

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

non HDL 等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究

研究分担者 西村 邦宏 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター室長

研究要旨

【目的】LDL 直接法試薬について、Miller らの論文により、疾患群で BQ 法と大きく乖離する場合があることが報告されている。一方我々は、高 TG 血症などでは乖離する場合があることを報告しているが、家族性高コレステロール血症、高 HDL 血症など特殊な検体について、どの程度の乖離が認められるかは従来詳細な検討は行われていない

【方法】2014 年度、大阪大学、国立循環器病研究センターにおいて健常ボランティア 67 例、および脂質異常症などの患者検体 114 例に関して、LDL 直接法試薬と BQ 法による LDL 測定法の比較検討を行った。両者それぞれの三重測定の平均の差を BQ 法三重測定により除してバイアスを計算した。バイアスが  $\pm 10\%$ 、 $5\%$  を超える検体について、脂質異常症の分類を行い、バイアスの出現に関してロジスティック回帰により有意な関係を持つ因子に関して探索を行った。

【結果】

健常群、疾患群において男女比、身長、体重に関しては両群間で差を認めなかった。疾患群は平均年齢 54.7 歳であり、健常群と比べて有意に高齢であった。(表 1) ( $p < 0.001$ ) 疾患群中の脂質異常症の内訳に関しては、a, b, ヘテロを含む家族性高コレステロール血症がそれぞれ 14%, 14%, 13.2% であった。(表 2) バイアスが 10% を超える検体の内訳を示す。(表 3) 型、中性脂肪高値 ( $TG \geq 600\text{mg/dl}$ ) は有意に測定異常の出現に関連していた。(表 5) そのほか高 HDL 血症、家族性高コレステロール血症などで測定異常を認めることが多いと考えられた。一方で食後検体での測定は測定異常とは有意に相関していなかった。

【総括】LDL 直接法試薬の測定において測定異常が出現する要因を検討した。脂質異常のうち 型、中性脂肪高値 ( $TG \geq 600\text{mg/dl}$ ) をきたしやすく、その他高 HDL 血症、家族性高コレステロール血症などが要因と考えられた。空腹時測定との関連は薄く、健診、日常診療の範囲内では問題なく使用可能と考えられた。

## A . 研究目的

米国の Center for Disease Control and Prevention : CDC は beta-quantification (BQ 法) を LDL 測定 の 国際標準化 の 手法として採用しているが、超遠心など測定には困難が伴う。動脈硬化学会 の ガイドラインなどでは総コレステロール、中性脂肪、HDL より計算する F 式により計算を行うよう求めているが、空腹時に限られ、中性脂肪 400 以上では近似ができないなどの問題があり、比較的簡便に測定できる LDL 直接法試薬は広く普及している。Miller らにより試薬が特に LDL 低値の場合などに測定が不正確になることを報告したこと (Clin Chem 2010;56:977 - 86) を受けて、我々は試薬性能の検討を行い、特に高 TG 血症では測定精度で問題があることを報告した。

(Atherosclerosis 225 (2012) 208 - 215) 。これを受けて一部の業者では試薬の改良を進めている。しかし、Ⅱ型高脂血症、家族性高コレステロール血症など比較的まれかつ LDL の機能異常を合併していると考えられる症例に関する検討はこれまで十分に行われていない。

本研究では、前回の性能評価と同様のデザインで、LDL 直接法の性能評価を脂質異常を専門とする施設の外来患者及び食後検体を中心とした健常ボランティアの検体を用いて行った。

## B . 研究方法

LDL に関しては Hitachi 917 により三重測定を行った。BQ 法に関しては国立循環器病研究センター基準分析室で 20 年以上の米国 CDC による the Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) に参

加している熟練者により行われた。

大阪大学医学部附属病院及び国立循環器病研究センターで参加を呼びかけた健常ボランティア 67 例、および脂質異常症などの患者検体 114 例に関して測定を行った。

BQ 法による測定を真値として、同一患者からの検体に対して、LDL 直接法を 3 重測定し、その平均値と BQ 法 3 重測定した結果の平均の差をとり、真値により除したのから測定時のバイアスを検討した。

バイアスが  $\pm 10\%$ 、 $5\%$  を超える検体について、脂質異常症の分類を行い、バイアスの出現に関してロジスティック回帰により有意な関係を持つ因子に関して探索を行った。

