

日本臨牀 68巻 増刊号1 (2010年1月28日発行) 別刷

広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査

—その数値をどう読むか—

[第7版]

(2)

IV. 生化学的検査[2] A. 脂質関係

高コレステロール血症は、それ自体で心疾患の危険因子となるが、他の疾患との併存によってその危険性が増す。特に、ABCA1遺伝子の変異によるアーチスクリン（ABC-A1）の活性化により、細胞膜のコレステロール濃度が上昇する。

LDLコレステロール

LDLコレステロールは、J. Clin. Endocrinol. Rev. 104: 119-137, 2004
Jpn. J. Clin. Endocrinol. 120(増刊号2): 788-791, 2004.

第12回日本心臓血管学会定期総会講演会 第1回定期総会講演会

中村雅一 櫻林郁之介

IV. 生化学的検査[2] A. 脂質関係

LDL コレステロール

Low density lipoprotein cholesterol

中村雅一¹ 櫻林郁之介²

Key words : 低密度リポ蛋白(LDL), CDC/CRMLN, 標準化, β -quantification(BQ)法

1. 概 説

血中の脂質は蛋白質と結合したリポ蛋白として存在する。リポ蛋白は、カイロミクロン(CM, $d < 0.96 \text{ g/mL}$)、超低密度リポ蛋白(VLDL, $d < 1.006$)、低密度リポ蛋白(LDL, $d: 1.006\text{--}1.063$)、高密度リポ蛋白(HDL, $d: 1.063\text{--}1.21$)の4つの主要クラスに分類される。LDLは均一な粒子の集団ではなく、サイズ・組成・機能の違う不均一な集団である。LDLを構成する蛋白の98%はアポB100、脂質の45%はコレステロールである。この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、血中の総コレステロールの60%を占める。

疫学研究や臨床試験は、動脈硬化の発症・進展が多様な危険因子(risk factor)の重なりで引き起こされることを明らかにしてきた。高コレステロール血症が危険因子として確立しているが、その本体は高LDL-C血症である。高LDL-C血症は冠動脈疾患の重要な危険因子であり、LDL-C値の上昇に伴いその発症率が上昇するのみならず、高LDL-C血症は脳梗塞の危険因子でもあるとされる。このことから、診断基準の重点が、総コレステロールからLDL-Cに移りつつある。更に、そのサブクラスで強い動脈硬化惹起性とされる酸化LDL、IDL、Lp(a)、small dense LDLを分別測定する時代に

もさしかかっている。

日本動脈硬学会では、2007年にガイドラインを改訂し‘動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版’¹⁾を発表した。その際、これまで高脂血症と呼んでいた病態を‘脂質異常症(dyslipidemia)’と改名した。脂質異常症には、高LDL-C血症、高トリグリセリド(TG)、中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症などが含まれる。前記2007年版ならびに‘動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2008年版’²⁾では、動脈硬化性疾患リスクの高いスクリーニングの診断基準としてLDL-C値のカットポイントとして140 mg/dL(表1)を採用し、これまで主役を演じてきた総コレステロールは参考的に用いられた。日本動脈硬学会は、動脈硬化性疾患の危険度に従ったカテゴリー別の管理目標として、運動や食習慣など生活習慣の改善を治療方針の中心に置いた一次予防(未発症)と二次予防(既往)に二分したリスク別管理目標値を設定した(表2)。2008年4月から国の特定健診に導入されたメタボリックシンドromeは、高LDL-C血症とは独立した冠動脈疾患のハイリスク病態として登場したものであり、その診断基準にはLDL-C値に関する基準は含まれていない。

1996年頃より、我が国の試薬メーカーは世界に先駆けてLDL-C値測定のための直接法を

¹⁾Masakazu Nakamura: CDC/CRMLN Lipid Reference Laboratory, Osaka Medical Center for Health Science and Promotion 大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室 ²⁾Ikunosuke Sakurabayashi: Emeritus Professor, Jichi Medical University 自治医科大学 名誉教授

表1 脂質異常症の診断基準(空腹時採血)(文献¹⁾より引用)

高 LDL コレステロール血症	LDL コレステロール	$\geq 140 \text{ mg/dL}$
低 HDL コレステロール血症	HDL コレステロール	$< 40 \text{ mg/dL}$
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	$\geq 150 \text{ mg/dL}$

この診断基準は薬物療法の開始基準を表記しているものではない。薬物療法の適応に関してはほかの危険因子も勘案し決定されるべきである。

表2 リスク別脂質管理目標値(文献¹⁾より引用)

治療方針の原則	カテゴリー	脂質管理目標値(mg/dL)		
		LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	< 160	≥ 40 < 150
	II (中リスク群)	1-2	< 140	
	III (高リスク群)	3 以上	< 120	
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		< 100	

