

正常コレステロールを示す冠動脈疾患患者における Small Dense 低比重リポ蛋白の関与

Role of Small Dense Low-Density Lipoprotein in Coronary Artery Disease Patients With Normal Plasma Cholesterol Levels

木庭 新治
平野 勉*
坂上 太郎*
酒井 敬子*
近藤 武志
萬屋 穰
鈴木 洋
村上 幹高
片桐 敬

Shinji Koba, MD
Tsutomu Hirano, MD*
Taro Sakaue, MD*
Keiko Sakai, MD*
Takeshi Kondo, MD
Minoru Yoroziya, MD
Hiroshi Suzuki, MD
Mikitaka Murakami, MD
Takashi Katagiri, MD, FJCC

Abstract

Objectives. The relationship between plasma low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and the risk of coronary artery disease (CAD) is known, but the other characteristics of LDL, particularly particle size and density, are unclear. The relationship between small dense LDL phenotype and non-diabetic, normocholesterolemic CAD was investigated in 70 patients with angiographically documented CAD, and 38 age-matched control subjects.

Methods. Peak LDL particle diameter was determined by using 2-16% polyacrylamide gradient gel electrophoresis. Small dense LDL phenotype was defined as particle diameter equal to or less than 255 Å.

Results. LDL particle diameters in patients with CAD were significantly smaller than those in controls (252.4 ± 6.9 vs 259.3 ± 8.8 Å, mean \pm SD, $p < 0.0001$). Prevalence of small dense LDL was markedly higher in patients with CAD (72%) than in subjects without CAD (24%). CAD patients had significantly lower high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and apolipoprotein A-1 levels (39.3 ± 8.8 vs 49.8 ± 12.0 , 108.1 ± 20.6 vs 122.9 ± 20.1 mg/dl), and higher lipoprotein (a) and apolipoprotein B levels (28.8 ± 30.4 vs 16.8 ± 18.8 , 96.5 ± 21.8 vs 80.2 ± 14.9 mg/dl) than non-CAD subjects, whereas total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, remnant-like particle cholesterol and insulin levels were not increased in CAD patients compared with non-CAD subjects. Stepwise regression analysis revealed that LDL particle size was the most powerful independent determinant of CAD (F value = 20.04, $p < 0.0001$). Logistic regression analysis revealed that small dense LDL phenotype [relative risk (RR) of 7.0, 95% confidence interval (95% CI) 2.4 - 20.1], low HDL-cholesterol (RR of 5.6, 95% CI 2.1 - 15.2), and increased apolipoprotein B (RR of 5.8, 95% CI 1.8 - 18.5) were independently associated with incidence of CAD.

Conclusions. High prevalence of small dense LDL is a leading cause of CAD with even normal cholesterol levels.

J Cardiol 2000; 36(6): 371 - 378

Key Words

Lipoproteins, LDL (small dense)
Cholesterol (normal)

Coronary artery disease

Risk factors

昭和大学医学部 第三内科, *第一内科: 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

The Third Department of Internal Medicine, *The First Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: Koba S, MD, The Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Hatanodai 1-5-8, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666

Manuscript received July 12, 2000; revised August 22, 2000; accepted August 23, 2000

はじめに

血清コレステロール，とくに低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)コレステロールの増加が冠動脈疾患の独立した危険因子であることは，欧米においても我が国においても明白である^{1,2)}．LDLは比重1.019 - 1.063の幅広いリポ蛋白粒子の集合で，均質ではなく，亜分画の存在が知られている^{3,4)}．近年，LDLの量的異常だけでなく，質的異常の冠動脈疾患への関与が指摘されている．すなわち，LDL粒子径を255Åを境にそれより大きく比重の軽いlarge buoyant LDL(パターンA)とそれより小さく比重の重いsmall dense LDL(パターンB)に分けると，パターンBの人はパターンAの人に比べて冠動脈疾患の危険度が3倍高率であるという⁵⁾．

