

## 話題

### LDL-コレステロール直接測定法における問題点

#### The Problem in the Direct Measurement Method of LDL-Cholesterol

斉藤政彦  
大同特殊鋼 星崎診療所

Masahiko SAITO  
Hoshizaki Clinic of Daido Steel Co.

#### はじめに

2008年4月からの特定健康診査・特定保健指導の開始にともない、労働安全衛生規則第44条が改訂され、企業における定期健康診断の血中脂質項目が、それまでの総コレステロール（以下T-C）からLow Density Lipoproteinコレステロール（以下LDL-C）へと変更された。以前LDL-Cは、T-C、High Density Lipoproteinコレステロール（以下HDL-C）、中性脂肪（以下TG）の値からFriedewaldの計算式（ $LDL-C = T-C - HDL-C - 0.2TG$  ただしTG400mg/dl以下に限る）によって求められたが、近年はTG値による制限のない直接測定法が一般的で、企業内健診でも通常この方法が採用されている。ところが最近、このLDL-C直接測定法の信頼性が、いまだ十分とはいえない、ということが話題になってきた<sup>1-3)</sup>。今回、TGが異常に高く、LDL-Cが極端に低い症例を経験し、このLDL-C直接測定法における問題点を調べた。

#### 症 例

45歳男性、研究技術職。2005年の健康診断で、尿糖（Urine Glucose：以下U-Glu）3+、空腹時血糖（Fasting Plasma Glucose：以下FPG）126mg/dl（基準値：70-110mg/dl）、HbA1c7.8%（5.5%以下）となり、糖尿病の治療が開始された。血中脂質はTG790mg/dl（40-150mg/dl）、HDL-C37mg/dl（40-65mg/dl）、T-

C293mg/dl（130-220mg/dl）と異常を示した。2008年の健診ではBody Mass Index（以下BMI）26.3kg/m<sup>2</sup>、U-Glu2+、FPG140mg/dl、HbA1c7.0%、TG395mg/dl、HDL-C41mg/dl、T-C274mg/dl、LDL-C144mg/dlであった。その後、職場の人間関係のストレスから生活習慣が急激に乱れ、2009年4月の健診ではBMIは26.8kg/m<sup>2</sup>と不変であったが、U-Glu3+、FPG213mg/dl、HbA1c9.4%と糖尿病が悪化し、血中脂質もTG2,343mg/dl、HDL-C34mg/dl、T-C408mg/dl、LDL-C10mg/dlと異常値を示した。ただちに面談を行い、生活習慣の改善と、適切な糖尿病治療を受けるように指示した。2ヶ月半後、FPG162mg/dl、HbA1c7.7%と改善し、血中脂質もTG290mg/dl、HDL-C38mg/dl、LDL-C185mg/dlと改善した。

経過から2009年4月のLDL-Cの10mg/dlという値は異常に低く、その信頼性に強く疑問が持たれ、かつ、高TG血症の影響が推測されたので、検査機関へ問い合わせた。LDL-Cは第一化学薬品社製の測定キット（コレステロール測定用LDL）を使用した直接法で測定されていた。測定キットの製造販売元へ問い合わせたところ、TG1,500mg/dlまでなら測定結果に問題はない、ただし、それ以上であれば血清をいったん2倍希釈して測定し、その値を倍にするという操作が必要という回答であった。検査機関へ確認したが、当時2倍希釈して測定はしていなかった。ただし、それを実施したとしても、2倍、つまり本症例ではLDL-C20mg/dlより高くはならないという結論であった。あらためて2009年の健診結果を見直してみると、他にもTGが高く、LDL-C値が異常に低い症例が散見され、注意して保健指導していると、高TG症例ではその経過からLDL-C値に疑問を抱くような事例が多いことに気づかされた。

#### 考 察

LDL-Cが動脈硬化性疾患、特に心臓死につながる虚血性心疾患に強く関係し、予測因子として優れているというエビデンスが日本人を対象にして報告されたのは1990年に発表された厚生省研究班による報告書である<sup>4)</sup>。LDL-CはT-Cより疾患発症との相関性が高く、また動脈硬化を予防するHDL-Cを含んだT-Cは予測因子としては劣っているという判断だった。ただしこの時のLDL-Cは直接測定法ではなく、計算式によって求められた値であった。その後LDL-Cが注目され、検査方法の開発が進み、現在では直接測定法の検査キットが日本のメーカーから市販されている。直接測定法が一般化した流れを受け、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」では、診断基準や管理目標が、それまでのT-CからLDL-Cへと変更された。

