

# Friedewaldの式を用いたLDLコレステロール推定値 の妥当性についての検討

ナカニシ ノリユキ ナカムラ コウジ タカダ トヨコ ウト エリコ  
中西 範幸\*1 中村 幸二\*3 高田 豊子\*4 宇都 エリ子\*4  
シモナガ マキコ カネコ リュウイチ タタラ コウゾウ  
下長 牧子\*5 金子 隆一\*6 多田羅 浩三\*2

## I 緒 言

低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールは、冠動脈疾患との関連において血清総コレステロールよりも密接に関連する指標とされている<sup>1)~3)</sup>。このため、米国ではNational Cholesterol Education ProgramのAdult Treatment Panel I<sup>4)</sup>, II<sup>5)</sup>として、またヨーロッパではEuropean Atherosclerosis Societyのガイドライン<sup>6)~8)</sup>としてLDLコレステロールを指標とする治療方針が示されている。わが国においても、1997年に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からガイドラインが示され、この中でLDLコレステロールにもとづく高コレステロール血症の管理基準が公表された<sup>9)</sup>。

LDLコレステロールは超遠心法により分離し、測定すべきではあるが、測定までに多大の労力と費用を要するため、一般臨床においてはFriedewaldの式 (LDLコレステロール=血清総コレステロール-高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール- $k \times$ トリグリセライド,  $k=1/5^{10)}$  が用いられ、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、トリグリセライド値により算出されている。しかし、Friedewaldの式の適応に際しては、空腹時採血であること、またトリグリセライド値が400mg/dl以上ではLDLコレステロールの推定には利用できないなどの制約がある。このため、沈降法や免疫測定法などを用いたLDLコレステロールの直接

測定法が開発、実用化されるようになっているが<sup>11)</sup>、これらの測定法はトリグリセライドに影響を受けること、超遠心法により実測されるLDLの全分画が測定できないこと、さらに測定に際しては複雑な前処理が必要なことなどのため広く普及するには至っていない<sup>12)~16)</sup>。しかし、最近、血清、または血漿中のLDLコレステロール測定のためにホモジニアス酵素法 (直接測定法) が開発され、同法により測定されたLDLコレステロールは超遠心法による実測値と高い相関を有すること、複雑な前処理が必要でなく自動分析装置での測定が可能なこと、そしてトリグリセライドに影響を受けないことなどにより、一般臨床での有用性が報告されている<sup>17)</sup>。

本研究は、Friedewaldの式におけるトリグリセライド係数に7つの値 ( $1/4^{18)}$ ,  $1/4.5$ ,  $1/5^{10}$ ,  $1/5.5$ ,  $1/6^{11}$ ,  $1/7$ ,  $1/8$ ) を用いて算出したLDLコレステロールの推定値をホモジニアス酵素法により直接測定されたLDLコレステロール値と比較し、Friedewaldの式により推定されるLDLコレステロール値の妥当性について検討を加えたものである。

## II 対象と方法

調査対象は、大阪市に本店を有するT工務店において1999年5月に定期健康診断を受診し、空腹の状態で採血できた20~59歳の男子事務系

\* 1 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学助教授 \* 2 同教授  
\* 3 堺竹中工務店大阪本店診療所所長 \* 4 同看護婦 \* 5 同薬剤師  
\* 6 勸業労働文化協会大阪支部長

表1 Friedewaldの式におけるトリグリセライド係数別LDLコレステロールの測定値に対する推定値の回帰直線と相関係数

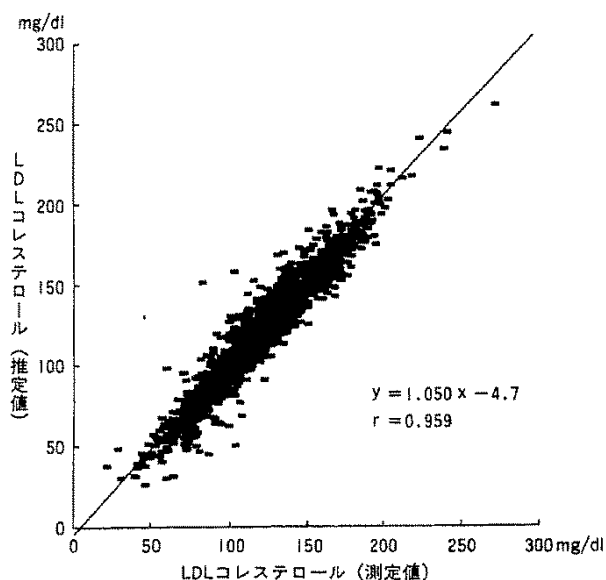
| トリグリセライド係数 | 回帰直線                | 相関係数  |
|------------|---------------------|-------|
| 1/4        | $y = 1.044x - 10.1$ | 0.951 |
| 1/4.5      | $y = 1.047x - 7.1$  | 0.957 |
| 1/5        | $y = 1.050x - 4.7$  | 0.959 |
| 1/5.5      | $y = 1.052x - 2.8$  | 0.958 |
| 1/6        | $y = 1.053x - 1.1$  | 0.956 |
| 1/7        | $y = 1.056x + 1.4$  | 0.949 |
| 1/8        | $y = 1.058x + 3.3$  | 0.942 |