最近の欧米の大規模疫学研究から従来の冠危険因子である総コレステロール，中性脂肪，HDLコレステロールに加え，リポ蛋白(a)，空腹時インスリン，アポリポ蛋白B(アポB)，レムナント様リポ蛋白(remnant-like particle: RLP)コレステロールやsmall dense LDLが新しい冠危険因子として注目されている⁶⁻¹⁰⁾．欧米人に比べて血清コレステロール値の低い日本人においては，HDLコレステロールとアポリポ蛋白A-(アポA-)の低下やアポBの増加が冠動脈疾患患者の特徴であり^{11,12)}，また最近，正常コレステロール値冠動脈疾患患者ではRLPコレステロールが最も強い寄与因子であったとの報告もみられる¹³⁾．したがって，従来からの主要冠危険因子以外の因子が日本人の冠動脈疾患には強く関連していることが推察される．我々はすでに，日本人男性の冠動脈疾患例では，他の冠危険因子以上にsmall dense LDLが高頻度にみられることを報告した¹⁴⁾．しかしながら，血清コレステロール値が正常範囲の冠動脈疾患患者において，どの程度LDLの質的異常が存在するかは不明である．そこで今回，我々は，血清コレステロール正常例の冠動脈疾患患者における従来の冠危険因子とLDL粒子径やRLPコレステロールを含めた新しい冠危険因子を比較検討した．

対象と方法

1. 対象

対象は，1999年4 - 8月に昭和大学病院に入院し，

冠動脈造影により冠動脈疾患と診断された70歳以下の連続患者70例(冠疾患群)と，年齢を一致させた，心臓カテーテル検査により冠動脈疾患が否定された，あるいは狭心症症状がなく，運動負荷検査で胸痛も心電図変化もみられず，冠動脈疾患が否定的な患者38例(対照群)である．

冠動脈疾患の診断基準は以下の3項目のいずれかを認めた者とした．1)冠血行再建術の既往歴がある．2)冠動脈造影上50%以上の狭窄がある．3)有意な冠動脈狭窄はみられないが，アセチルコリンの冠動脈内投与により冠動脈攣縮および虚血性心電図変化または狭心症症状が誘発された者である．冠微小血管性狭心症が疑われた患者は今回の検討から除外し，入院時血清コレステロール値が220mg/dl未満の患者とした．またLDL粒子径に影響を与える糖尿病，高度な肝腎機能障害，重症感染症および悪性腫瘍に罹患している患者は除外した．

2. 方法

患者背景として，収縮期血圧160mmHg以上あるいは拡張期血圧95mmHg以上の診断歴あるいは降圧薬を服用している患者を高血圧症とし，喫煙歴は今回の入院時点における喫煙習慣の有無によって決定した．冠動脈造影の検査施行前の空腹時または入院3日以内の絶食状態の早朝空腹時に採血を施行し，血糖，血清尿酸，総コレステロール，中性脂肪，HDLコレステロール，リポ蛋白(a)，インスリンを通常の臨床検査で，LDLコレステロールを酵素的測定法¹⁵⁾で，RLPコレステロールは免疫吸着法¹⁶⁾で測定した．LDLサイズはKraussら¹⁷⁾の方法に従い，血清を2 - 16%ポリアクリルアミドグラジエントゲルで電気泳動を行い，オイルレッドOで染色し，移動距離からLDLサイズを求めた．

3. 統計解析

統計解析は統計ソフトStatView 5.0J(SAS Institute Inc.)を用いて，2群の平均値の差については，対応のないStudentのt検定で，割合の検定は²検定で行った．2変数間の単相関はPearsonの相関係数を用いて検討し，多変数における独立性の検討をステップワイズ回帰分析とロジスティック回帰分析を用いて検討した． $p < 0.05$ を有意差の判定とした．

Table 1 Patient characteristics

	Non-CAD (n = 38)	CAD (n = 70)	p value
Male	28 (74%)	65 (93%)	0.0059
Age (yr)	55.4 ± 12.9	58.4 ± 9.0	NS
Body mass index (kg/m ²)	22.8 ± 2.6	23.7 ± 3.4	NS
Current smoking (%)	42	50	NS
Hypertension (%)	38	49	NS

Continuous values are mean ± SD.
CAD = coronary artery disease.

