



| | |
|--------------|---|
| Title | LDL-C測定における直接法とF式の収束性の差とその変動要因についての解析 |
| Author(s) | 中島, 康仁 |
| Citation | 大阪大学, 2014, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/50482 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

LDL-C測定における直接法とF式の収束性の差とその変動要因についての解析

(Analysis of difference in convergence of LDL-C between measurements using the direct method and Friedewald equation, and causative factors)

学位申請者 中島 康仁

【背景】 LDL-コレステロール（以下、LDL-C）は動脈硬化の進展と強く関係しており、日常検査で広く測定されている。しかしLDL-C直接法は測定原理の違いによる反応性の差や、TG（triglyceride）が高値を示す場合には標準値との解離がみとめられること、さらにはその解離の様態が一定でないなどの問題がMillerや中村らにより報告された。これをうけ日本動脈硬化学会は動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版においてLDL-C直接法の性能はFriedewaldの推定式（以下、F式）によるLDL-Cをうわまわるものではないと判断し、LDL-Cの値はF式による算出を原則とすることとした。しかしF式によるLDL-Cの標準化の現状がLDL-C直接法より良好であるとの証明はない。そこで本研究は2010年から2012年の3年間で試料として新鮮ヒトプール血清を各医療施設に配布し測定・報告してもらうことで、医療施設における測定値にはどの程度の精度が認められ、またその精度を劣らせる要因について研究した。

【対象】 ボランティアより調整した濃度の異なる2つの新鮮ヒトプール血清を試料として大阪府下の医療施設に配布し、TCHO（Total cholesterol）、TG、HDL-C（high-density lipoprotein cholesterol）、LDL-C直接法の全ての結果が報告された施設の報告値を用いた。

【方法】 正確さの評価基準：1）日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会（JSCC）から提示されている健常者の生理的変動に基づく許容誤差限界のBA（analytical bias）、2）米国疾病対策センターの標準化判断基準であるCDC-CRMLN（Centers for Disease Control and Prevention Cholesterol Reference Method Laboratory Network）のAccuracy Criterionを用いた。

【結果】 3年間のTCHO、HDL-C、TG、LDL-C直接法、F式の分析値は概ね良好な精度を示すものの、TCHOと比較して、HDL-C、TG、LDL-C直接法、F式では精度が劣った。またLDL-C直接法とF式の精度は同程度であった。この精度について生理的変動に基づく許容誤差限界BAやAccuracy Criterionを基準すると、TCHOはほぼ基準を満たしたのに対して、他の項目はやや劣る結果となった。この要因にはHDL-C、TG、LDL-C直接法においては試薬メーカー間の測定値の差が認められ、その差が計算で算出するF式の精度をも劣らせる要因になったと考える。

【考察】 NECP（National Cholesterol Education Program）のリポ蛋白測定ワーキンググループはLDL-Cの正確度の基準は、BQ（Beta-Quantification）法を標準にすることを推奨している。またLDL-C測定はいかにあるべきか、という課題について、Bachorikは1）2つあるにはそれ以上の測定値の差を計算するような方法ではないLDL-Cを直接定量できる方法を開発すべきである。2）LDL-Cの言葉で定義されているd>1.006のアポ含有リポ蛋白にはVLDL（very Low Density Lipoprotein）remnants, IDL（intermediate-density lipoprotein）、Lp(a）（Lipoprotein(a））、LDLが含まれる。そこで私たちは、F式は、Friedewaldが提唱した時の正確性が現在にも継承されているとは考えにくく、TGの低い濃度でのみにCM（chylomicron）やVLDL（very low-density lipoprotein）中のコレステロールがTGの5分の1としか見積もることができないと考える。それよりも今後のLDL-C測定法は、健常者検体ではBQ法と適切な反応性が確認されている直接法を、さらに脂質異常症の検体にも対応出来るように改良を加えていくことが信頼性を向上するものと考えられる。