ところが第41回日本動脈硬化学会のシンポジウムで

2009年11月26日受付；2010年2月3日受理

J-STAGE 早期公開日：2010年3月17日

連絡先：斉藤政彦 〒457-0811 名古屋南区大同町2-30

大同特殊鋼星崎診療所。Correspondence to: M. Saito, Hoshizaki Clinic of Daido Steel Co. Daido-cho, 2-30 Minami-ku, Nagoya 457-0811 Japan (e-mail: m-saitou@ct.daido.co.jp)

LDL-C 直接測定法の問題点が報告され、議論が巻き起こった<sup>1, 2)</sup>。その中で、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室の室長である中村雅一は「現在使用されている測定法は、いずれも精度面で問題があり、測定キット間のばらつきも大きい」と指摘し、T-C を測定しないでよいというのは時期尚早と結論した<sup>1)</sup>。この大阪府立健康科学センター脂質基準分析室は、米国 CDC (Center for Disease Control and Prevention: 疾病対策予防センター) の組織する、国際的な脂質標準化ネットワーク (CRMLN) に所属する日本で唯一の機関である。同センターの報告によれば、T-C と LDL-C の脂質検査としての信頼性の比較を行ったところ、正確度は T-C が 1.0% に比較して LDL-C 3.7% と LDL-C で悪く、精密度はそれぞれ 0.8% と 1.0% で差はなかったものの、総合誤差は T-C が 2.6%、LDL-C は 5.7% で LDL-C は 2.2 倍の誤差を有していた。同一検体の測定値の最大誤差を含めた測定値の最大濃度差は T-C では 5 mg/dl だったが、LDL-C では 49 mg/dl と 9.8 倍も大きかった<sup>3)</sup>。また同分析室は 96 年から 2 年ごとに脂質検査の標準化達成率の経年変化を調査しているが、T-C は 96 年からずっと 100% を維持し、HDL-C は 04 年以降 100% となった。その一方で、LDL-C は 02 年までは上昇したものの、それ以後は下降傾向を示し、08 年は 60% 程度であった<sup>1)</sup>。さらに、LDL-C の測定試薬の標準化を、健常者の血清と脂質異常者の血清と比較したところ、健常者では標準化を達成できていたが、脂質異常者ではどの試薬も標準化を達成していなかったと報告している<sup>2)</sup>。

以上より、現時点において LDL-C 直接測定法は、特に高 TG 症例でその信頼性が十分とはいえず、よって脂質異常症は T-C を含めて総合的に判断されるべきである<sup>2)</sup>。ただし、現に動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版に沿って T-C を血中脂質項目から除外した医療機関、または労働安全衛生規則の改訂にともない T-C を健診項目からはずしてしまった健診機関や企業もある。なにより早急に測定精度の向上がはからなければならないが、一方で日本産業衛生学会としては、この問題を取り上げ、保健指導を実施する際にはこの点をしっかり考慮すべきと学会員へ啓蒙することが急務と考える。

## 文 献

- 1) 直接測定法による LDL-C 値、今なお正確性に問題あり—参考値として活用するのが妥当か—。メディカルトリビューン。[Online]. 2009 [cited 2009 Nov 24]; Available from: URL: <http://mtpro.medical-tribune.co.jp/metpronews/0907/090757.html>
- 2) LDL-C、現状では間接測定法を原則とすべき—日本動脈硬化学会での衝撃の発表を受けて—。メディカルトリビューン。[Online]. 2009 [cited 2009 Nov 24]; Available from:

URL: <http://mtpro.medical-tribune.co.jp/metpronews/0908/090826.html>

- 3) メタボリック健診における LDL コレステロールの測定精度の科学的根拠は十分か? 平成 19 年度 大阪府立健康科学センター年報。大阪: 大阪府立健康科学センター, 2009: 60-1.
- 4) 垂井清一郎編. 厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班 昭和 62 年度研究報告書. 厚生省, 1990.

