

2) 日常臨床における脂質・リポ蛋白検査

新潟大学医学部検査診断学教室（主任：岡田正彦教授）

三井田 孝

Lipid and Lipoprotein Analysis in Clinical Medicine

Takashi MIIDA

*Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof Masahiko Okada)*

Hyperlipidemia is one of the major risk factors for atherosclerotic disorders. In the management of hyperlipidemia, it is important to determine what class of lipoprotein increases in the fasting state. Polyacrylamide gel electrophoresis is very useful for determination of increased lipoproteins. We should be aware of postural changes, circadian changes, and heparin-induced changes in lipoprotein concentrations.

Key words: Laboratory examination, Hyperlipidemia, circadian change
臨床検査，高脂血症，日内変動

1. はじめに

高脂血症は，高血圧や喫煙・糖尿病とならび動脈硬化性疾患の危険因子として重要である。このうち高 LDL 血症¹⁾，低 HDL 血症²⁾，高レムナント血症³⁾，高 Lp (a) 血症⁴⁾，高 TG 血症⁵⁾と動脈硬化の関連性が指摘されている。脂質・リポ蛋白検査は日常臨床で最も頻繁に行われている検査の一つだが，検査項目の選択や結果の解釈が適正に行われていないケースも見かけられる。そこで本稿では，日常臨床における脂質・リポ蛋白検査の注意点についてまとめてみたい。

2. 脂質検査の分類

血液中の脂質は，蛋白と結合してリポ蛋白を形成している。脂質関連検査は，(1) リポ蛋白の脂質部分を調べるもの(2) リポ蛋白の蛋白部分を調べるもの(3) リポ蛋白代謝に影響与える酵素や転送蛋白などの因子を調べ

るもの(4) 遺伝的素因を調べるもの，の4つに大別できる(表1)。大部分の症例では，(1)の項目を測定することにより高脂血症の表現型を診断することができる。しかし，そのためには検査用の検体が正しく採取されていることが必要である。

3. 脂質・リポ蛋白検査の検体採取上の注意

採血時の体位や採血時間，ある種の薬物は，脂質・リポ蛋白検査値に大きく影響する^{6)~8)}。たとえば立位から臥位になると，血清脂質値は約8~10%低下する⁶⁾。臥位になると，立位の時に血管外に出ていた細胞外液の一部が血管内に入って循環血漿量が増加する。このためアルブミンやリポ蛋白といった高分子は，希釈されて見かけ上血中濃度が低下する。このような体位による脂質値の変動は，もともと脂質値の高い患者，心不全患者や糖尿病などの循環血漿量が増加している患者で大きい。

また，血清脂質に日内変動を認めることも注意する必

Reprint requests to: Takashi MIIDA,
Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi 1-757, Niigata City,
Niigata 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部検査診断学教室 三井田 孝

表1 脂質関連検査

(1) リポ蛋白の脂質部分を調べるもの
総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG), HDL-C, LDL-C, Lp (a)* ¹ , RLP-C, 電気泳動
(2) リポ蛋白の蛋白部分を調べるもの
アポ A I, アポ A II, アポ B, アポ C II, アポ C III, アポ E, アポ E 表現型
(3) リポ蛋白代謝に影響する酵素や転送蛋白を調べるもの
LPL mass* ² , LPL 活性, HTGL 活性* ³ , CETP mass* ⁴ , CETP 活性, LDL 受容体活性 (リンパ球, 皮膚線維芽細胞)
(4) 遺伝的素因を調べるもの
アポ E 遺伝子型, LPL 遺伝子変異, CETP 遺伝子変異, LDL 受容体変異, LCAT 遺伝子変異* ⁵ , アポ A I 遺伝子変異など

*1 Lp (a) 濃度は脂質と蛋白の総量として表示しているため, 厳密には (1) と (2) の中間に属する。

*2 LPL: Lipoprotein Lipase,

*3 HTGL: Hepatic lipase,

*4 CETP: Cholesteryl ester transfer protein

*5 LCAT: Lecithin: cholesterol acyltransferase

要がある⁶⁾⁷⁾。我々は入院糖尿病患者を調べ, 総コレステロール (TC) が朝高くその後徐々に低下する日内変動を有することを報告した (図1)⁶⁾。一方 HDL-C にも日内変動があるがその変動幅は小さく, 実際上はほとんど無視できる⁶⁾。

高脂血症治療薬以外で血清脂質を大きく変動させる薬物としては, ヘパリンが最も重要である⁸⁾。たとえば通常の心臓カテーテル検査では体重1kgあたり50単位, 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) では200単位ものヘパリンを使用する。ヘパリンは脂肪組織・骨格筋・心臓の毛細血管内皮細胞表面からリポ蛋白リパーゼを遊離させ中性脂肪を低下させる⁹⁾。カテーテル検査では大量のヘパリンが投与されるため, TC も有意に低下する。TC の低下は PTCA 群で平均 28 ± 10 mg/dL, 冠動脈造影 (CAG) 群で 10 ± 17 mg/dL と前者で約3倍大きかった⁸⁾。急性心筋梗塞の患者では, 緊急 CAG や緊急 PTCA が施行されるケースが多い。したがって, これらの患者の血清脂質値を測定する場合, 緊急心臓カテーテル検査を行う前にサンプルを採取しなければなら

