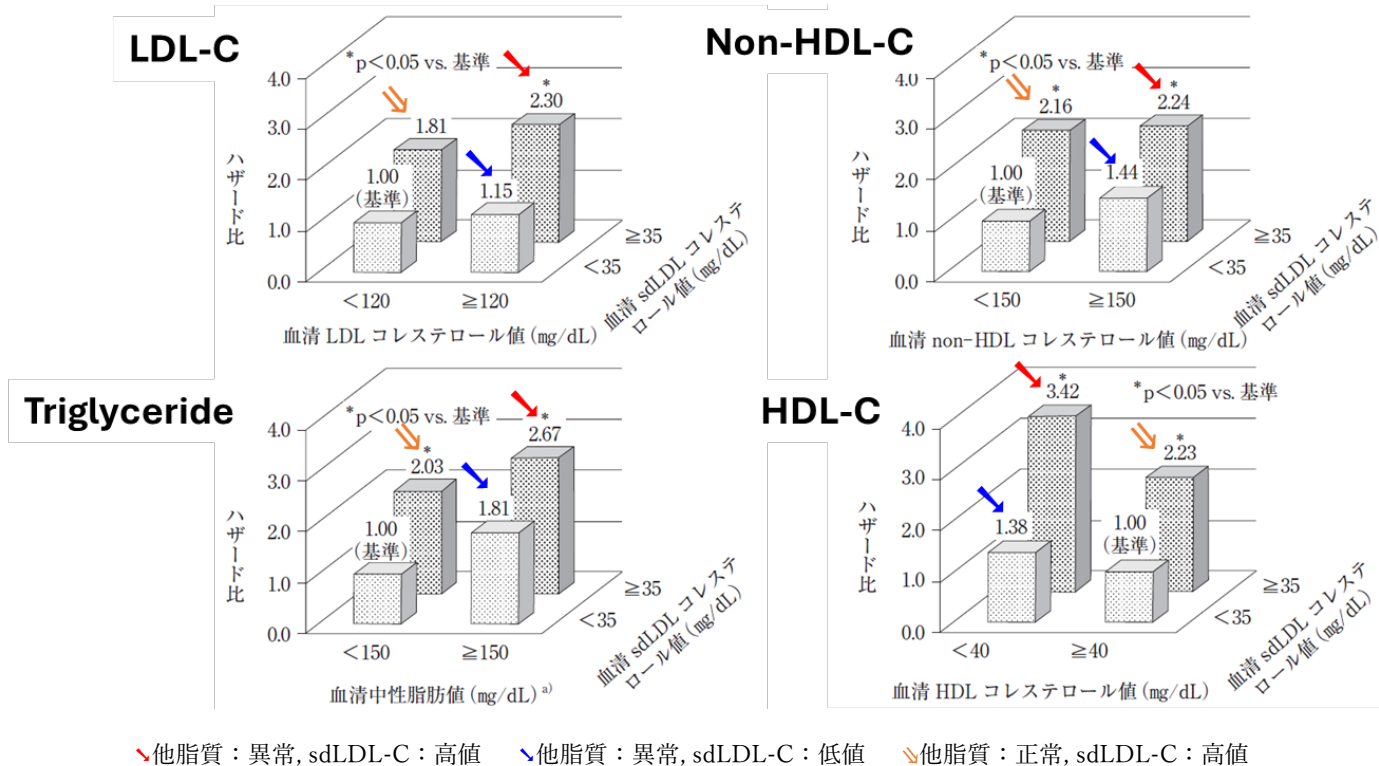
この直接法を用いて、国内外の前向きコホート研究の保存血清の sdLDL-C 値が測定され、高値例での高い CHD 発症リスクが報告されました<sup>4,10</sup>。米国の Women's Health Study では、45 歳以上の健康な米国人医療専門職女性 27,552 例を 15.7 年間追跡し、sdLDL-C 高値群 (51.0 mg/dL 以上) で心筋梗塞の発症が有意に増加しました<sup>8</sup>。デンマークの Copenhagen General Population study では一般住民 38,322 例で測定し、3.1 年間追跡しました。sdLDL-C 高値と心筋梗塞発症との関係が認められました<sup>9</sup>。我が国では吹田研究で、心血管疾患の既往の無い 30-79 歳の住民 2,034 人を 11.7 年間