Table 2 Comparison of metabolic parameters between non-CAD subjects and CAD patients

	Non-CAD (n = 38)	CAD (n = 70)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	174.1 ± 28.3	173.1 ± 29.6	NS
Triglyceride (mg/dl)	119.9 ± 134.3	128.6 ± 63.7	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	104.7 ± 23.9	106.1 ± 24.0	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.8 ± 12.0	39.9 ± 8.8	< 0.0001
Apolipoprotein A- (mg/dl)	122.9 ± 20.1	108.1 ± 20.6	0.0007
Apolipoprotein B (mg/dl)	80.2 ± 14.9	96.5 ± 21.8	0.0001
RLP-cholesterol (mg/dl)	5.5 ± 7.7	6.0 ± 4.5	NS
Lp(a) (mg/dl)	16.8 ± 18.8	28.8 ± 30.4	0.0458
Uric acid (mg/dl)	5.9 ± 1.5	6.4 ± 1.7	NS
Glucose (g/dl)	95.8 ± 14.7	93.4 ± 15.0	NS
IRI (μU/ml)	8.8 ± 10.4	7.4 ± 4.2	NS
HbA _{1c} (%)	4.5 ± 0.6	4.9 ± 1.3	NS
LDL size (Å)	259.3 ± 8.8	252.4 ± 6.9	< 0.0001
LDL phenotype B (%)	24	72	< 0.0001

Continuous values are mean ± SD.

LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; RLP = remnant-like particle; Lp(a) = lipoprotein(a); IRI = immunoreactive insulin; Hb = hemoglobin. Other abbreviation as in Table 1.

結 果

1. 冠疾患群と対照群における冠危険因子の比較

2群における患者背景を Table 1 に示す。冠疾患群の構成は急性心筋梗塞 10 例，陳旧性心筋梗塞 28 例，安定狭心症 17 例，不安定狭心症 8 例，冠攣縮性狭心症 6 例，無痛性心筋虚血 1 例であった。冠疾患群で男性が有意に多かった。平均年齢，肥満度指数 (body mass index: BMI)，喫煙率と高血圧の罹患率には差を認めなかった。

2群における血清脂質，尿酸，血糖とインスリンの比較を Table 2 に示す。総コレステロール，LDL コレ

ステロール，中性脂肪と RLP コレステロールでは両群間に有意差はみられなかったが，冠疾患群では HDL コレステロールとアポ A- が有意に低値で，リポ蛋白 (a) とアポ B が有意に高値であった。冠疾患群 70 例中 18 例がヒドロキシメチルグルタリル CoA 還元酵素阻害薬やベザフィブラートなどの高脂血症治療薬を内服しており，これらの患者を除いた 52 例においても検討したが，Table 3 に示すように結果は同様であった。冠疾患群で男性が有意に多かったため，男性例のみでも検討を行ったが，Table 4 に示すように結果は同様であった。

Table 3 Comparison of metabolic parameters between non-CAD subjects and CAD patients not receiving antihyperlipidemic drugs

	Non-CAD (n = 38)	CAD (n = 52)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	174.1 ± 28.3	168.7 ± 30.8	NS
Triglyceride (mg/dl)	119.9 ± 134.3	123.5 ± 61.1	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	104.7 ± 23.9	102.3 ± 23.7	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.8 ± 12.1	39.4 ± 8.6	< 0.0001
Apolipoprotein A- (mg/dl)	122.9 ± 20.1	105.6 ± 19.6	0.0002
Apolipoprotein B (mg/dl)	80.2 ± 14.9	94.2 ± 20.2	0.0008
RLP-cholesterol (mg/dl)	5.6 ± 7.8	5.5 ± 2.8	NS
Lp(a) (mg/dl)	16.8 ± 18.8	29.2 ± 29.4	0.0383
Uric acid (mg/dl)	5.9 ± 1.5	6.6 ± 1.7	NS
Glucose (g/dl)	95.8 ± 14.7	93.1 ± 15.1	NS
IRI (μU/ml)	8.8 ± 10.4	7.7 ± 4.4	NS
HbA _{1c} (%)	4.5 ± 0.6	4.7 ± 1.5	NS
LDL size (Å)	259.5 ± 8.8	252.6 ± 6.7	< 0.0001
LDL phenotype B (%)	26	74	< 0.0001

Continuous values are mean ± SD.
Abbreviations as in Tables 1, 2.

