

## LDL-コレステロールの直接測定法に関する学会としての見解

従来のガイドラインでは「高脂血症の診断基準」として、総コレステロール(TC)、LDL-コレステロール((LDL-C)、HDL-C、トリグリセライド(TG)を用いていた。2007年の動脈硬化性疾患予防ガイドラインではこれを改訂し、「脂質異常症の診断基準」として、LDL-C、TG、HDL-Cを採用し、管理目標も上記三項目で行うことを提言した。これらの3項目が最も密接に動脈硬化発症にかかわっているからである。その際に、LDL-Cについては、TC-HDL-C-TG/5というFriedewaldの式(F式)で求めることを推奨した。ただし、食後の場合や、TGが400mg/dl以上と極端に高い場合はF式が使えないため、二次的な方策としてLDL-Cの直接測定法を使用することもありうとした。

まず今回の「脂質異常症の診断基準」においてTCを採用しなかった理由を簡単に触れておきたい。

第一に、TC値は基本的にはLDL-C、HDL-C、VLDL-Cの総和である。つまり、ここには動脈硬化惹起性リボ蛋白(LDL、レムナント、VLDL、Lp(a)など)と抑制リボ蛋白(HDL)という動脈硬化発症という観点からは相反する因子が加わっており、TC値よりもLDL-C値を動脈硬化の危険因子とする方が、科学的な観点からはより適切であると考えられたためである。

第二に、わが国の特殊事情がある。わが国では、とくに女性においてHDL-C値が高い人が多く、HDL-C高値を示す国民が少なくとも約10%存在するという事実<sup>1)</sup>である。そのため、LDL-C値が高くないにもかかわらず、HDL-C値が高いためにTC値が高値(220mg/dl以上)を示し、“高脂血症”と診断される国民が少なからずいるという事実である。“高脂血症”という診断のもとに、医療機関を訪れ、場合によっては高LDLコレステロール血症の治療を受ける可能性が否定できないためである。

次にLDL-Cの直接測定法の評価について触れておきたい。

LDL-Cの直接測定法はわが国で開発され、世界的にもほぼわが国で開発された原理で測定されているキットが用いられている。わが国では7つのキットがあり、測定原理としては、界面活性剤などを用いて他のリボ蛋白を除去または不活性化して、LDL粒子のみの反応性を残すことにより、LDLのコレステロールを測定するという高度な技術の上に成り立ったものである。しかしながら、それぞれのキット間には方法論の違いがあり、それがそれぞれ企業秘密になっているため、方法の詳細は明らかにされていない。これらの測定精度について、2009年7月に行われた日本動脈硬化学会のシンポジウムで大阪府立健康科学センターの中村雅一氏が我が国独自で行った標準血清検定と、米国NIHのAlan T Remaley氏による日米共同研究による大規模臨床検定による比較によれば、基本的には同様の結果が得られている。すなわち、正常範囲にあるLDL-Cの値を検出するには7キットのうち1キットを除いてほぼ満足できるものであったが、脂質異常症、特にTGが高い例などでは「はずれ値」を示すものが多く、場合によってはキット間で30mg/dl以上の差を示すものすらあ

ったという<sup>2)</sup>。臨床検査医学における LDL-C 測定法の米国 CDC における標準である、Beta Quantification 法に従うと、現在の LDL-C 直接測定法は正常脂質値では精度管理の基準をみたすものの、患者検体では許容範囲を超えていると報告された<sup>3)</sup>。またこうした検体において、測定原理の差による測定結果の特異的「はずれ値」の問題については、まだ組織的検討が出来ていない。

LDL-C の直接測定法の現状に於ける問題点を整理しておきたい。

- 1、TG が高いという場合には F 式が使えないという問題点に対して直接測定法が必ずしも十分応えていない。
- 2、各キットの標準化が十分行われていない。
- 3、測定依頼者に対してどの測定原理を用いて測定した値なのかという情報が与えられていない。
- 4、各キットがどのような状態で「はずれ値」を示すのかという情報が全く与えられていない。

以上のことを見て、日本動脈硬化学会としては、少なくとも、一般診療の場では、LDL-C の直接測定法ではなく、TC、TG、HDL-C から求める F 式を用いることを強く推奨したい。食後に来院する場合や空腹時 TG が 400mg/dl 以上の場合には、LDL-C の直接測定法を用いることを否定するものではないが、一般診療の場では、少なくとも一回は空腹での来院を促し、F 式を用いた LDL-C を求めることを勧める。また、TG : 400mg/dl 以上の場合も直接測定法の LDL-C についても問題があることを十分認識した上で測定値の解釈することを勧める。空腹時 TG が 400mg/dl 以上の場合の対応については、後述する。

次に、LDL-C の直接測定法を推奨した「特定健診」について触れておきたい。行政が、測定項目として TG と HDL-C というメタボリックシンドロームの診断項目以外に LDL-C を盛り込んだことは、日本動脈硬化学会のガイドラインの意を汲んだもので、その目的が動脈硬化予防にあるという意味で評価したい。この際の LDL-C の測定法として、学会としては、TC を測定し、LDL-C は F 式によるべきであるという主張でしたが、多くの健診受診者は食後に受診するという事実から、直接測定法を採用したいという提案であった。この時点では、LDL-C の直接測定法の問題点が現在ほど明らかにされておらず、また、「特定健診」が始まる前に、LDL-C の直接測定法の標準化を行い、その情報を公開することという付帯条件をもとに、直接測定法を容認した。残念ながら、先にも述べたように、今でもその標準化がなされないまま特定健診が始まった。ここに重大な問題があることを指摘しておきたい。

