

## IV. 生化学的検査[2] A. 脂質関係

## HDL コレステロール

HDL cholesterol

金原秀雄<sup>1</sup> 青木桂子<sup>1</sup> 笈田耕治<sup>2</sup>

Key words : HDL コレステロール, メタボリックシンドローム, CETP 欠損症, アポ A-I

## 1. 概 説

高比重リポ蛋白(HDL)は末梢から肝臓へのコレステロールの逆転送に重要な役割を果たしており, 抗動脈硬化作用を有することが明らかにされている。また, 抗炎症作用や抗酸化作用を有することも知られている<sup>1)</sup>。HDLは蛋白質50%, 脂質50%からなる密度1.063-1.210g/mLのリポ蛋白で, 構成アポ蛋白はアポA-I(70%), A-II(20%)である。HDLは密度により, HDL<sub>2</sub>(1.063<d<1.110g/mL), HDL<sub>3</sub>(1.110<d<1.210g/mL)の亜分画に分けられる。

末梢組織より遊離コレステロール(FC)を受け取った円盤状の原始HDL(pre-βHDL)は, レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の作用でFCがコレステリルエステル(CE)になり, αHDLとなる。HDL中のCEはコレステリルエステル転送蛋白(CETP)を介してVLDLやLDLに受け渡され, CEを受け渡されたリポ蛋白は肝臓で取り込まれ異化される。一方, HDL自体がHDL受容体(SR-B1)により認識され, HDL中のCEが選択的に肝臓に取り込まれる経路も存在する。

HDLの抗動脈硬化作用は多くの疫学および実験的成績から支持されており, 低HDL血症は冠動脈硬化性心疾患(CHD)の独立した危険因子とされている。

## 2. 検査の目的

HDL コレステロール(C)は主としてHDLの総量を知るための検査である。通常, トリグリセリド(TG)と総コレステロール(TC)あるいはLDL-Cと同時にHDL-Cを測定する。

## 3. 試料の採取方法, 保存条件

空腹時に採血した血清を使用し凍結せず4℃にて保存し, できるだけ早急に測定するのが原則である。しかしながら, HDL-C粒子はリポ蛋白中で一番安定であり, 凍結融解を繰り返しても大きな変動を示さず, -70℃で1-2年は安定であるといわれている。

## 4. 測定法

現在まで, 種々の測定法が考案されてきた。超遠心法は煩雑であり日常臨床的ではない。簡便な方法として沈殿法, すなわちポリアニオンと2価陽イオンとの組み合わせによりVLDLとLDLを沈殿させ, その上清中のコレステロールを酵素法にて測定する方法が用いられてきたが, 次第に用いられなくなってきた。我が国で開発された直接法(ホモジニアス法)は, 特殊な界面活性剤などを使用することにより, HDL以外のリポ蛋白中のコレステロールをコレステロール測定系から除外することで, HDL-Cを

<sup>1</sup>Hideo Kanehara, Keiko Aoki: Department of Internal Medicine, Fukui Saiseikai Hospital 福井県済生会病院 内科 <sup>2</sup>Koji Oida: Internal Medicine, Fukui Chuoh Clinic 福井中央クリニック 内科

表1 HDL亜分画の測定法

方法	分離の原理	分離される HDL の亜分画
●超遠心法	比重	HDL <sub>2</sub> , HDL <sub>3</sub>
●電気泳動法 1) 非変性 PAG 電気泳動 2) マイクロ流体チップ電気泳動 3) ロケット免疫電気泳動 4) 非変性二次元電気泳動  5) キャピラリー電気泳動	粒子サイズ 粒子サイズ・荷電比 アポ蛋白組成 粒子サイズ 荷電 アポ蛋白組成 荷電 3次構造	HDL <sub>2b</sub> , HDL <sub>2a</sub> , HDL <sub>3a</sub> , HDL <sub>3b</sub> , HDL <sub>3c</sub> Peak1, Peak2, HDL <sub>2b</sub> , Peak4, Peak5 LpA-I, LpA-I/LpA-II preβ1-HDL, preβ2-HDL preβ3-HDL HDL <sub>2b</sub> , HDL <sub>2a</sub> , HDL <sub>3</sub> fast HDL intermediate HDL, slow HDL
●沈殿法 1) リンタングステン酸・MgCl <sub>2</sub> /13%PEG 2) 二段階沈殿法 3) 沈殿法+HDLホモジニアス法	アポ蛋白組成 粒子サイズ 粒子サイズ	ApoE-rich HDL, ApoE-poor HDL HDL <sub>2</sub> , HDL <sub>3</sub> HDL <sub>2</sub> , HDL <sub>3</sub>
●ゲル濾過+HPLC法	粒子サイズ	極大型 HDL, 大型 HDL, 中型 HDL, 小型 HDL, 極小型 HDL
●NMR	粒子サイズ	H5, H4, H3, H2, H1
●ELISA法(Mab 55201)	エпитープ	preβ1-HDL