【結語】 LDL-C直接法とF式の精度は同程度であった。これは直接法においては試薬メーカー間に差が認められたのと同様にF式においても、TG、HDL-Cに試薬メーカー間に差が認められたためと考えた。LDL-Cの標準化は直接法に指摘された問題がF式にも内在しており、今後はF式の妥当性も含めて、基準測定法であるBQ法に適した精確性が得られる測定体系を提示すべきであると考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 (中 島 康 仁) | | | |
|-----------------|-----|------|-------|
| | | (職) | 氏 名 |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 教 授 | 木原 進士 |
| | 副 査 | 教 授 | 岩谷 良則 |
| | 副 査 | 教 授 | 三善 英知 |
| | 副 査 | 特任教授 | 松浦 成昭 |

論文審査の結果の要旨

Low-density lipoprotein-cholesterol (以下、LDL-C) は動脈硬化の進展と強く関係しており、日常検査で広く測定されている。しかしLDL-C直接法は測定原理の違いによる反応性の差や、triglyceride (以下、TG) が高値を示す場合には標準値との解離がみとめられること、さらにはその解離の様態が一定でないなどの問題がMillerや中村らにより報告された。これをうけ日本動脈硬化学会は動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版においてLDL-C直接法の性能はFriedewaldの推定式 (以下、F式) によるLDL-Cをうわまわるものではないと判断し、LDL-Cの値はF式による算出を原則とすることとした。しかしF式によるLDL-Cの標準化の現状がLDL-C直接法より良好であるとの証明はない。そこで筆者は2010年から2012年の3年間に於いて試料として新鮮ヒトプール血清を用いて各医療施設に配布し、その報告値から、各医療施設における測定値にはどの程度の精度が認められ、またその精度を劣らせる要因について、また2011年松下健康管理センターの人間ドック受診者12909名の検査結果を用いてF式によるLDL-Cの測定値とLDL-C直接法との関連性について研究した。

正確さの評価には1) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会から提示されている健常者の生理的変動に基づく許容誤差限界のBA (analytical bias) 及び2) 米国疾病対策センターの標準化判断基準であるCDC-CRMLN (US Cholesterol Reference Method Laboratory Network) を用いた。

結果は各項目の施設間差は、概ね良好な収束性を示した。しかしTotal cholesterol (以下、TCHO) に比較してHigh-density lipoprotein-cholesterol (以下、HDL-C)、TG、LDL-C直接法、F式の収束性は劣った。またLDL-C直接法とF式は同程度であった。この収束性について日本臨床化学会の生理的変動に基づく許容誤差限界やCDC-CRMLNを基準すると、TCHOはほぼ基準を満たす性能を示したのに対して、他の項目はやや劣る結果となった。この要因にはHDL-C、TG、LDL-C直接法においては試薬メーカー間の測定値の差が認められ、その差が計算で算出するF式の収束性をも劣らせる要因になったと考える。

以上より、結果としてFriedewaldが提唱した時のLDL-Cを算出するための推定式におけるTGの測定法はフリーのグリセロール未消去法、HDL-Cは沈殿法であることより、現在に継承されているのはその計算式だけと考えるべきである。NECP (National Cholesterol Education Program) のリポ蛋白測定ワーキンググループはLDL-Cの正確度の基準は、BQ (Beta-Quantification) 法を標準にすることを推奨していること。BachorikはLDL-C測定において2つあるにはそれ以上の測定値の差を計算するような方法ではない直接定量できる方法を開発すべきであると提唱していること。LDL-Cの言葉で定義されている $d > 1.006$ のアポ含有リポ蛋白 [IDL, LDL, Lp(a)] における冠動脈性心疾患の寄与を明確にする必要がある。LDL-C測定には安定でかつ測定方法間で差が認められない適切な標準物質が必要であること。LDL-C直接法の性能はF式によるLDL-Cをうわまわるものではないと判断した日本動脈硬化学会のガイドラインには問題がある。

最終的には健常者検体ではBQ法と適切な反応性が確認されている直接法が、さらに様々な検体にも適用できるように改良していくことがLDL-C測定の信頼性を向上するとまとめた。

以上の結果から本論文は、LDL-C測定における直接法とF式との差について解析し、日常検査における問題点を提起したという点で意義が高いと考えられる。よって本論文の著者は博士 (保健学) の学位を授与される十分な資格があるものと認めた。