追跡し、sdLDL-C 高値群（49.1 mg/dL 以上）で心血管疾患や冠動脈疾患の発症が有意に増加しました<sup>5</sup>。久山町研究での住民 3080 人を対象に 8 年間追跡した CHD 発症ハザード比では、既存の脂質項目が異常であっても、sdLDL-C 低値群で有意な CHD リスクを認めず、既存の脂質項目が基準範囲でも、sdLDL-C 高値（35 mg/dL 以上）群では有意な CHD リスク上昇を認めました（図 1）<sup>10 11</sup>。

### sdLDL-C の CHD 再発リスク

中国 3 施設の CHD 患者 4,148 例を 5.1 年間追跡した結果では、sdLDL-C 最高 4 分位（38.58 mg/dL 以上）で主要心血管事故が有意に増加し、LDL-C 低値群でも認めました<sup>12</sup>。我が国の単施設からの報告では、安定 CHD 患者 1034 例を 12 年間追跡し、sdLDL-C 高値（32.1 mg/dL 以上）で CHD の再発が有意に多く、sdLDL-C 高値は LDL-C、non-HDL-C、アポリポ蛋白 B で補正しても同様に、これらの従来リスク因子の影響をさらに増強しました<sup>13</sup>（図 2）。また推算 sdLDL-C との比較も検討され、直接測定した sdLDL-C の結果がより有用でした。我が国の安定 CHD 患者を対象にピタバスタチンの高用量（4 mg）と低用量（1 mg）に割り付けし、主要心血管イベントの発症を比較した REAL-CAD study のサブ解析で、低用量群では治療前の sdLDL-C 最高 4 分位群（34.3 mg/dL 以上）で主要心血管事故が有意に多かったこと、最高 4 分位群でのみ高用量による主要心血管事故抑制が観察されました。これらの結果から、sdLDL-C 高値はハイリスクの CHD 患者であることが示唆されました<sup>14</sup>。

図 1. Small dense LDL-C と他の脂質指標のレベル別の冠動脈疾患発症リスク



住民 3080 人を対象に 8 年間追跡した CHD 発症ハザード比を既存脂質項目 (LDL-C、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C) が異常であっても、sdLDL-C 低値で有意な CHD リスクを認めなかった(→)。既存の脂質項目が基準範囲でも、sdLDL-C 高値では有意な CHD リスク上昇を認めた(⇒) 文献 9 より引用

図 2. sdLDL 高値と CHD の再発ハザード比

No. of events/subjects			No. of events/subjects		
< 32.1 mg/dL	159/638		< 32.1 mg/dL	104/422	
≥ 32.1 mg/dL	146/396		≥ 32.1 mg/dL	74/191	
	Hazard ratio [95% CI]	p		Hazard ratio [95% CI]	p
Model 1	1.47 [1.15-1.89]	0.0021	Model 3	1.46 [1.06-2.02]	0.0220
Model 1 + LDL-C	1.50 [1.14-1.97]	0.0041	Model 3 + LDL-C	1.46 [1.02-2.11]	0.0383
Model 1 + Non-HDL-C	1.48 [1.12-1.97]	0.0062	Model 3 + Non-HDL-C	1.46 [1.02-2.11]	0.0411
Model 1 + ApoB	1.47 [1.10-1.97]	0.0094	Model 3 + ApoB	1.52 [1.04-2.23]	0.0319
Model 2	1.45 [1.14-1.86]	0.0029	Model 4	1.48 [1.07-2.05]	0.0178
Model 2 + LDL-C	1.47 [1.11-1.93]	0.0063	Model 4 + LDL-C	1.46 [1.02-2.09]	0.0399
Model 2 + ApoB	1.47 [1.11-1.93]	0.0063	Model 4 + ApoB	1.54 [1.05-2.25]	0.0281

安定 CHD 患者 1034 例の 12 年間の追跡で、sdLDL-C 高値 (32.1 mg/dL 以上) は CHD 再発の独立したリスク因子であり、既存の LDL-C、Non-HDL-C、アポリポ蛋白 B のいずれとも独立し、更にこれらの中で最も CHD 再発のリスクを反映した。

(A)全例、(B)スタチン服用者

補正因子 Model 1:年齢、性別、BMI、現在の喫煙、収縮期血圧、糖尿病、HbA1c、降圧薬の服用、抗血小板薬の服用、脂質低下薬の服用、Triglyceride 値。Model 2 は Model 1 + HDL-C 値。Model 3: 年齢、性別、BMI、現在の喫煙、収縮期血圧、糖尿病、HbA1c、降圧薬の服用、抗血小板薬の服用、Triglyceride 値。Model 4: Model 3 + HDL-C 値。文献 11 より引用