注 回帰直線はLDLコレステロールの測定値をx, 推定値をyとして算出した。

従業員2,326人である。血液検査は血液化学検査受託機関である(株)ファルコバイオシステムズ東京においてオリンパスAU-5200を用いて、血清総コレステロール値, LDLコレステロール値, HDLコレステロール値, トリグリセライド値を測定した。血清総コレステロール, LDLコレステロール, HDLコレステロール, トリグリセライドの測定値の品質管理は内部精度管理により行い, 定期健康診断時における血清脂質の月平均値の正確度と精密度は, いずれも精度管理上望ましいとされる3%以内であった。なお, LDLコレステロールの測定は(株)第一化学薬品(東京)から提供されたコレステスト® LDL(ホモジニアス酵素法)を用いて行った。本研究で用いたホモジニアス酵素法は, 第一反応において界面活性剤1がLDL以外のカイロミクロン, 超低比重リポ蛋白(VLDL), HDLなどの構造を変化させ, これらのリポ蛋白に含まれるコレステロールをコレステロールエステラーゼ, およびコレステロールオキシダーゼを用いた酵素反応に導き, この際生じる過酸化水素をパーオキシダーゼと4-アミノアンチピリンにより消去する。第二反応において界面活性剤2を添加し, 第一反応に関与せずに残存するLDLの構造を変化させ酵素反応に導く。第二反応試薬には発色剤N, N-ビス(4-スルホブチル)-m-トルイジン二ナトリウムが含まれており, LDLコレステロールから生じる過酸化水素を青紫色の呈色反応に導き, 比色定量を行い, LDLコレステロールを測定するものである<sup>17)</sup>。

さらに, Friedewaldの式(LDLコレステロー

図1 LDLコレステロールの測定値とFriedewaldの元式によるLDLコレステロールの推定値(トリグリセライド係数: 1/5)の散布図



ル=血清総コレステロール-HDLコレステロール-k×トリグリセライド)にFriedewaldらの式<sup>10)</sup>( $k=1/5$ ), 秦らの式<sup>18)</sup>( $k=1/4$ ), DeLongらの式<sup>11)</sup>( $k=1/6$ ), そしてkにそれぞれ1/4.5, 1/5.5, 1/7, 1/8の値を用いてLDLコレステロール値を算出した。また, Friedewaldの式によるLDLコレステロール値(推定値)のホモジニアス酵素法によるLDLコレステロール値(測定値)からのパーセント誤差は, (LDLコレステロールの推定値-LDLコレステロールの測定値)×100/LDLコレステロールの測定値, により求めた。

LDLコレステロールの測定値と推定値との差は, Paired T検定を用いて検討した。すべての統計分析において,  $P=0.05$ を有意水準とし, 統計計算はSPSS6.1 for the Macintoshにより行った。

### III 結 果

表1にFriedewaldの式におけるトリグリセライド係数別にみたLDLコレステロールの測定値と推定値の回帰直線と相関係数を示す。トリグリセライド係数が1/4から1/8へと小さく

なるにともない、回帰係数の傾きは1.044から1.058へと順次大きくなり、また切片は-10.1から3.3へと負から正に転じた。LDLコレステロールの測定値と推定値の相関をみると、いずれのトリグリセライド係数を用いても、相関係数は0.942から0.959を示し、測定値と推定値の間には強い関連がみとめられた。Friedewaldの元式 ( $k=1/5$ ) を用いて、トリグリセライドが400mg/dl未満の者で同様の分析を行うと、回帰直線は  $y=1.048-4.4$ 、相関係数は0.962であり、400mg/dl以上のトリグリセライドを含めた回帰直線、相関係数とは明らかな差をみとめず、他のトリグリセライド係数を用いた分析においても同様の結果であった。