Table 4 Comparison of metabolic parameters between non-CAD subjects and CAD male patients

	Non-CAD (n = 28)	CAD (n = 65)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	170.8 ± 27.9	171.4 ± 28.2	NS
Triglyceride (mg/dl)	134.7 ± 154.0	128.3 ± 63.6	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	102.5 ± 26.4	104.5 ± 23.7	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	48.9 ± 12.3	39.8 ± 8.4	0.0001
Apolipoprotein A- (mg/dl)	122.8 ± 18.8	108.1 ± 18.5	0.0010
Apolipoprotein B (mg/dl)	79.6 ± 16.1	95.2 ± 21.0	0.0010
RLP-cholesterol (mg/dl)	6.1 ± 8.8	6.0 ± 4.6	NS
Lp(a) (mg/dl)	15.5 ± 20.2	28.1 ± 30.0	0.0577
Glucose (g/dl)	95.4 ± 15.4	93.6 ± 15.3	NS
IRI (μU/ml)	7.0 ± 4.1	7.5 ± 4.2	NS
LDL size (Å)	258.3 ± 9.0	252.6 ± 7.1	0.0014

Continuous values are mean ± SD.
Abbreviations as in Tables 1, 2.

2. LDL 粒子径の比較

2-16% ポリアクリルアミドグラジエントゲル電気泳動により求めた LDL 主要粒子径の比較を Fig. 1 に示す。冠疾患群では対照群に比べて有意に小さく(冠疾患群 252.4 ± 6.9, 対照群 259.3 ± 8.8 Å, $p < 0.0001$), パターン B は有意に多かった(冠疾患群 72%, 対照群 24%, $p < 0.0001$)。冠疾患群における高脂血症治療薬

服用患者を除いた 52 例でも結果は同様で, LDL 粒子径は有意に小さく(252.6 ± 6.7 Å, $p < 0.0001$), 74% の患者がパターン B を有していた(Table 3)。LDL の主要粒子径は血清中性脂肪値と有意な負の相関($r = -0.525$, $p < 0.0001$)を, HDL コレステロール値と有意な正相関($r = 0.363$, $p = 0.0002$)を示した(Fig. 2)。

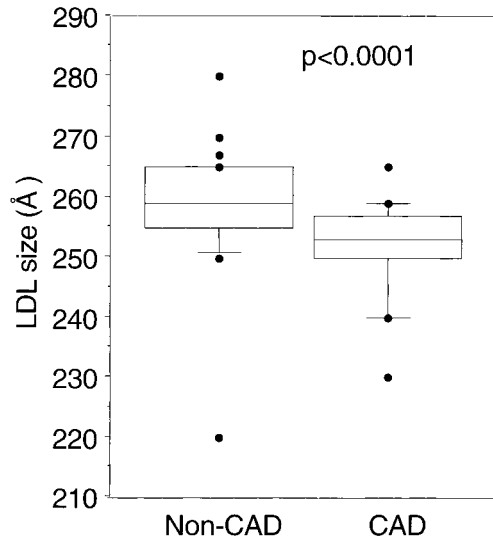


Fig. 1 Comparison of LDL particle diameter between non-CAD subjects and CAD patients

Box plot comparing LDL particle diameter in non-CAD subjects and CAD patients. Horizontal lines mark the 10th, 25th, 50th, 75th, and 90th percentile points of data. The box includes the 25th through 75th percentiles. The 5th and 95th percentiles are shown as symbols below and above the 10% and 90% caps, respectively. Abbreviations as in Tables 1, 2.

