LDL-C直接測定に黄信号

日米共同の評価で精度の問題が明らかに

2007年の動脈硬化性疾患予防ガイドラインの改定以降、普及に拍車がかかったLDL-Cの直接測定。しかし、脂質異常症の患者では精度に問題のあることが明らかになり、その対応が急がれている。

2007年の動脈硬化性疾患予防ガイドラインの改定では、動脈硬化性疾患のリスク評価の指標として、長年使われていた総コレステロール（TC）に代わり、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を用いるように改められた。

LDL-Cは従来、フリードワルドの式（表1）によりTC、高比重リポ蛋白（HDL-C）、中性脂肪（TG）の値から算出していた。だが10年ほど前に日本の試薬メーカー各社が直接測定法を開発。その利便性の高さから急速に普及、ガイドライン改定はそれに拍車を掛けた。

しかし、今年7月に行われた日本動脈硬化学会で、LDL-C直接測定法の標準化に関するデータが発表され、改めて精度についての問題点が浮き彫りになった。

同学会で発表されたのは、06年から2年間にわたり分析した、日本の99施設約600検体のLDL-C値に関するデータだ（図1）。全検体のLDL-C値を、国際標準法である超遠心法（Beta-Quantification）で正確に測定し、直接測定による値との相違をみた。すると、米疾病対策センター（CDC）の標準化判定基準である±4%以内に収まったのは全体の70.4%で、標準値（BQ値）からのぶれは、−52.5mg/dLから＋32.3mg/dLにも及んだ。

脂質測定標準化についてCDCから日本で唯一認証を受けている大阪府立健康科学センター脂質基準分析室の中村雅一氏は、「BQ値と直接測定による値のバイアスは、想像以上に大きかった」と指摘する。

また試薬メーカーを対象とした、CDCの要求する精度を満たすかどうかを調べる認証試験の合格率もLDL-Cは約6割だった（図2）。

脂質異常検体でばらつき大

LDL-C直接測定法の試薬は海外にも輸出され始めたことから、08年2月には、試薬を評価するための日米共同研究もスタートした。日本からは中村氏ら3人が研究に参加し、日本7社の試薬を提供。米国立衛生研究所（NIH）とCDCが米国人の脂質異常症の患者も含む検体を用い、測定精度の検討を行った。

間もなく論文が出るが、その概要は、7月の日本動脈硬化学会でNIHの研究者が報告した。中村氏は、「米国の結論は、LDL-C直接測定法は脂質異常症の検体では正確性と特

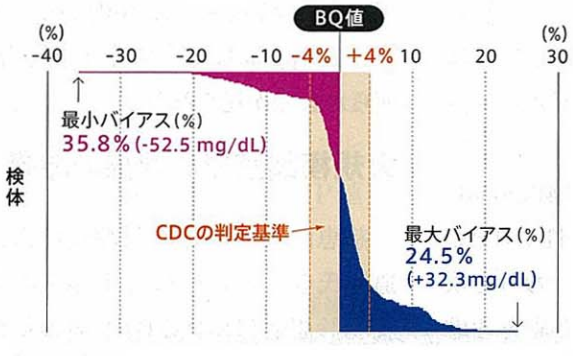

図1 LDL-C直接測定法の精度

LDL-C直接測定法で測定された99施設594検体を、大阪府立健康科学センターにおいて標準法である超遠心法で測定し直し、標準値（BQ値）との差をみた。その結果、±4%以内の判定基準に収まったのは70.4%（418検体）。BQ値との差は-52.5mg/dLから+32.3 mg/dLに及んだ。

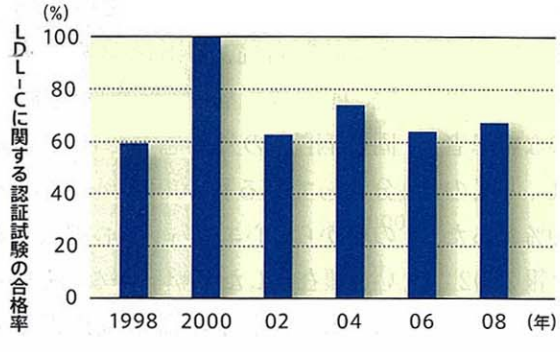

図2 試薬メーカー7社21システムのCDC認証試験の合格率

10項目の判定基準によるCDC認証試験の合格率。TCは毎回ほぼ100%の合格率であるのに対し、LDL-Cは2000年以降達成率が低く、2008年は60%程度だった。

（図1、図2ともに中村氏提供）

異度に問題があり、現状では推奨できないというもの。この結論を日本側は重く受け止めるべきだ」という。

改定ガイドラインの誤算

「以前から測定値の精度を問題視する声もあったが、それが解決しない間に直接測定が急速に普及してしまった」と話すのは、名古屋市立大教授で日本動脈硬化学会・脂質代謝部会長の横山信治氏だ。