脂質管理と同時にほかの危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

開発、製品化した。直接法は、開発各社それぞれに特徴的な測定原理を背景として、前処理不要の完全自動化日常臨床検査法として登場した。直接法の試薬はすべて日本製である。検体と試薬を混合・反応させ、約10分後には‘スクリーニング’として臨床上使用可能な精度を備えた測定値が得られる。健常な検体を対象とした場合、米国のCDCが求める測定精度の判定基準(正確度が目標値の±4%以内、精密度がCVで4%以下)を満たし、標準化が可能な水準にある。ただし、脂質異常症を含む病的検体の正確度はいまだ十分に明らかにされていないうえに、試薬の違いによる測定値の乖離報告も少なくない。直接法による測定値、特に正確度に関する信頼性が更に向上することと異常値の出現に関する医薬品副作用情報に準じた資料の公開が強く望まれる。

2. 検査の目的

LDLは強力な動脈硬化惹起性を有するリボ蛋白であるから、その指標となるLDL-Cの検査は下記の場合に行われる。

(1) 高脂血症の鑑別、診断・治療および経過観察

対象：高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、高LDL-C血症、高TG血症。

(2) 低脂血症の診断・治療

対象：低リポ蛋白血症、低HDLコレステロール血症。

(3) その他の脂質異常症、特にCETP欠損症

3. 試料の採取方法、保存条件

空腹時採血。採血当日中に測定することを原則とする。

4. 測定法

a) 間接的測定法

1) 超遠心法(β -quantification法,

CDC基準法)

臨床検査分野における LDL-C 測定の国際標準法は、CDC の β -quantification(BQ) 法である。血清を比重 1.006 g/mL の背景で 18°C, 18.5 時間, 105,000 × g で超遠心して浮上する VLDL を除去し、下層部分についてコレステロール値とヘパリン-Mn 分離法による HDL コレステロール値を求め、その差を LDL-C 値とする。BQ 法では、IDL と Lp(a) も含まれる。

2) Friedewald(F)式³⁾

LDL-C 値を計算式($LDL-C = 総コレステロール - HDL コレステロール - TG \times 1/5$)で求めることができる。ここに、 $TG \times 1/5$ は VLDL-C とみなしている。適用に当たっては、次の制限事項がある。TG > 400 mg/dL の検体、あるいは、CM・CM レムナント・VLDL レムナントが多く存在する非絶食検体では、F 式で計算すると LDL-C は過少評価される。また、III型高脂血症の場合は、コレステロール・リッチの β -VLDL が存在するため、F 式で計算すると LDL-C は逆に過大評価される。F 式は、特に米国で汎用されている。

3) リポ蛋白電気泳動法(アガロースゲル電気泳動法/ヘレナ研究所の REP システム、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法/常光のリポフォーなど)

4) ゲル濾過 HPLC 法(スカイライト・バイオテック社)⁴⁾、イオン交換 HPLC 法

b. 直接的測定法(ホモジニアス法)

我が国の 7 社の試薬メーカーから直接法の試薬とキャリブレーターが組み合わせて発売され、世界中で使用されている。健常者の検体を対象としたとき、CDC/CRMLN による試薬メーカーを対象とした LDL-C の標準化プログラム (<http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm>) で標準化される⁵⁾。直接法は、スクリーニング法として適切とされる⁶⁾。1,000 mg/dL 程度までの TG の影響を受けずに測定ができるので、食

事制限なしの検体でも測定できる長所がある。

大阪府立健康科学センターは、臨床検査室を対象とした 6 濃度制の LDL-C の標準化プログラムを運用している (<http://www.kenkoukagaku.jp>)。

試薬メーカー名、測定法原理、代表的商品名を記す。

- (1) 和光純薬工業、選択消去法、商品名 L タイプワコール LDL-C・M
- (2) 積水メディカル、選択的可溶化法、商品名コレステット LDL
- (3) 協和メデックス、選択的可溶化法、商品名デタミナー L LDL-C
- (4) セロテック、高分子リン化合物による選択的阻害法、商品名「セロテック」LDL-L
- (5) デンカ生研、消去法、商品名 LDL-EX (N)
- (6) シスマックス、選択酵素阻害法、商品名 LDL-C 試薬・KL「コクサイ」
- (7) フレイヤ、リン酸化合物および界面活性剤阻害法、商品名メジャー L LDL

5. 基準値

70–139 mg/dL

日本動脈硬化学会では日本人の LDL-C の適正域は 120 mg/dL 未満、境界域 120–139 mg/dL、高 LDL-C 血症は 140 mg/dL 以上としている。