## コメント: LDL-コレステロール直接測定法 —産業医学の現場から—

井上和男

帝京大学医学部ちば総合医療センター地域医療学

「なんだか昨年と LDL-コレステロール (LDL-C) の値がかなり違うなあ」(筆者の経験)

著者らの論文にもあるように事業所などの健康診断においても LDL-コレステロールの直接測定法が導入されてきているようである。直接測定法は、従来から広く行われている Friedewald の換算式に比べて 300-400 mg/dl 程度の日常よく見られる高 Triglycerides (TG) 血症においても正確な値が得られうることがその背景にあると思われる。

しかしながら、本論文および引用文献でも示されているように、複数の測定キットが発売されているにもかかわらず、標準測定法であるベータ定量法を基準とした測定精度管理が不十分であることが指摘されている<sup>1)</sup>。また、複数の直接測定法比較においても、TG 値が 400 mg/dl 以上またはレムナントコレステロール (Rem-C) 10 mg/dl 以上の血清検体においては、各社試薬間で乖離する例が多数存在し、異常リポ蛋白の出現例に乖離例が多かった<sup>2)</sup>。したがって、各直接測定法の標準測定法に対する精度管理が求められるのはいうまでもないが、現在その検討がなされつつあるようである。

また、産業保健の現場では、LDL-C 測定がどの方法か、つまり換算式か、直接測定法なのか、後者であればどの測定キットを使用しているのかは健診結果報告書からは不明なことが多い。したがって、直接測定法を導入した場合には、健診結果に少なくともその旨を記載するのは適切だろう。その前後で LDL-C 値に大きく違いがみられる場合は、non-HDL-Cholesterol (= TC - HDL-C) を参考にするのも一法だと考える。

## 文 献

- 1) 日本動脈硬化学会: 脂質異常症治療の Q&A. [Online]. 2009 [cited 2009 Dec 10]; Available from: URL: [http://jas.umin.ac.jp/q\\_and\\_A.html](http://jas.umin.ac.jp/q_and_A.html)

- 2) 増田詩織：HDL-コレステロールおよびLDL-コレステロールの直接法の現状と問題点. [Online]. 2007 [cited 2009 Dec 11]; Available from: URL: [http://oamt.jp/kinki/syouroku/sinpo/1043.pdf#search='LDLC 測定法 直接測定法の導入'](http://oamt.jp/kinki/syouroku/sinpo/1043.pdf#search='LDLC%20測定法%20直接測定法の導入')

コメント：LDL-コレステロールの直接測定法

小谷和彦

自治医科大学臨床検査医学

櫻林郁之介

自治医科大学名誉教授

心疾患の予防や疾病管理において、総コレステロールに代わる低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein : LDL) コレステロール (LDL-C) の実測は希求されてきた。1996年頃より、世界に先駆けて、わが国の試薬メーカーからLDL-Cの直接測定法が開発され、流布しつつある (現在7社が市販)。これはわが国の臨床検査に関する技術力という点で特筆すべきことである。微量検体において、遠心操作が不要 (ホモジニアス測定) で、短時間に多検体の処理が可能な汎用自動分析装置によって測定できる“LDL-Cの直接測定法”は瞬く間に普及した感がある。

LDL-Cの直接測定法は、LDL粒子だけを反応に導いた条件下で、酵素法によってコレステロールを測定している。原理上、LDL以外のリポ蛋白のコレステロールの反応を阻害してLDL-Cを定量する方法 (阻害法) と、LDL以外のリポ蛋白コレステロールを先に反応させて、この生成物を消去してから定量する方法 (消去法) が主体である。この直接測定法においては、利便性が語られるのと同時に、正確性や特異性について、さらには試薬間差についての問題点は開発当初から指摘されてきた。

本稿では、LDL-Cの直接測定法のいわばピットフォールの背景について概説したい。まず、「LDLというもの」の捉え方についての視点が挙げられる。LDLをはじめとするリポ蛋白は比重によって分類されている (表)。しかし、これはあくまで比重による見方で、LDL粒子はそもそもが脂質の輸送経路の一部を形成する分子集合体であり、その組成は均一とは言えない (総コレステロールのように純然として化学的に定義づけられるわけではなく、元来、一種の曖昧さを内包している)。米国疾病管理センターの提唱している国際基準法 ( $\beta$ -quantification (B-Q) 法) は、超遠心法による分画とヘパリン-Mn<sup>2+</sup>法によるLDLの沈殿に基づいた測定法である。このやり方では、中間比重リポ蛋白 (intermediate density lipoprotein : IDL) とリポ蛋白 (a) (lipopro-

表. リポ蛋白の超遠心法による分類

リポ蛋白名	比重分画 (d : Kg/l)
VLDL	< 1.006
LDL (広義)	1.006-1.063
IDL	} 1.006-1.019
VLDL レムナント	
CM レムナント	
LDL (狭義)	1.019-1.063
Lp (a)	1.050-1.120
HDL	1.063-1.210
HDL-2	1.063-1.125
HDL-3	1.125-1.210