PAG: ポリアクリルアミドゲル, PEG: ポリエチレングリコール  
(文献<sup>4)</sup>より引用)

特異的に測定する方法であり、完全自動化が可能である<sup>2)</sup>。現在、ほとんどの施設でホモジニアス法による測定が採用されており、平成20年度の日本医師会の調査では、2,851施設中で沈殿法の使用はなく、ドライケミストリー法を除き97.8%が非沈殿法であった<sup>3)</sup>。

HDL-Cは単一な粒子ではなく、異なる性質をもった複数の亜分画からなる。病態をよりの確に把握するために、近年、HDL亜分画が種々の方法で分離定量され、その臨床的意義が検討されてきている<sup>4)</sup>(表1)。脂質検査の標準化については、アメリカのCDC(疾患対策予防センター)を中心とした7カ国、9施設の基準分析室で構成される国際脂質標準化のネットワーク(Cholesterol Reference Method Laboratory Network: CRMLN)が担当している。我が国では大阪府立健康科学センターがCRMLNの基準分析室として認証されている。

## 5. 基準値

血清 HDL-C 値の分布は正規分布に近似している。基準値については多くの報告があるが、‘血清脂質の研究委員会’では検診受診者を中心に約35,000人のHDL-Cを沈殿法にて測定した結果、年齢差はなく男性38-64mg/dL、女性46-70mg/dLであった<sup>5)</sup>。また、清瀬らは、ドック受診者の中から厳密に正常と思われる約5,000人のHDL-Cを直接法で測定した結果、年齢差はなく男性41-64mg/dL、女性50-74mg/dLとしている<sup>6)</sup>。

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患治療ガイドラインでは、HDL-C 40mg/dL未滿を低HDL血症としている<sup>7)</sup>。メタボリックシンドロームにおける低HDL血症としては、WHOの基準では男性35mg/dL、女性39mg/dL未滿と低値であるのに対し、AHA/NHLBIやIDFでは、男性40mg/dL未滿、女性50mg/dLと比較的高い数値を用いている。我が国の診断基準では、

表 2 HDL が変動する病態

HDLが増加する病態	HDLが低下する病態
a. 原発性高HDL血症 1) CETP欠損症 2) HTGL欠損症 3) その他 b. 二次性にHDLが増加する病態 1) 閉塞性肺疾患 2) 原発性胆汁性肝硬変 3) 薬剤 a) インスリン b) エストロゲン c) 塩素系殺虫剤 d) フェニトイン e) 脂質異常症治療薬 ニコチン酸製剤, フィブラート系薬剤 HMG-CoA還元酵素阻害薬 4) アルコール多飲 5) 運動	a. 低HDL血症を示す遺伝性疾患 1) アポA-I欠損症 a) アポA-I/C-III欠損症 b) アポA-I/C-III/A-IV欠損症 c) アポA-I単独欠損症 2) アポA-I変異体 3) Tangier病 4) 魚眼病(fish-eye-disease) 5) LCAT欠損症 6) LPL欠損症 7) アポC-II欠損症 8) 家族性低HDL血症 b. 二次性にHDLが低下する病態 1) 高リポ蛋白血症(I, II, III, IV, V型) 2) 脳梗塞 3) 冠動脈硬化症 4) 慢性腎不全, 慢性血液透析 5) 肝硬変症 6) 糖尿病 7) 肥満 8) 慢性多発関節炎 9) 甲状腺機能異常症 10) 骨髄腫 11) 薬物 a) プロブコール b) 降圧剤(サイアザイド, $\beta$ 遮断薬) c) 血糖降下薬 d) アンドロゲン, プロゲステロン 12) 食事, 嗜好品 a) 喫煙 b) 高糖質食 c) 高不飽和脂肪酸食