6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

生理的変動要因は年齢差、性差が主体である。日常の食生活を反映し、動物性脂肪に富む食習慣で上昇する。20 歳以上では加齢とともに上昇し、20–40 歳では男性 > 女性、閉経期以降は女性 > 男性となる傾向がみられる。食事、ストレス、体位などで 10% 程度変動する。女性では妊娠によっても上昇することがあり、性周期による変動もありうるが、大きな変動ではなく臨床的に問題となることは少ない。

測定系において溶血、アスコルビン酸、ビリルビンは測定値にほとんど影響を与えないが、肝機能異常(脂質代謝異常)の患者検体の場合は、

表3 LDL-Cが異常を呈する病態

a. 増加する場合
1) 一次性
家族性高コレステロール血症(WHO分類IIa型)
家族性混合型高脂血症(IIb型)
2) 二次性
糖尿病
甲状腺機能低下症
ネフローゼ症候群
原発性肝細胞癌(LDL産生)
閉塞性黄疸
肥満
b. 低下する場合
1) 一次性
家族性低コレステロール血症
先天性無βリポ蛋白血症
先天性低βリポ蛋白血症
2) 二次性
甲状腺機能亢進症
吸収不良症候群
慢性肝炎
肝硬変
骨髄過形成症候群
溶血性貧血
先天性球状赤血球症
悪性リンパ腫

LDLの質的変化がありうるので、LDL-C値の信頼性には注意を要する。

薬剤による影響では、ステロイド薬、経口避妊薬、 β 遮断薬、サイアザイド系薬剤、アルコールなどで高値を示す場合がある。

7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)(表3)

a. 高LDL-C血症

LDL-Cが増加する疾患としては表3に示すように一次性(本態性、遺伝性)と二次性(獲得性、後天性)がある。一次性では家族性高コレステロール血症(通称FH、WHO分類IIa型)があり、LDL受容体の先天的異常(常染色体性優性遺伝)のために、血中のLDLが処理できず、血中のLDL-Cが上昇する。体内にコレステロールが蓄積するためアキレス腱の肥厚、皮膚(眼瞼など)黄色腫の出現、角膜輪、家族内の高脂血症や冠状動脈疾患の存在などにより本症を

疑うことができる。疑わしい場合は、遺伝子検査によりLDL受容体の結合能力の低下や遺伝子配列の異常を知る。ホモ接合体は100万人に1人存在するが、LDL-C値は500-900mg/dLとなり、放置すると20歳代で心筋梗塞を発症する。また、ヘテロ接合体は日本人では500人に1人の割合で存在し、高LDL-C血症(150-420mg/dL)を呈する。FHの患者総数は25万人と推定される。また、WHO分類IIb型にも家族性混合型高脂血症があり、約100人に1人の高頻度に存在する。食事療法によく反応する。多因子遺伝子異常であることが示唆されている。

二次性(後天性)では表3に示すような疾患とともにLDL-Cが高値となる。原疾患の治療とともに高LDL-C血症の治療を併せて行う必要があり、前述の高脂血症治療のガイドラインに則り行う。

b. 低LDL-C血症

一次性(先天性)の疾患では、先天性無βリポ蛋白血症(常染色体性劣性遺伝)をはじめ、家族性低βリポ蛋白血症(常染色体性優性遺伝、ほか)、家族性低コレステロール血症、正トリグリセリド血症性無βリポ蛋白血症などがある。特に先天性無βリポ蛋白血症では、apoB(100および48)の産生がなされないため、CMの合成がなされず、発育障害、夜盲症、出血傾向、下痢、神経障害、有棘赤血球、溶血などが起こり、放置すると短命である。

二次性(後天性)低LDL-C血症では、LDL産生に直接関与する肝臓の疾患(特に慢性肝炎、肝硬変)が最も頻度が高い。そのほか、甲状腺機能亢進症、溶血性貧血、先天性球状赤血球症、悪性リンパ腫があるが、いずれもLDLの異化の亢進であると考えられており、LDL受容体の増加などがその一因か、あるいはリンホカインの関与が示唆されている。

8. 関連検査項目⁷⁾

ほかの脂質検査、リポ蛋白分画、apo蛋白測定、LCAT測定、CETP活性値。

■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.
- 2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2008年版，協和企画，2008.
- 3) Mora S, et al: Clin Chem 55: 888–894, 2009.
- 4) Okazaki M, et al: Clin Chim Acta 395: 62–67, 2008.
- 5) Nakamura M, et al: Focus on Cholesterol Research, p75–146, NOVA, New York, 2006.
- 6) 柏森裕三ほか：臨床化学 38: 308–331, 2009.
- 7) 櫻林郁之介, 熊坂一成：最新臨床検査項目辞典, p232, 医歯薬出版, 2008.