

大阪府立健康科学センター CDC/CRMLN 脂質基準分析室 中村雅一 Nakamura, Masakazu

LDLコレステロールとは？

血中の脂質は蛋白質と結合したリポ蛋白の粒子として存在する。この粒子を超遠心分離機で分けると、比重の軽いほうからカイロミクロン(CM)、超低比重リポ蛋白(VLDL)、低比重リポ蛋白(LDL)、高比重リポ蛋白(HDL)の順に、4つの分画に分かれる。LDL中に存在するコレステロールをLDLコレステロール(LDL-C)と呼び、総コレステロール(TC)の60%を占める。

LDLコレステロールをなぜ測定するのか？

なぜLDLが注目されるのかというと、LDLが「動脈硬化の強い促進因子」とされ、その進展を表現するうえでの適切な指標とされるからである。このことから、スタチンなどの投与によるコレステロール低下療法の中心となるのがLDL-C値の動向である¹⁾。一方のHDLは、LDLとは逆に「動脈硬化に対し防御的に作用する」とされ、HDL中のコレステロール(HDL-C)はその指標として適切とされる。LDL-CやHDL-Cは脂質異常症などの診断・治療面での必須項目とされることから、正確な測定値を得るために臨床検査室での慎重な精度管理(標準化)が求められる。

LDLコレステロールの間接測定法

間接測定法に属する4種類の方法のうち、超遠心法と計算法(Friedewaldの計算法:F法)の2種類について述べる。超遠心法はCDC(米国疾病予防管理センター)基準法、あるいは、BQ(β-Quantification)法ともいわれ、LDL-Cの目標値(正確な値)算出の国際基準法とされる。F法では、超遠心機のような高価な装置や高度な分離技

術を必要とせず、日常的に測定されるTCとHDL-CとTG(中性脂肪)の3項目から計算で値を求める。

計算式(F式)は、 $LDL-C = TC - HDL-C - TG \times 1/5$ (ただし、 $TG < 400 \text{ mg/dl}$ の検体に適応)である。F式はBQ法との相関性が高く、とくに米国で汎用されている。

LDLコレステロールの直接測定法の利点

直接法は、界面活性剤の特性を巧みに利用して、LDL-Cをそれ以外のコレステロール分画から分離し、自動分析装置を使って、直接LDL-C値を求める方法である。直接法の持つ利点は、(1)一滴の何十分の一の、ごく微量の検体(2~5 μl)を、(2)自動分析装置で5~10分程度の短時間で測定でき、(3)F式のように3項目もの測定を必要とせず、(4)TG値が1,000 mg/dl程度の高濃度でも測定可能という利便性にある。1996年頃より、わが国の試薬メーカーは世界に先駆けてLDL-Cの直接法を開発・製品化した。直接法の試薬はすべて日本製で、その技術力は評価に値する。現在、7社の試薬メーカーから直接法の測定キットが発売され、世界中に普及している。

LDLコレステロールの直接法の問題点

第41回日本動脈硬化学会総会(2009年7月17日、下関市)のシンポジウム『動脈硬化性疾患診療ガイドライン－残された問題－』において、HDL-CとLDL-Cの直接法に関する話題が2題提供された。米国政府の研究機関であるNIH(国立衛生研究所)とCDCによる日米共同研究の結果と、筆者による7社の試薬メーカーを対象として実施した10年間の経年観測成績である。

まず、日米共同研究の成績によると、「現在、臨床応用されているLDL-Cの直接法はいずれも正

確性と特異性の面で問題があり、また測定キット間のバラツキも大きく、米国としては採用を推薦できる段階にはない」という結論であった。つぎの経年観測成績では、大阪府立健康科学センターが2006～2008年に99施設の臨床検査室から依頼された594検体のLDL-CをBQ法で正確に分析したところ、CDCによる±4%以内の判定基準内に収まったのは70.4%にとどまり、約3割は国際水準を満たさないことがわかった。最小値は目標値より52.5 mg/dl下回り、最大値は32.3 mg/dl上回るなど、相当なバイアスが認められた。

試薬メーカーを対象とした標準化プログラムにより、1998年から2008年までの2年ごとにTC、HDL-C、LDL-Cの標準化達成率の経年推移を観測した結果(図)においても、TCは1996年以降100%，HDL-Cは2004年以降3回連続で100%の達成率なのに対して、LDL-Cでは2000年までは上昇傾向を示したが、それ以降は下降傾向にあり、2008年の達成率は60%程度にとどまった。

結論

LDL-Cの直接法は利便性の高さから、正確性を十分に検証・評価する前に急速に広まってしまった。それが、今日の混乱を招いたといえる。日米共同研究と標準化の経年観測成績の両者から、つぎのような結論が得られる。

- (1) 動脈硬化学会のガイドラインと特定健診では、総コレステロールが測定対象から除外されているが、信頼性の高さから復活が望ましい。
- (2) HDL-Cの直接法は、今後克服るべき技術上の問題点を残している面があり、試薬キットとしての完成度は必ずしも100%とはいえないが、その信頼性が高いことからガイドラインや特定健診での採用は妥当であろう。
- (3) LDL-Cが脂質異常症の診断・治療の面で中心的役割を果たすべきとする方向性は間違いでない。しかし、LDL-Cの直接法では、一体なにを測定しているのか、という特異性や正確性に関する根源的な疑問、あるいは、測定値の施設間差が予想外に大きいなどの問題が

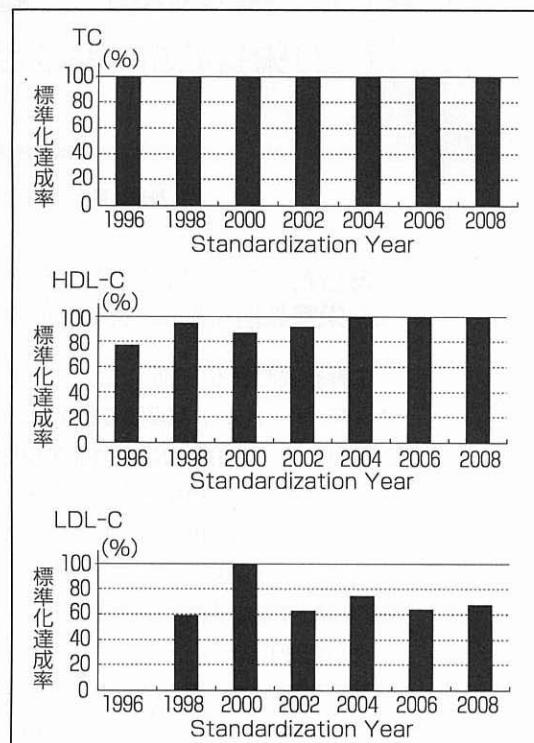


図 試薬メーカー7社によるTC, HDL-C, LDL-Cの標準化達成率の経年推移

少くない。健常検体を対象とした場合でも、試薬メーカーによってはCDCの認証試験に合格しないケースもあれば、BQ法を運用できる基準分析室が目標値を誘導しなければ標準化を維持できないケースもある。

CDCの認証試験に合格した直接法はスクリーニング法として適切と思われるが、その場合でも直接法による測定値には未解決の問題点が残ることを念頭に置いて頂きたい。この点を補うために、近く試薬メーカーのホームページに異常値情報が掲載されるだろう。LDL-Cの直接法には大きな利便性があることから、試薬メーカーによって特異性と正確性がもう一段向上されることを強く期待している。

文献

- 1) 日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版、協和企画、2007。