3. 多変量解析

ステップワイズ回帰による重回帰分析により冠動脈疾患の危険因子について検討したところ、LDLサイズが最も強力な独立した因子($F = 20.04, p < 0.0001$)で、つぎにアポB($F = 16.68, p < 0.0001$)であった。パターンB、アポB高値($> 100\text{mg/dl}$)、HDLコレステロール低値($< 40\text{mg/dl}$)、中性脂肪高値($> 150\text{mg/dl}$)、リポ蛋白(a)高値($\geq 40\text{mg/dl}$)、高血圧および喫煙歴の7項目でロジスティック回帰による重回帰分析を行うと、パターンB、アポB高値とHDLコレステロール低値が独立した強力な寄与因子であることが認められた(Table 5)。

考 察

本研究で正常コレステロール値の冠動脈疾患群でのLDL粒子径は、正常コレステロール値の対照群に比べて著明に小さく、粒子径が255Åより小さく比重が重いsmall dense LDLを有するパターンBも有意に多いことが確認された。本研究では糖尿病例は除外しているが、両群間でBMI、喫煙率および高血圧の頻度など、従来の冠危険因子に差はなかった。しかしながら、冠疾患群では高率にsmall dense LDLがみられ、重回帰分析結果からLDL粒子の質的異常の存在が冠動脈疾患への最も強い寄与因子であった。

Small dense LDLは、その小さい粒子サイズから血

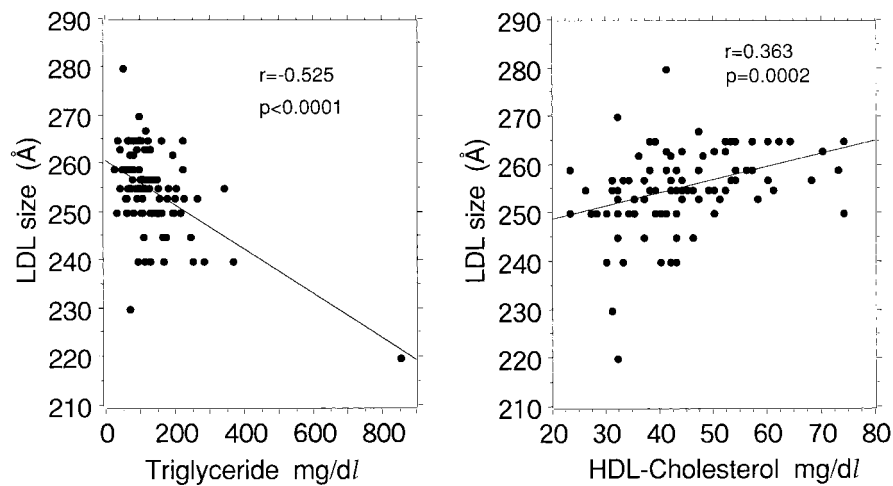


Fig. 2 Relationship between plasma triglyceride level and LDL particle diameter (left) and between plasma HDL-cholesterol and LDL particle diameter (right) in all subjects

Abbreviations as in Table 2.

Table 5 Multiple logistic regression analysis of coronary artery disease factors

Independent variables	Odds ratio	95% CI	p value
Small dense LDL(≤ 25.5 nm)	7.0	2.4 - 20.1	0.0003
Low HDL-cholesterol(< 40 mg/dl)	5.6	2.1 - 15.2	0.0006
Increased apoprotein B(> 100 mg/dl)	5.8	1.8 - 18.5	0.0027
Increased triglyceride(> 150 mg/dl)	3.0	1.0 - 8.8	0.0421
Increased Lp(a ≥ 40)	4.4	0.9 - 20.6	0.0620
Smoking	1.5	0.6 - 3.6	0.3335
Hypertension	1.5	0.7 - 3.4	0.3425

CI = confidence interval. Other abbreviations as in Table 2.

管壁を透過しやすく、またLDL受容体に対する親和性が低いため、血液中での停滞時間が長い¹⁸⁾。そのうえ、small dense LDLはビタミンEやコピキノール10に乏しく、酸化されやすい¹⁹⁾。したがって、血管壁内において変性LDLになりやすく、より動脈硬化を惹起しやすいと考えられている。欧米での多くの大規模疫学調査から、冠動脈疾患患者の40 - 60%においてsmall dense LDLがみられているが、それが他の危険因子に独立したものの否かは明らかではない。我々は欧米人に比べて血清コレステロール値の低い日本人の冠動脈疾患男性患者において、small dense LDLがより高頻度に見られることをすでに報告した¹⁴⁾。今回、血清コレステロール値が220mg/dl未満を示す、いわゆる正常コレステロール血症の患者においても、冠動脈疾患を有する人でsmall dense LDLが高率であり、LDL粒子の質的異常が独立した危険因子であることを確認した。