図1にLDLコレステロールの測定値とFriedewaldの元式 ( $k=1/5$ ) により算出された推定値の散布図を示す。図には示さないが、トリグリセライド係数が1/5から1/4へと大きくなるにともない回帰直線より下位に外れる件数が、

一方トリグリセライドの係数が1/5から1/8へと小さくなるにともない回帰直線より上位に外れる件数が散見されるようになった。

表2にトリグリセライドレベル別にLDLコレステロールの推定値の測定値からのパーセント誤差が10%未満であった件数の割合を示す。いずれのトリグリセライド係数においても、トリグリセライドが高値になるにともない10%未満で一致する割合は減少する傾向を示した。トリグリセライド値が99mg/dl以下ではトリグリセライド係数を1/5とするFriedewaldの元式が最も高い一致率 (<50mg/dl: 95%, 50~99mg/dl: 90%) を示したが、トリグリセライド係数として1/4.5から1/6を用いたFriedewaldの式の一致率の差は3%以内と小さかった。トリグリセライド値が100~249mg/dlでは1/4.5の係数を用いたFriedewaldの式が最も高い一致率(100~149mg/dl: 82%, 150~199mg/dl: 79%, 200~249mg/dl: 67%) を示し、次いで

表2 トリグリセライドレベル別Friedewaldの式によるLDLコレステロールの推定値の測定値からのパーセント誤差が10%未満を示した件数の割合(%)

| トリグリセライド<br>(mg/dl) | 件数  | Friedewaldの式におけるトリグリセライド係数 |                 |                 |                 |                 |     |     |
|---------------------|-----|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|-----|
|                     |     | 1/4                        | 1/4.5           | 1/5             | 1/5.5           | 1/6             | 1/7 | 1/8 |
| <50                 | 177 | 86                         | 92              | 95              | 92 <sup>a</sup> | 92 <sup>a</sup> | 91  | 91  |
| 50~99               | 998 | 83                         | 88              | 90 <sup>a</sup> | 89              | 88              | 85  | 81  |
| 100~149             | 649 | 76                         | 82 <sup>a</sup> | 82              | 81              | 76              | 67  | 57  |
| 150~199             | 235 | 69                         | 79 <sup>a</sup> | 76              | 69              | 66              | 55  | 43  |
| 200~249             | 116 | 64                         | 67 <sup>a</sup> | 66              | 59              | 48              | 35  | 25  |
| 250~299             | 63  | 35                         | 48              | 59 <sup>a</sup> | 59              | 51              | 35  | 24  |
| 300~349             | 31  | 35                         | 52 <sup>a</sup> | 45              | 39              | 39              | 26  | 13  |
| 350~399             | 16  | 13                         | 38              | 56 <sup>a</sup> | 56 <sup>a</sup> | 38              | 31  | 19  |
| ≥400                | 41  | 12                         | 15              | 29 <sup>a</sup> | 39 <sup>a</sup> | 34              | 29  | 7   |

注 a: Paired T検定においてLDLコレステロールの推定値と測定値に有意な差をみとめなかったトリグリセライド係数を示す。

1/5を係数とするFriedewaldの元式の一致率が高かった。トリグリセライド値が250~299mg/dlで最も高い一致率を示したトリグリセライド係数は1/5と1/5.5であったが、一致率は59%と低下し、トリグリセライド値が400mg/dl以上では最も高い一致率を示したトリグリセライド係数の1/5.5でも39%と低率であった。なお、50mg/dl以上のいずれのトリグリセライドレベルにおいても最も高い