こうした事態を招いた理由の一つが、前述のガイドラインの改定だ。もっとも診断基準におけるLDL-C値は、基本的にはフリードワルドの式で算出し、食後やTGが400mg/dL以上の場合には直接法で測定する、とある。しかし診療報酬上、コレステロール（TC、HDL-C、LDL-C）は同時に2つしか算定できないという制約があるため、臨床現場ではHDL-CとLDL-Cの2つを測定する方向に動いた。さらに、08年から始まった特定健診でTCが健診項目から外れたことも、LDL-C直接測定の普及に拍車をかけた。

「TCは専門家ならば当然測るものという認識なのだが、ガイドラインの記述は一般医に誤解を招く可能性があり、不備があったかもしれない」と横山氏は話す。TCが測定されていないと、フリードワルドの式によってLDL-Cを算出することが不可能となる。筑波大内分泌代謝・糖尿病内科教授の島野仁氏も、「測定の信頼性が最も高く、エビデンスの豊富なTCが臨床の場で測られなくなることは問題だ」と指摘する。

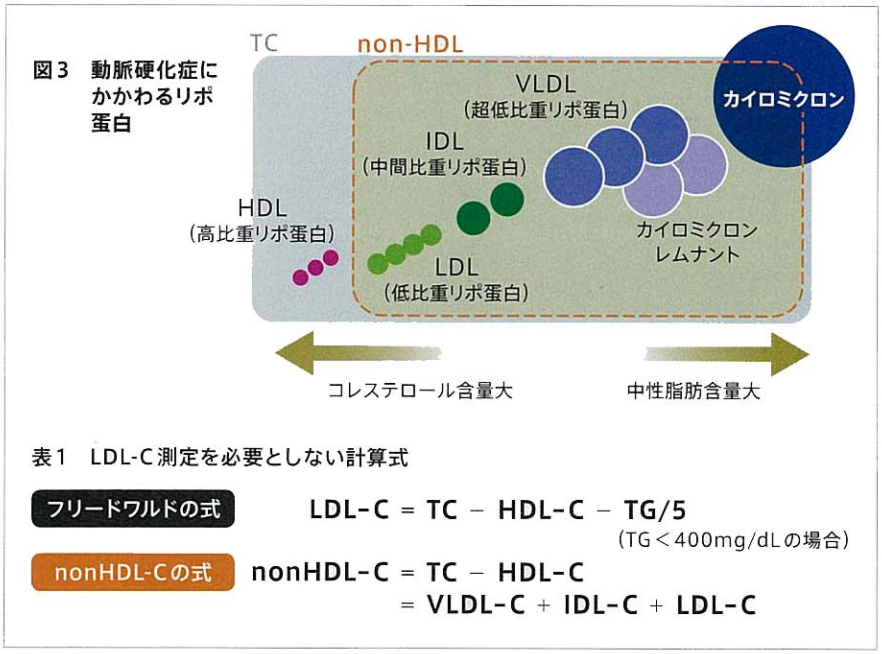

図3　動脈硬化症にかかわるリポ蛋白

表1　LDL-C測定を必要としない計算式

フリードワルドの式	LDL-C = TC − HDL-C − TG/5 （TG＜400mg/dLの場合）
nonHDL-Cの式	nonHDL-C = TC − HDL-C = VLDL-C + IDL-C + LDL-C

学会も対応策を検討中

こうした事態を踏まえ、日本動脈硬化学会ではいくつかの対策を検討している。横山氏によれば、既に着手しているのは、①試薬メーカーに、どのような条件だと測定値のばらつきが大きくなるかを公開してもらう②臨床検査センターに、どこの試薬で測定したかを医療機関に情報開示してもらう――の2つ。また2010年の国民健康・栄養調査はTCの測定を外さない方針で進んでおり、特定健診においてもTCを測るように、学会から働きかけを行うという。

ガイドラインについても、来年の動脈硬化学会に向けて何らかの対応策を検討中だ。横山氏は、「現場でTCが測られない状況を改善するための手立ては必要だ。また、信頼性の高い指標としてnonHDLを推奨することも検討している」と話す。

nonHDLとは、TCからHDL-Cを引いた値（図3、表1）。TCやHDL-Cは食事の影響を受けにくく、測定精度の信頼性が高い。「LDL-Cだけだと見落としてしまう、VLDLやIDLなどの動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白を総合的に判断できる」と順天堂大循環器内科准教授の大村寛敏氏。TGが高い症例でも、管理指標として利用できる。

とはいうもののLDL-Cは、冠動脈疾患のリスクファクターとして評価が確立しており、今後も診断治療において中心的役割を果たすことには変わりない。中村氏は、「試薬メーカーが、その高い技術力を持って、異常検体においても測定値の精度を向上させることを期待している」と話している。（友吉 由紀子）