全ての解析は STATA (ver.11 College Station, TX, USA) により行った。

(倫理面への配慮) 本研究は、匿名化された既存資料を用いた調査であり、介入を伴わず、倫理面の問題はない。

## C . 研究結果

両群の臨床背景を表 1 に示す。

健常群、疾患群において男女比はそれぞれ 32.8%, 32.5% であり有意差を認めなかった。身長、体重に関しては両群間で差を認めなかった。(168.3cm vs 165.3cm, 67.7 kg vs 67.6kg) 疾患群は平均年齢 54.7 歳であり、健常群(平均 41.4 歳)と比べて有意に高齢であった。(表 1) ( $p < 0.001$ ) 疾患群中の脂質異常症の内訳に関しては、Ⅰa, Ⅰb, ヘテロを含む家族性高コレステロール血症がそれぞれ 14%, 14%, 13.2% であった。その他に高 HDL 血症、LPL 欠損症などを認めた(表 2) バイアスが 10% を超える検体の内訳を示す。(表 3) Ⅱ型では 4 例中 3 例で測定異常を認めた。他にも高 HDL 血症 3 例、

CETP 欠損などで測定異常が見られた。中性脂肪が 1000mg/dl を超える 3 検体については、前回の検討と同様に解析から除外した。(図 1)

バイアス 10%を目的変数としてロジスティック回帰を行うと、Ⅱ型高脂血症は  $OR=18.24$  と有意に測定異常出現と相関した。(  $p=0.013$  ) 中性脂肪高値 (  $TG > 600\text{mg/dl}$  ) も高いリスク比を示し、有意に測定異常の出現に関連していた。(  $p=0.005$  ) そのほか高 HDL 血症、家族性高コレステロール血症などで測定異常を認めることが多いと考えられたが、他の分類、疾病に関しては有意な相関は見られなかった。食後検体に関しても検討を行ったが測定異常の出現とは関連が見られなかった。(  $OR=0.53$ ,  $P=0.133$  ) 今回の検討は検討を行った 4 社の内一社について行ったが、基本的な傾向に関して 4 社で共通であった。

#### D. 考察

本研究では、家族性高コレステロール血症、高 HDL 血症など特殊な検体について、どの程度の測定値の乖離が認められるかについて検討を行った。

前回の検討でもⅡ型に関しては、測定異常が出現しやすいことが示唆されていたが、今回の検討で同様の傾向が明確に示された。

また中性脂肪 600mg/dl 以上では乖離が起りやすいことが示された。LDL に関する F 式が中性脂肪 400mg/dl 以上では使えないため、前回の報告と合わせて中性脂肪高値の場合の測定限界が明らかになったと思われる。

一方、前回の検討では食後検体が少ないため、食後検体の測定精度に関する検討が不

可能であったが、今回は 91 例が食後採血であり、検討が可能であった。バイアス 10% 及び 5% 以上の測定異常の出現のリスク比は上昇しておらず、食後検体での測定について LDL 直接法で問題なく測定できる可能性が示唆された。

今回の検討では、比較的出現頻度の少ない家族性脂質異常症などにおける検討となったため、前回行ったエラーコンポーネント解析等を行わなかった。また健常ボランティアとして募集した対象者の内脂質異常を認めるものについては、脂質異常の分類が行われていないため、今後、残余検体によりより正確な分類を行った上で検討する必要がある。

前回の対象者と結果をプールした上で、食後検体の測定精度の確認を行うとともに、異常値を示した検体については、アポ蛋白測定などを行い、機能異常と測定値乖離などの要因について、より詳細な検討を行っていく予定である。更に本例の対象となった特殊病態において F 式の測定精度についても検討を加えていく予定である。

#### E. 結論

LDL 直接法試薬と BQ 法測定を比較し、試薬の性能限界について検討を行った。特にⅡ型高脂血症、中性脂肪 600mg/dl 異常の検体では測定値が真値と乖離する傾向が見られた。食後の測定には特に影響が見られず、特定健診、職域健診など食後に受診する可能性が高い状況でも測定に問題がないと思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿準備中