Small dense LDLは一般的に糖尿病、インスリン抵抗性の高まった状態や肥満者で高率に認められる²⁰⁾。しかし、本研究の患者のBMI値は欧米の研究に比べて著しく低く^{7,9)}、また血糖値および空腹時インスリン値は両群間で差がなかったことから、インスリン抵抗性の関与もほとんどないと考えられた。LDLサイズはHDLコレステロール値と正相関を、中性脂肪値と負の相関を示すことはよく知られており²¹⁾、本研究でも同様の相関を認めた。しかし、本研究のほとんどの患者の血清中性脂肪値は正常範囲であった。冠動脈疾患患者においては血清中性脂肪値が高値の例でも正常範囲の例でも、空腹時の中性脂肪値よりも食後の中性脂肪値の上昇が冠動脈疾患に強く関連している報告があり^{22,23)}、本研究の冠動脈疾患患者においては食後

高脂血症を呈する例が多く存在している可能性があり、今後の検討を要すると考えられた。

最近、益岡ら¹³⁾は正常コレステロール血症の冠動脈疾患患者では正常コレステロール値を示す対照例に比べてHDLコレステロールが有意に低く、尿酸とRLPコレステロール値が有意に高く、多変量解析の結果ではHDLコレステロールとRLPコレステロールが同等の強い寄与因子であると報告している。しかし、我々の検討ではRLPコレステロールと尿酸はともに両群間で有意差はみられなかった。この違いとしては、本研究では糖尿病例を除外しており、益岡らの検討よりも肥満者が少ないことが関係しているものと考えられた。本研究では冠疾患群でアポBが有意に高かった。アポBはLDL粒子数を反映すると考えられ²¹⁾、冠疾患群では質的異常を持つLDL粒子数が多いことが推察され、これが冠動脈疾患の病態と密接に関連していることが考えられた。その機序としては、食後高脂血症^{22,23)}、遺伝性因子²⁴⁾や肝性リパーゼ活性の上昇²⁵⁾などが指摘されており、今後の検討が必要である。一般的に日本人の冠動脈疾患患者の血清コレステロール値は比較的低く、今回の結果は冠動脈病変の発現を捕捉するにあたり注目すべきであると考えられた。

結 論

本研究により、正常コレステロール値の冠動脈疾患患者ではsmall dense LDLが非常に優位で、さらにアポB値が有意に高かった。したがって、質的異常を有するLDL粒子の量的増加が冠動脈疾患の病態に関与することが示唆された。冠動脈疾患患者においては血清コレステロール値が正常でもアポBやLDLサイズの測定が有用である。

要 約

目的: Small dense 低比重リポ蛋白(LDL)は冠動脈硬化作用がより強く発現し,新しい冠危険因子として注目されている.血清コレステロールが正常範囲の冠動脈疾患患者でもLDLの質的異常が存在するか否かを検討した.

方法: 1999年4-8月に当院で冠動脈造影を施行し,冠動脈疾患と診断された70歳以下の患者のうち,糖尿病がなく血清コレステロール値220mg/dl未満の連続患者70例(冠疾患群)と,年齢を一致させた対照群38例においてLDL粒子径を2-16%非変性グラジエントゲル電気泳動で測定した.粒子径255Å以下をパターンB,それ以外をパターンAとした.

結果: 平均年齢,肥満度指数(BMI),喫煙率,高血圧の罹患率,総コレステロール,LDLコレステロール,中性脂肪,レムナント様リポ蛋白コレステロール,血糖およびインスリン値には両群間で差はみられなかった.冠疾患群ではHDLコレステロールとアポリポ蛋白A-が対照群より有意に低値で(39.9 ± 8.8 vs 49.8 ± 12.0, 108.1 ± 20.6 vs 122.9 ± 20.1mg/dl),リポ蛋白(a)とアポリポ蛋白Bは有意に高値であった(28.8 ± 30.4 vs 16.8 ± 18.8, 96.5 ± 21.8 vs 80.2 ± 14.9mg/dl).LDL粒子径は冠疾患群で著明に小さく(252.4 ± 6.9 vs 259.3 ± 8.8Å, $p < 0.0001$),冠疾患群の72%がパターンBであった.ステップワイズ回帰分析ではLDLサイズが最も強力な危険因子であった($F = 20.04$, $p < 0.0001$).ロジスティック回帰分析ではパターンB,低HDLコレステロールとアポリポ蛋白B高値が独立した寄与因子であった(おのおのの相対危険度と95%信頼区間は,7.0,2.4-20.1;5.6,2.1-15.2;5.8,1.8-18.5で, p 値はそれぞれ $p = 0.0003$, $p = 0.0006$, $p = 0.0027$).