その対策として、TC を測定項目に加えることを提案したい。先にも触れたように、LDL-C

の直接測定法は、正常脂質値検体における正常値近辺の値の測定誤差は一部のキットを除いて許容範囲であることが示された。つまり、90%以上が正常である一般住民を対象としたスクリーニングとしての機能は十分果たせるものと判断される。しかし、正常値を示しても、異常である場合が拾い上げられない可能性は否定できないし、そもそも特定健診の最大の標的であるメタボリックシンドロームにおける高TG・低HDL血症における病態の把握には致命的欠陥があると言わざるを得ない。LDL-C 直接測定法の採用を続ける場合には、TC の測定を加えることにより、F式との間に乖離を検証することで、こうした問題は回避され得る。もうひとつの利点は、これにより、後にも触れる non-HDL という判断基準を得ることが可能になるということである。

このような観点から、ぜひとも、来年度からの特定健診には TC の測定項目を加えることを要請する。TC の測定法は極めて安定性が高く、測定値としては最も信頼できるものであるとともに、従来の疫学的研究などでは TC 値をもとに動脈硬化との関連が求められているのであり、それらの疫学的研究を生かすためにも、継続性を持たせるためにも TC を測定することを強く求めたい。

最後に、TG が 400mg/dl 以上と異常高値を示す場合の対策について触れておきたい。先にも触れたように、このような場合は F式も直接測定法も信頼できないことが明らかになってきた。以前より TC-HDL-C で表す non-HDL-C という値が、多くの動脈硬化惹起リポ蛋白のコレステロールを表現する方法としてあり、2007年版のわが国のガイドラインでも推奨している。特に、先にも触れたが、TC は最も信頼できる測定法であり、HDL-C 測定の安定性については、わが国の検討で認知されている<sup>2)</sup>。さらには、双方とも食事の影響を大きく受けないという利点がある。その意味では、高 TG 血症を示すような場合には non-HDL-C を LDL-C の次の指標として用いることは科学的に容認できることである。欧米の疫学的研究でも、non-HDL-C が動脈硬化の強い危険因子となることは認められており<sup>4)</sup>、今後のガイドラインでも診断や治療の指標として取り込むべきであろうと考えられる。その管理基準（目標）となる数値であるが、わが国の厚生労働省の原発性高脂血症調査研究班<sup>5)</sup>によれば、LDL-C+30mg/dl という数値の欧米のデータと同様に提唱されており、Shimano らの IIb 型高脂血症を呈する患者の調査<sup>6)</sup>も、この数値がわが国でも用いることができることを証明している。

さらに、高 TG 血症のような脂質異常症を呈する場合はレムナントが高い場合があり、一度はリポ蛋白電気泳動を行うことが推奨される。極めて異常なリポ蛋白像を呈する場合の LDL-C に関しては、いかなる測定法も意味をなさない可能性があることは念頭に置くべきである。

### 結論として

1、LDL-C の直接測定法については、今後標準化、さらなる精度管理ならびに情報の透明化を強く希望する。

- 2、現状では、LDL-Cは、一般診療の場ではF式で求めることを基本とする。したがって食後に来院した患者については、空腹での再診を求める。
- 3、特定健診については、TCを測定項目に加えることを強く希望する。
- 4、TGが異常高値を示す場合は、リスク管理の指標として、TC-HDL-Cで表すnon-HDL-Cを参考とする。

以上のような混乱をもたらした事態について、本学会としても十分その責任を認識している。一方では、LDL-C直接測定系の開発販売を扱ってきた企業にもその責任を認識していただきたい。動脈硬化学会はこの問題で臨床検査薬協会と協議を重ねてきた。その経緯の中で、正常脂質値検体に於ける標準化基準の達成や、昨年来のいくつかのメーカーによるホームページなどでの「はずれ値」に関する情報開示など、現状の改善に繋がる一定の成果は得られてきている。しかし、特に、特定健診という、世界では見られない壮大な住民健診プロジェクトに採用されるに当たって、その標準化の達成という前提が未だに満たされておらず、臨床検査試薬メーカーとしての企業責任を十分果たしてきたとはいえないのではないかろうか。その意味では、今後の測定法の標準化、情報の透明化などを、さらに進めることを強く希望する。

参考論文

- 1) Current state of and recent trends in serum lipid levels in the general Japanese population. Research Committee on Serum Lipid Level Survey 1990 in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2:122-32.1996
- 2) Nakamura M., Koyama I., Iso H., et al. Measurement performance of reagent manufacturers by centers for disease control and prevention/cholesterol reference method laboratory network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health care checkup program in Japan. *J Atheroscler Thromb* 16: 2009 submitted
- 3) Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared to ultracentrifugation reference measurement procedures *Clin Chem* 2009 submitted
- 4) Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.*; 302:1993-2000.2009
- 5) 平成 20 年度 厚生労働省原発性高脂血症調査研究班報告書
- 6) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb.* 15:116-21.2008

日本動脈硬化学会

2010年4月26日配布