表3 LDLコレステロールの測定値に対するFriedewaldの式による推定値のパーセント誤差の平均値±標準偏差

| トリグリセライド<br>(mg/dl) | 件数  | Friedewaldの式におけるトリグリセライド係数 |                    |                    |                   |                  |                  |                  |
|---------------------|-----|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
|                     |     | 1/4                        | 1/4.5              | 1/5                | 1/5.5             | 1/6              | 1/7              | 1/8              |
| <50                 | 177 | -4±6 <sup>a</sup>          | -3±6 <sup>a</sup>  | -2±6 <sup>a</sup>  | -1±6 <sup>a</sup> | 0±6 <sup>a</sup> | 1±6 <sup>a</sup> | 2±6 <sup>a</sup> |
| 50~99               | 998 | -4±7 <sup>a</sup>          | -2±6 <sup>a</sup>  | 0±6 <sup>a</sup>   | 1±6 <sup>a</sup>  | 2±6 <sup>a</sup> | 4±6 <sup>a</sup> | 5±6              |
| 100~149             | 649 | -4±8 <sup>a</sup>          | -1±8 <sup>a</sup>  | 1±8 <sup>a</sup>   | 3±7 <sup>a</sup>  | 5±7              | 7±7              | 9±7              |
| 150~199             | 235 | -5±11                      | -1±11 <sup>a</sup> | 2±11 <sup>a</sup>  | 5±12              | 7±12             | 10±12            | 13±12            |
| 200~249             | 116 | -6±10                      | 0±10 <sup>a</sup>  | 4±10 <sup>a</sup>  | 8±10              | 11±10            | 15±10            | 19±11            |
| 250~299             | 63  | -12±15                     | -5±15              | 0±14 <sup>a</sup>  | 5±14              | 9±14             | 15±14            | 19±14            |
| 300~349             | 31  | -9±15                      | 1±17 <sup>a</sup>  | 9±19               | 15±21             | 20±24            | 28±27            | 34±30            |
| 350~399             | 16  | -21±19                     | -11±18             | -3±17 <sup>a</sup> | 4±17 <sup>a</sup> | 10±18            | 19±19            | 26±20            |
| ≥400                | 41  | -40±30                     | -21±28             | -6±29              | 6±31 <sup>a</sup> | 17±34            | 33±41            | 45±46            |

注 a: LDLコレステロールの測定値と推定値の差が5mg/dl未満を示したトリグリセライド係数を示す。

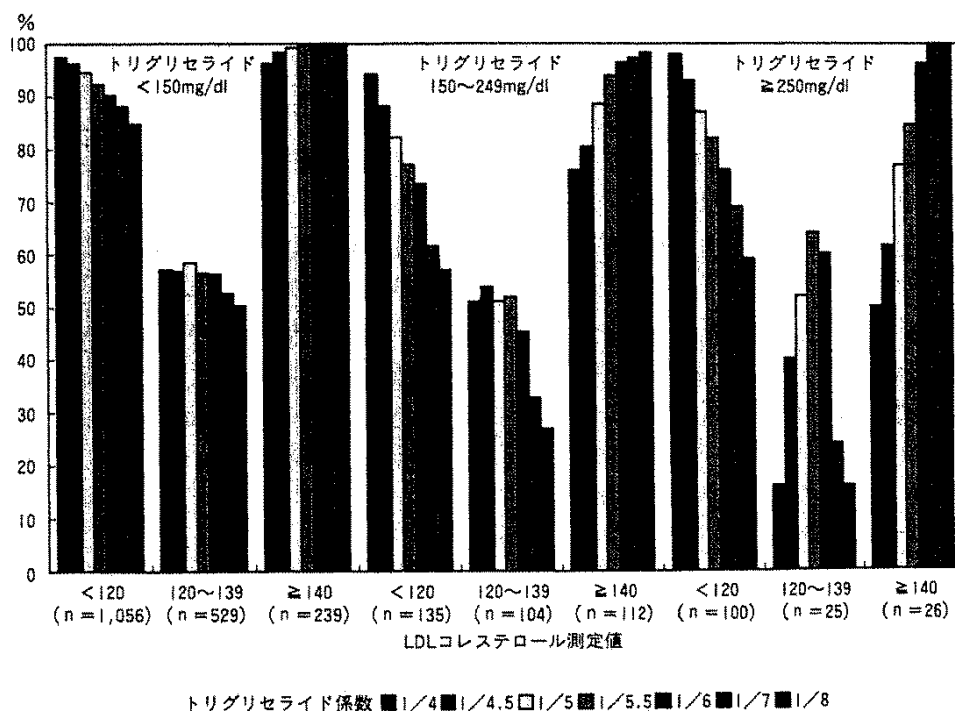
一致率を示したトリグリセライド係数においてはLDLコレステロールの推定値と測定値には有意な差をみとめなかった。