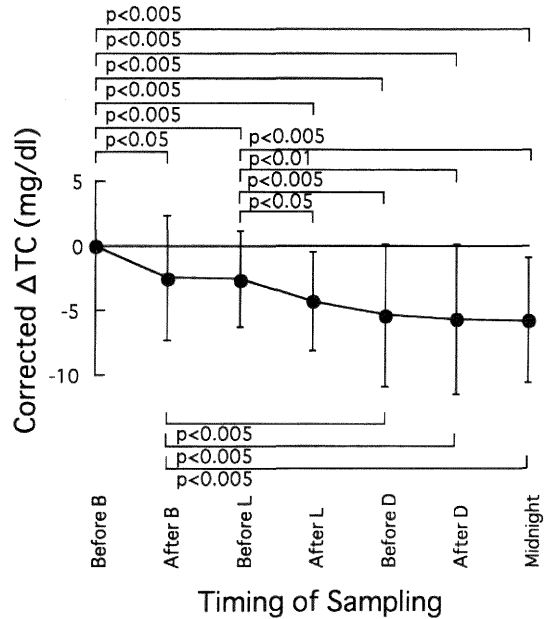


図1 血清総コレステロール (TC) の日内変動。毎食前30分, 毎食後2時間と24時の7点で採血して TC を測定した。体位による見かけ上の測定値の変化は, アルブミン値を使って補正し, 朝食前値との差を求めた (文献6より引用)。

ない。

4. 増加しているリポ蛋白の判定

高脂血症の表現型は, 早朝空腹時の検体の TC, TG, HDL-C からおおそ推定できる。TC のみが高い (≥ 220 mg/dL) 場合は, LDL の増加によるものか HDL の増加によるものか鑑別する必要がある。一般に TG が 400 mg/dL 以下の場合には, LDL-C を Friedewald の式¹⁰⁾ ($TC - TG/5 - HDL-C$) から計算できる。LDL-C の直接法を用いれば, 早朝空腹時でなくとも LDL-C の定量が可能である。1997年に出された日本動脈硬化学会のガイドライン¹¹⁾では, LDL-C が 120 mg/dL 未満を適性域, 140 mg/dL 以上を高コレステロール血症, 120~139 mg/dL を境界域に分類している。高 HDL-C 血症の診断基準はないが, 100 mg/dL 以上の場合には約半数にコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 遺伝子の異常を認める (未発表データ)。

TG だけが高値 (≥ 150 mg/dL) の場合は, VLDL

かカイロミクロンのどちらか，あるいは両者の増加が原因である。血清を4℃で12時間以上保存し，上層にクリーム層を認めればカイロミクロンの増加が，下層が白濁していればVLDLの増加が考えられる（血清静置試験）。カイロミクロンのみが増加するI型の場合には，LPL欠損症やアポCII欠損症などの特殊な高脂血症を疑って精査をする必要がある。

一方TCとTGのどちらも高い場合は，それぞれの場合に述べたリポ蛋白の増加が合併している可能性が最も高い。ただしTCとTGの両者が同程度に高い場合，Ⅲ型高脂血症の可能性も考えてアポE濃度の測定や電気泳動によるbroad-βバンドの検出を試みる。

TC・TG・HDL-Cレベルだけから増加しているリポ蛋白の推定が困難な場合は，同時に電気泳動によるリポ蛋白分析を行うと良い。アガロースゲルとポリアクリルアミドゲルを用いた電気泳動が日常用いられるが，リポ蛋白の分離の点では後者が優れている。カイロミクロンだけが増加するI型とカイロミクロンとVLDLが増加するV型の鑑別や，LDLとVLDLが増加するⅡb型とIDLが増加するⅢ型の鑑別には特に有用である¹²⁾。VLDLとLDLのバンドの中間に出現するmidbandと呼ばれる異常バンドは¹³⁾，動脈硬化惹起性のレムナントリポ蛋白を反映する。midbandは冠動脈疾患などで出現頻度が高く¹³⁾，フィブラート系の薬剤で減少する¹⁴⁾ことが知られている。このほかポリアクリルアミドゲル電気泳動では，CETP欠損症ホモ型で認められるpolydisperse LDLの存在を検出可能である。また濃度勾配ポリアクリルアミドゲルではLDLを粒子径の異なる亜分画に分離でき，small dense LDLの診断に用いられている。