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

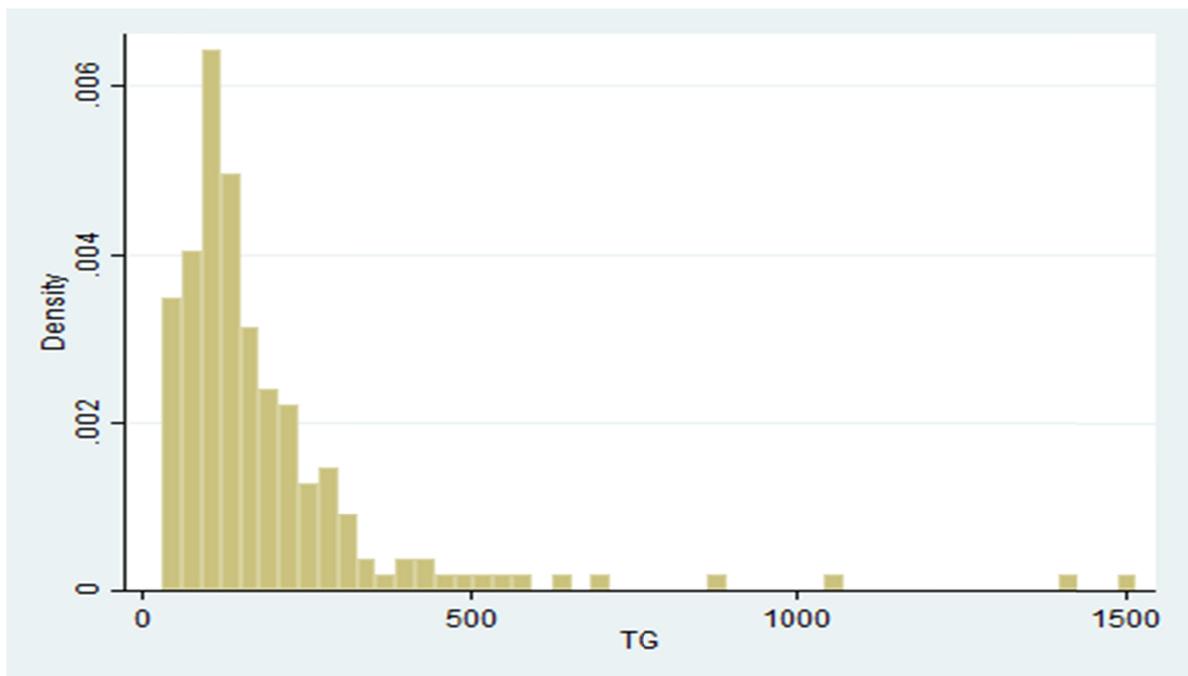
**表1 臨床背景**

	<b>健常者</b>	<b>疾患群</b>
	N=67	N=114
<b>女性</b>	32.8%	32.5%
<b>年齢</b>	41.4	54.7
<b>身長</b>	168.3	165.3
<b>体重</b>	67.7	67.6
<b>食後検体</b>	80.3%	30.7%

**表2 疾患群中の脂質異常症の内訳**

Type	割合
<b>a型</b>	14.0%
<b>a型</b>	14.0%
<b>型</b>	3.5%
FH	13.2%
<b>型</b>	0.9%
<b>型</b>	0.9%
CTX	1.8%
LPL欠損症	1.8%
高HDL血症	3.6%
シトステロール血症	0.9%

**表3 中性脂肪の分布**



**表3 バイアスを超えた疾患群の検体の内訳**

診断	採血条件	脂質異常症分類
貧血	空腹時	高HDL
陳旧性心筋梗塞、高TG血症、高尿酸血症、高血圧	空腹	型(E2/ 2)
心房細動、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、脂質代謝異常	空腹時	b型
心房細動、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、脂質代謝異常	空腹時	a型
脂質代謝異常、アルコール性肝障害、高尿酸血症	空腹時	a型
脂質代謝異常	空腹時	高HDL
脂質代謝異常	空腹時	LPL欠損症
脂質代謝異常	空腹時	b型
脂質代謝異常	空腹時	b型
脂質代謝異常	空腹時	高HDL
高尿酸血症、脂質代謝異常、高血圧	空腹時	CETP欠損水モ
高血圧、糖尿病、脂質異常	食後	不明
高血圧、脂質異常	食後	不明
高血圧、脂質	空腹時	b型
高血圧、高尿酸血症	空腹時	高HDL
III型HL、高血圧	空腹時	型(E2/ 2)
FH、陳旧性心筋梗塞	空腹時	FHヘテロ
FH、狭心症、糖尿病、高血圧	空腹時	不明
FH、AS、DM、HT、高尿酸血症	空腹時	型(E2/ 2)

表4 バイアスが10%を超える場合と相関する要因

	OR	P-value	95% CI	
<b>型</b>	18.24	0.013	1.82	182.36
TG>600	12.58	0.005	2.18	72.50
a型	1.96	0.277	0.58	6.58
b型	0.76	0.732	0.16	3.56
食後測定	0.53	0.133	0.23	1.22