表3にLDLコレステロールの推定値の測定値からのパーセント誤差の平均値と標準誤差を示す。トリグリセライド値が50mg/dl未満、50～99mg/dlではそれぞれ1/6, 1/5のトリグリセライド係数を用いたFriedewaldの式が最も小さいパーセント誤差を示した。トリグリセライド値が100～249mg/dlと300～349mg/dlでは1/4.5のトリグリセライド係数で最も小さいパーセント誤差を示し、次いで小さいパーセント誤差は1/5の係数でみとめられた。また250～299mg/dlと350mg/dl以上のトリグリセライド値では1/5のトリグリセライド係数において最も小さいパーセント誤差を示した。パーセント誤差の標準偏差をみると、いずれのトリグリセライド係数においてもトリグリセライドレベルが高くなるにともない、標準偏差は大きくなる傾向を示した。

図2にトリグリセライドレベル別、日本動脈硬化学会高脂血症ガイドライン<sup>9)</sup>における高LDLコレステロール診断基準 (LDLコレステロ

ール適正域：120mg/dl未満, LDLコレステロール境界域：120～139mg/dl, 高LDLコレステロール血症：140mg/dl以上) 別にLDLコレステロールの測定値をもとに7つのトリグリセライド係数を用いたFriedewaldの式によりLDLコレステロールの推定値が正しく分類された割合を示す。いずれのトリグリセライドレベルにおいても、LDLコレステロールの測定値が120mg/dl未満ではトリグリセライド係数が1/4から1/8へと小さくなるにともない正しく分類される割合は低下を示し、とくに150mg/dl以上のトリグリセライドでは正しく分類される割合の低下は顕著であった。一方、140mg/dl以上のLDLコレステロールではトリグリセライド係数が1/8から1/4へと大きくなるにともない正しく分類される割合は低下を示し、トリグリセライドレベルが高くなるにともないこの傾向は顕著であった。LDLコレステロールの測定値が120～139mg/dlにおいては、いずれのトリグリセライドレベルにおいてもLDLコレステロールが正しく分類される割合は最も高いものでも6割であり、トリグリセライド値が150～249mg/dlではトリグリセライド係数が小さいほど、またトリ

図2 トリグリセライド値別LDLコレステロールが正しく分類された割合



グリセライド値が250mg/dl以上ではトリグリセライド係数が1/5.5から小さく、また大きくなるにともない正しく分類される割合は低下を示した。

#### IV 考 察

LDLコレステロールは、一般にはVLDLコレステロールの推定式 ( $k \times \text{トリグリセライド}$ ) を用いてFriedewaldの式 ( $\text{LDLコレステロール} = \text{血清総コレステロール} - \text{HDLコレステロール} - K \times \text{トリグリセライド}$ ) により算出されることが多い。一般臨床においては、Friedewaldの式において  $k = 1/5$  とするFriedewaldの元式が最も汎用されているが、トリグリセライド係数として  $1/4^{18)}$ ,  $1/6^{19)}$  などを用いる変法も報告されており、欧米人に比べてトリグリセライドが低値を示す日本人では  $1/4$  のトリグリセライド係数を用いる式がLDLコレステロールの実測値との誤差が小さいとする報告もある<sup>18)</sup>。本研究は、LDLコレステロールを指標とするコレステロールの診断と高コレステロール血症者の管理に資するため、Friedewaldの式に  $1/4$  から  $1/8$  の7つのトリグリセライド係数を用いて算出したLDLコレステロールの推定値とホモジニアス酵素法により直接測定されたLDLコレステロール値を比較し、Friedewaldの式の妥当性について検討を行ったものである。

本研究において、Friedewaldの式に7つのトリグリセライド係数を用いて算出したいずれのLDLコレステロールの推定値も、測定値と高い相関を示し、回帰直線の傾きもほぼ1に近似する値を示した。しかし、LDLコレステロールの推定値の測定値からのパーセント誤差が10%未満で一致する割合は、Friedewaldの式にいずれのトリグリセライド係数を用いてもトリグリセライドが高値になるにともない減少し、トリグリセライド値が150~199mg/dlにおいてもパーセント誤差が10%以上の件数の割合は最も低いものでも21%を示した。とくに、トリグリセライド値が250mg/dl以上ではLDLコレステロールのパーセント誤差が10%以上の件数の割合は

高率となり、250~299mg/dlのトリグリセライドにおいても少なくとも41%の件数でパーセント誤差が10%以上を示し、400mg/dl以上のトリグリセライドでは最も低いものでも61%の件数に10%以上の誤差がみとめられた。