結論: 正常LDLコレステロール値の冠動脈疾患患者でもsmall dense LDLが多く存在し,LDLの質的異常が冠動脈疾患には強く関連していることが示唆された.

J Cardiol 2000; 36(6): 371-378

文 献

- 1) Ballantyne CM: Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 3Q-12Q
- 2) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 高脂血症診療ガイドライン. *動脈硬化* 1997; **25**: 1-34
- 3) Krauss RM: Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; **5**: 339-349
- 4) Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD: Characterization of low-density lipoprotein subclass: Methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; **5**: 395-403
- 5) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; **260**: 1917-1921
- 6) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for health-care professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; **100**: 1481-1492
- 7) Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH: A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; **276**: 882-888
- 8) Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM: Association of small dense low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; **276**: 875-881
- 9) Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP: Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; **279**: 1955-1961
- 10) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ: Remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride reference ranges from the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1998; **44**: 1224-1232
- 11) Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T, Shimamoto T, Komachi Y: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; **89**: 2533-2539
- 12) Kukita H, Hamada M, Hiwada K, Kokubu T: Clinical significance of measurements of serum apolipoprotein A-, A- and B in hypertriglyceridemic male patients with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1985; **55**: 143-149
- 13) 益岡弘司, 亀井 滋, 我山秀孝, 尾崎守宏, 川崎 敦, 北村政美, 加藤重毅, 新谷宇一郎, 三崎盛治, 須川正宏, 中野 昶: コレステロール値正常患者での冠動脈病変予測因子としてRLP-Cが有用である. *心臓* 1999; **31**: 231-237
- 14) Koba S, Hirano T: Small dense low-density lipoprotein in

- Japanese men with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 762
- 15) Nakamura M, Taniguchi Y, Yamamoto M, Hino K, Manabe M: Homogenous assay for serum LDL-cholesterol on an automatic analyzer. *Clin Chem* 1997; **43**: S260 (abstr)
- 16) Nakajima K, Saito K, Tamura A, Suzuki M, Nakano T, Adachi M, Tanaka A, Tada N, Nakamura H, Campos E, Havel RJ: Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apoB-100 and anti apoA- immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 1993; **223**: 53 - 71
- 17) Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA: Nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Methods Enzymol* 1986; **128**: 417 - 431
- 18) Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E: Atherogenic, dense low-density lipoproteins: Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J* 1998; **19** (Suppl A): A24 - A30
- 19) Tribble DL, van der Berg JJM, Motchnik PA, Ames BN, Lewis DM, Chait A, Krauss RM: Oxidative susceptibility of low density lipoprotein subfractions is related to their ubiquinol-10 and -tocopherol content. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 1183 - 1187
- 20) Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM: LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**: 1496 - 1502
- 21) Lamarche B, Lemieux I, Despres JP: The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; **25**: 199 - 211
- 22) Karpe F, Hellenius ML, Hamsten A: Differences in postprandial concentrations of very-low-density lipoprotein and chylomicron remnants between normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic men with and without coronary heart disease. *Metabolism* 1999; **48**: 301 - 307
- 23) Nikkila M, Solakivi T, Lehtimaki T, Koivula T, Laippala P, Åstrom B: Postprandial plasma lipoprotein changes in relation to apolipoprotein E phenotypes and low density lipoprotein size in men with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1994; **106**: 149 - 157
- 24) Austin MA, Newman B, Selby JV, Edwards K, Mayer EJ, Krauss RM: Genetics of LDL subclass phenotypes in women twins: Concordance, heritability, and commingling analysis. *Arterioscler Thromb* 1993; **13**: 687 - 695
- 25) Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD: Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: Hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999; **99**: 1959 - 1964