5. リポ蛋白代謝異常の原因同定のための特殊検査

特殊な高脂血症が疑われた場合には，リポ蛋白代謝に影響する酵素や転送蛋白の活性や蛋白量測定，受容体活性測定，遺伝子解析等を行う（表1）。特に遺伝子関連では，LDL受容体遺伝子，CETP遺伝子，アポAⅠ遺伝子などの解析が進んでいる。このような研究室レベルの研究が，近い将来に日常診療に役立つ情報となることが期待される。

6. ま と め

日常臨床における脂質・リポ蛋白検査について概説した。検査データを有効に活用するためには，サンプルの

採取方法による検査データの変動についても，充分留意する必要があることを強調したい。

参 考 文 献

- 1) 木全心一：血清総コレステロールとLDLコレステロール。Cardiac Practice, 8: 437~443, 1997.
- 2) Miller, N.E., Forde, O.H., Thelle D.S. and Mjos, O.D.: The Tromso heart study: high-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: a prospective case-control study. Lancet., i: 965~968, 1977.
- 3) 多田紀夫：レムナント。トリグリセライドと動脈硬化（中村治雄，編），1版，東京：ライフサイエンス・メディカ，1996。p41~53
- 4) 村勢敏郎：Lp (a)。Cardiac Practice, 8: 449~453, 1997.
- 5) Assmann, G. and Schulte, H.: Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am. J. Cardiol., 70: 733~737, 1992.
- 6) 三井田孝，佐々木弘子，佐藤京子，牧野優子，小奈幸子，矢貫真一，稲野浩一，中村裕一，岡田正彦：TCとHDL-Cの体位による変化と日内変動についての検討。臨床病理，44: 860~864, 1996.
- 7) 三井田孝，山田幸男，渡辺賢一，福田陽司，白杵靖晃，稲野浩一，岡田正彦：糖尿病患者におけるレムナント様リポ蛋白（RLP）の日内変動と食後高脂血症における意義。臨床病理，46: 133~138, 1998.
- 8) Miida, T., Otsuka, H., Tsuchiya, A. and Okada, M.: Plasma lipoprotein profiles change significantly during cardiac catheterization. Clin. Chem., 44: 517~521, 1998.
- 9) 池田康行，高木敦子，山本章：リポ蛋白リパーゼ。トリグリセライドと動脈硬化（中村治雄，編），1版，東京：ライフサイエンス・メディカ，1996。p5~26
- 10) Friedewald, W.T., Levy, R.I. and Fredrickson, D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18: 499~502, 1972.
- 11) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員

- 会：高脂血症診療ガイドライン。動脈硬化，25：1～34，1997。
- 12) 白井厚治，齊藤 康：高脂血症－診断の手順とデータの読み方。medicina，26：410～414，1989。
- 13) Kameda, K., Matsuzawa, Y., Kubo, M., Ishikawa, K., Maejima, I., Yamamura, T. and Tarui, S.: Increased frequency of lipoprotein disorders similar to type III hyperlipidemia in survivors of myocardial infarction in Japan. Atherosclerosis, 51: 241～249, 1984.
- 14) 三島康男，神坂 謙，木畑正義，安藤 充，菊池 都，岡田康司：ペザフィブレート徐放錠投与の血清脂質，リポ蛋白電気泳動に及ぼす影響。Ther. Res., 14: 4489～4497, 1993。

司会 ご質問ございませんか。かつては HDL は寿命が延びる，HDL は善玉コレステロールですので，高ければ高いほど良いと言われたのですが，実は，それは CEPT という酵素欠損で，HDL が代謝されないで貯まってきた結果で，今は決して長寿のマーカではないのですが，大学病院の患者さんにも数名はいます。どなたか質問ございませんか。

動脈硬化の治療基準ですがあれは先生どうお考えですか。220 mg/dl くらいですか。狭心症があるとか，高

血圧があるとかでかなり違いますが，お考えございますか。

三井田 虚血性心疾患のある人では，LDL コレステロールを 100 mg/dl 以下に下げなさいという指針がでています。本当にそこまで下げていいのいろいろ議論があり，はっきりとした結論はでていません。大規模疫学調査のなかには，LDL コレステロールは 125 mg/dl 以下に下げても効果がないという結果もでています。

司会 日本人で，動脈硬化学会の指針に該当する人口は 2400 万人らしいです。スタチン系の高い薬が一日出ますと，240 億円だそうです。これは医療経済上大変だと思います。ご質問いかがですか。

三井田 最近の脂質検査の精度は非常にいいのですが，検査前誤差についてはほとんど注意が払われません。たとえば，心臓カテーテル検査で多量のヘパリンを使用しますと TC は有意に下がります。もし脂質検査を入院当日に行わないで，PTCA を施行した翌朝に行ったらどうなるでしょうか。心筋梗塞で入院し PTCA を施行した場合を例に取りますと翌朝のデータは入院直後のデータよりも，50～60 mg/dl 位低下します。この点は気をつけた方がいいと思います。

司会 分かりました。ほかにごございますか。では次に，林先生お願いします。