HDL-C 40 mg/dL未満とTG 150 mg/dL以上のどちらか一方を満たせば、診断基準の1項目として取り扱われる<sup>8)</sup>。高HDL血症の基準は設けられていないが、80 mg/dLや100 mg/dL以上などが目的に応じて使用されている。

## 6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

HDL-Cは食事による短期的影響はないが、アルコールの長期常飲にて上昇する(ビール大瓶1本/日程度で5-10 mg/dL程度の上昇)。長期喫煙はHDL-Cを低下させ、プロ選手並みのかなりの運動により増加する。HDL-C値は

性、人種などにより若干異なる。男性は女性に比して低いこと、日本人で欧米人に比して高値傾向を示すことなどが報告されている。

## 7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)(表2)

### a. 高HDL血症

原発性高HDL血症の成因は不均一である。CETP欠損症の遺伝子異常は多種報告されているが<sup>9)</sup>、エクソン15ミスセンス変異(D442G)とイントロン14スプライス異常(Int14A)が多く、HDL-Cが100 mg/dLを超える症例のうち、約1/3がこの2つの遺伝子異常によるものといわ

れる。Int14Aでは、CETP活性が消失するため、ホモ接合体では著明な高HDL-C血症(158±35mg/dL)を示し、ヘテロ接合体ではその約半分である。D442GではCETP活性は40-60%低下するのみで、ホモおよびヘテロ接合体は同程度の軽度の高HDL-C血症を示す。本症が特に長寿であるということはないようである。肝性リパーゼ(HTGL)欠損症も原発性高HDL-C血症の原因となる。CETP遺伝子多型のB2B2や肝性リパーゼ遺伝子多型のC514TなどはHDL-Cが高めとなる要因になる。

#### b. 低HDL血症

低HDL血症はCHDの独立した危険因子とされているが、遺伝的にHDLが著減ないし欠損しながらCHDとの関連が認められていない疾患も少なくない<sup>10,11)</sup>。Tangier病は細胞膜の内側から外側へのFCの移動に必須なABCA1の変異によることが明らかにされている。HDL-Cは種々の疾患や因子で低下するが、それら自身がCHDの危険因子にあげられているものが多い。末梢のインスリン抵抗性(高インスリン

血症)、耐糖能異常、肥満、脂質異常症(高TG血症、低HDL-C血症)、高血圧などを有する病態はCHDのリスクが高く、メタボリックシンドロームと呼ばれて注目されている<sup>8)</sup>。

#### 8. 関連検査項目

(1) リポ蛋白電気泳動(アガロースゲル、ポリアクリルアミドゲル電気泳動)によりHDLの相対的濃度を知ることができる。

(2) アポ蛋白の測定(アポA-I, A-II, B, C-II, Eなど)によりHDLの量的変動のみならず、組成の変化について推測できる。

(3) HDL亜分画(HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub>やpre-βHDL)を測定することによりHDLの質的变化を知ることができる。

(4) CETPは血清HDL-C値を規定する主要な因子であり、我が国での高HDL血症の多くはCETP欠損による。

(5) そのほか、血清HDL-C値に影響するリポ蛋白関連蛋白として、HTGL, LCAT, LPL, ABCA1などがある。

#### 文献

- 1) Wang M, Briggs MR: Chem Rev 104: 119-137, 2004.
- 2) 櫻林郁之介: 日本臨牀 59(増刊号2): 788-791, 2001.
- 3) 日本医師会: 平成20年度, 第42回臨床検査精度管理調査結果報告書, p86, 2009.
- 4) 三井田 孝, 平山 哲: Vascular Medicine 5: 112-116, 2009.
- 5) Research Committee on Serum Lipid Level Survey 1990 in Japan: J Atheroscler Thromb 2: 122-132, 1996.
- 6) 清瀬 闕ほか: 日検診 24: 23-28, 1997.
- 7) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化疾患診療ガイドライン2007年版, 2007.
- 8) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. 日内会誌 94: 188-203, 2005.
- 9) Maruyama T, et al: Atherosclerosis 166: 177-185, 2003.
- 10) Calabresi L, Franceschini G: Curr Opin Lipidol 8: 219-224, 1997.
- 11) Sitori CR, et al: Circulation 103: 1949-1954, 2001.