### sdLDL-C の基準値

日本人の健康診断受診者の中から健康人 6,540 人を抽出し、sdLDL-C 値を分析した結果、男性 23.9 (12.6-45.3)、閉経前女性 20.0 (11.4-35.1)、閉経後女性 23.7 (14.6-38.6) mg/dL が基準値と判定されました<sup>15</sup>。

### sdLDL-C の日内変動

日本人の健康人と糖尿病患者の朝昼夕の食前後と就寝前の日内変動を測定した結果では、sdLDL-C の食後の増加は糖尿病患者で 1-2 mg/dL と僅かで、この結果はスタチン服用者や糖尿病に対する薬物療法中の患者でも同様でした。非空腹時検体でも評価可能と判断されました<sup>16</sup>。

### 文献

- 1) Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglul, Catapano AL and Ginsberg HN: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2020; 41:2313-2330
- 2) Ito Y, Fujimura M, Ohta M and Hirano T: Development of a homogeneous assay for measurement of small dense LDL cholesterol. *Clin Chem*, 2011; 57:57-65
- 3) Sampson M, Wolska A, Warnick R, Lucero D and Remaley A: A New Equation Based on the Standard Lipid Panel for Calculating Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Its Use as a Risk-Enhancer Test. *Clinical Chemistry*, 2021; 67:987-997

- 4) Schaefer EJ, Ikezaki H, Diffenderfer MR, Lim E, Liu CT, Hoogeveen RC, Guan W, Tsai MY and Ballantyne CM: Atherosclerotic cardiovascular disease risk and small dense low-density lipoprotein cholesterol in men, women, African Americans and non-African Americans: The pooling project. *Atherosclerosis*, 2023; 367:15-23
- 5) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T and Miyamoto Y: 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
- 6) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, Couper D, Virani SS, Kathiresan S, Boerwinkle E and Ballantyne CM: Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014; 34:1069-1077
- 7) Tsai MY, Steffen BT, Guan W, McClelland RL, Warnick R, McConnell J, Hoefner DM and Remaley AT: 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) Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM and Pradhan AD: Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 75:2122-2135
- 9) Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, Varbo A, Kamstrup PR and Afzal S: Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Copenhagen General Population Study. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 75:2873-2875
- 10) Higashioka M, Sakata S, Honda T, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Goto K, Kitazono T, Osawa H and Ninomiya T: Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Coronary Heart Disease in a Japanese Community. *J Atheroscler Thromb*, 2020; 27:669-682
- 11) 二宮 利, 東岡 真 and 坂田 智: 臨牀指針 血清 small dense LDL コレステロール値と虚血性心疾患発症の関係 : 久山町研究. *臨牀と研究 = The Japanese journal of clinical and experimental medicine*, 2020; 97:349-352
- 12) Jin JL, Zhang HW, Cao YX, Liu HH, Hua Q, Li YF, Zhang Y, Wu NQ, Zhu CG, Xu RX, Gao Y, Li XL, Cui CJ,

- Liu G, Sun J, Dong Q, Guo YL and Li JJ: Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 19:45
- 13) Koba S, Satoh N, Ito Y, Yokota Y, Tsunoda F, Sakai K, Nakamura Y, Shoji M, Hirano T and Shinke T: Impact of Direct Measurement of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol for Long-Term Secondary Prevention in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Clin Chem*, 2024; 70:957-966
- 14) Ishii J, Kashiwabara K, Ozaki Y, Takahashi H, Kitagawa F, Nishimura H, Ishii H, Iimuro S, Kawai H, Muramatsu T, Naruse H, Iwata H, Tanizawa-Motoyama S, Ito H, Watanabe E, Matsuyama Y, Fukumoto Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Hokimoto S, Miyauchi K, Ohtsu H, Izawa H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Matsuzaki M and Nagai R: Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29:1458-1474
- 15) Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, Kuroshima T, Toragai R, Ito Y, Yoshida H and Ai M: Reference interval for serum concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in the healthy Japanese population. *Ann Clin Biochem*, 2022; 59:242-252
- 16) Hayashi T, Ai M, Goto S, Nakamura M, Nagaike H, Suzuki R, Abe Y, Ohta M, Ito Y and Hirano T: Circadian Rhythm of Subspecies of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and High-Density Lipoprotein-Cholesterol in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*, 2023; 30:3-14