さらに、日本動脈硬化学会による高LDLコレステロール血症診断基準にもとづきLDLコレステロールの推定値が正しく分類される件数の割合をみると、LDLコレステロールの測定値が120mg/dl未満ではトリグリセライド係数が小さくなるにともない、一方140mg/dl以上のLDLコレステロールではトリグリセライド係数が大きくなるにともない正しく分類される割合は低下を示し、トリグリセライド値が高い群ではこの傾向が顕著であった。LDLコレステロールの測定値が120~139mg/dlでは、トリグリセライド値が150mg/dl未満において最も高い一致率を示したFriedewaldの元式 ( $k = 1/5$ ) を用いても4割の件数が正しく分類されなかった。以上のことから、LDLコレステロールが明らかに低値、あるいは高値を示す者を除き、いずれのトリグリセライド係数を用いても日本動脈硬化学会の高LDLコレステロール血症診断基準にもとづくLDLコレステロールの判定が困難なことが示されている。

従来、一般診療における高脂血症の診断や病態解析には、コレステロールとトリグリセライドの脂質の定量値が用いられてきた。しかし、生体内では脂質はリポ蛋白として存在しているため、リポ蛋白をもとに病態の解析や臨床評価を行うのが望ましいと考えられる。現在、なお血清脂質の指標として総コレステロールの使用が主流であるが、今後は医療従事者のみならず被検者もLDLコレステロールに慣れ、LDLコレステロールを用いた診療が進められることを期待するものである。

#### 文 献

- 1) DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol: the Lipid Research

- Clinics Prevalence Study. JAMA 1986 ; 256 : 2372-7.
- 2) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalouedean S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels : the Framingham Study. JAMA 1986 ; 256 : 2835-8.
- 3) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality : implications from a cohort of 361, 662 men. Lancet 1986 ; ii : 933-6.
- 4) The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med 1988 ; 148 : 36-69.
- 5) National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994 ; 89 : 1333-445.
- 6) Study Group of the European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults. A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988 ; 9 : 571-600.
- 7) Prevention of coronary heart disease. Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992 ; 2 : 113-56.
- 8) Pyörälä K, Backer D, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D (Members of the Task Force). Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994 ; 15 : 1300-31.
- 9) 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(1). 動脈硬化 1997 ; 25 : 1-34.
- 10) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972 ; 18 : 499-502.
- 11) Harris N, Neufeld EJ, Newburger JW, et al. Analytical performance and clinical utility of a direct LDL-cholesterol assay in a hyperlipidemic pediatric population. Clin Chem 1996 ; 42 : 1182-8.
- 12) Yu HH, Ginsburg GS, Harris N, Rifai N. Evaluation and clinical application of a direct low density lipoprotein cholesterol assay in normolipidemic and hyperlipidemic adults. Am J Cardiol 1997 ; 80 : 1295-9.
- 13) Sheikh M, Miller NE. Evaluation of commercial reagent for precipitating human serum low density lipoprotein. Clin Chim Acta 1985 ; 152 : 213-7.
- 14) Demacker PN, Hijmans AG, Brenninkmeijer BJ, Janson AP, van't Laar A. Five methods for determining low density lipoprotein cholesterol compared. Clin Chem 1984 ; 30 : 1797-800.
- 15) Assmann G, Jabs HU, Nolte W, Schriewer H. Precipitation of LDL with sulphopolyanions : a comparison of two methods for LDL cholesterol determination. J Clin Chem Clin Biochem 1984 ; 22 : 781-5.
- 16) Mulder K, van Leeuwen C, Schouten JA, van Geut CM, Lahey J, van der Hoort HA. An evaluation of three commercial methods for the determination of LDL cholesterol. Clin Chim Acta 1984 ; 143 : 29-35.
- 17) Rifai N, Iannotti E, DeAngelis K, Law T. Analytical and clinical performance of a homogeneous enzymatic LDL-cholesterol assay compared with the ultracentrifugation-dextran sulfate-Mg<sup>2+</sup> method. Clin Chem 1998 ; 44 : 1242-50.
- 18) 秦 葭哉, 中島久美子. 血清脂質に対するFriedewald LDL-コレステロール式の妥当性について. 脂質生化学研究所 1972 ; 27 : 123-6.
- 19) Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of human subjects as measured in the fed and fasted states. Clin Chem 1988 ; 34 : 2456-9.
- 20) Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. J Lipid Res 1988 ; 29 : 469-80.