リポ蛋白は比重の分画で定義される。VLDL : very low density lipoprotein 超低比重リポ蛋白。LDL : low density lipoprotein 低比重リポ蛋白。IDL : intermediate density lipoprotein 中間比重リポ蛋白。CM : chylomicron カイロミクロン。Lp (a) : lipoprotein (a) リポ蛋白 (a)。HDL : high density lipoprotein 高比重リポ蛋白。

tein (a) : Lp (a) も沈殿するため、これらを含んだLDL (広義のLDL) のコレステロールを測定する (参考までにFriedewald式はB-Q法を参照した考え方である)。LDL-Cと言う場合に、検査標的は広義のLDLなのか、狭義のLDLなのかという統一に関する議論は依然として残っている。より特異的にLDL-Cの測定値を提供したいとする臨床検査の立場はあるが (あるいはそれが達成されていると信じてきた保健医療従事者は少なくない印象はあるが)、代謝上、VLDL (very low density lipoprotein : 超低比重リポ蛋白)-IDL-LDLは連続したスペクトラムにあり、脂質代謝異常のあるような場合に、狭義のLDLのみを明確に捉えることは現時点では難しいことなのかもしれない。

次いで、鋭意工夫して開発されてきた各社の試薬の、種々のリポ蛋白に対する反応性 (測定する粒子に対する認識の程度) の異同という視点がある。よく言われているのは測定系に用いる界面活性剤の種類や濃度の差異であるが、測定原理自体や何といてもリポ蛋白自体による影響が相まって、LDL-Cの異常値や試薬間の乖離は発生すると考えられている。試薬によって、(広義のLDLに含まれる) IDLに対する反応性は異なっており、IDL (や、レムナント) の増加する病態、例えばⅢ型高脂血症やメタボリックシンドロームの一部では、LDL-Cの思わぬ測定値を得ることがある。先述したように、リポ蛋白は比重だけで分類されているが、ある病態下で中性脂肪をより多く含むようなIDLが形成されることがあり、この場合、その脂質組成 (生化学的性状) やマトリックス構造 (物理的性状) は、正常時のそれとは異なる可能性がある。よく知られている例としては、特殊

(異常) リポ蛋白と言われる LpX, LpY がある。これらは胆汁うっ滞のような病態で出現し、胆汁うっ滞を伴う肝障害の指標にはなるが、通常では出現しないために LDL-C を測定する対象ではないと考えられている。しかし、現実には超遠心法で LDL の分画に含まれ、LpX や LpY に反応性の高い試薬と反応性の低い試薬が存在する。このため、LDL-C の異常値がみられたり、試薬間で LDL-C 値の不一致をみたりしている。

実は、このような LDL-C の異常値や試薬間の乖離の詳細については現時点では不明な点が多い。解明されていない因子（服用薬物の影響なども気になる）もまだあると想像している。地道な使用経験が求められているのが実際である。また、ある病態で発生する LDL-C 値の異常は直接測定法に固有な現象なのではなく、LDL-C を測定するいくつかの方法、例えば電気泳動法においても認められることはよく認識しておくべきであろう。Friedewald 式においても、中性脂肪が 400 mg/dl 以上、カイロミクロンの出現、Ⅲ型高脂血症の場合には異常値が得られることはよく知られている。なお、LDL-C が異常低値になるメタボリックシンドロームが散見される

として、これを新たな症候群として唱える者もいるが、これには本稿のような背景があり、決して新たな症候群ではないと考えられる。

以上のように、LDL-C の直接測定法には、現時点では、その測定値の正確性や特異性、また試薬間の一致性に関する限界は存在している。LDL-C の直接測定法には利便性も高く、問題となる LDL-C の異常の頻度は必ずしも高くないとされているので、まずは、この測定法に限界のあることを知って対処することが大切であろう。実地医療と同様に、異常値と感じたら病態と使用した試薬の特性（特殊リポ蛋白の出現と反応メカニズムの推定）とを踏まえた上での判断をしていくことになる。そうは言いながら、異常値に対する判断の材料が現時点では必ずしも多くないことは課題の一つである。開発時からの話題ではあるが、ひとまずは情報発信が重要であろう。LDL-C に限ったことではないが、臨床検査を提供する側には精度向上と情報発信に対する努力を一層求めるとともに、それを活用する医療者のみならず国民と現状を共有するところが始原ではないだろうか。