

【背景】

低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)は直径が 22~27nm、比重 1.019~1.063g/ml の不均一な粒子であり、インスリン抵抗性下で小型化され、小型高密度 LDL(small dense LDL: sdLDL)が形成される。粒子径が 25.5nm 以下である sdLDL は血中停滞時間が長く、酸化されやすいため、血管内皮細胞に浸透し動脈硬化を惹起しやすい。そのため sdLDL は冠動脈疾患のリスク因子である。心血管系疾患のリスク因子は、小児期から成人期にかけてトラッキングするため、小児期における sdLDL の存在は成人期での冠動脈疾患発症につながる。また、sdLDL はメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性と関連する生活習慣病の代謝マーカーとされている。

LDL 粒子径の標準的な測定法は濃度勾配電気泳動であるが、操作が煩雑なため日常的には測定できない。そこで、LDL 粒子径を予測する代用マーカーとして、測定が容易な脂質値を組み合わせた LDL-cholesterol (LDL-C) /Apolipoprotein B (Apo-B)、Atherogenic index (AI) [(TC-HDL-C) /HDL-C]、Total cholesterol (TC) / High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)、Triglycerides(TG)/ HDL-C、non-HDL-C [TC-HDL-C] などの脂質パラメーターが成人では用いられているが、小児での報告、とくに多数例での検討はない。

【目的】

今回、我々は小児における LDL 粒子径を推測するため、一般的に測定される脂質値と LDL 粒子径の関連性を検討し、LDL 粒子径との相関が高い簡便な代用マーカーを明らかにすることを研究の目的とした。

【対象と方法】

対象は、栃木県F町の10歳(小学4年生)と12歳(中学1年生)の1,578人の学童(男児820人、女児758人)。身長、体重、血圧の測定後に空腹時採血を実施し、TC、LDL-C、HDL-C、TG、Apo-Bを測定した。LDL粒子径は2.5~16%ゲルのポリアクリルアミド濃度勾配電気泳動法で測定し、Kraussの基準に基づき直径25.5nm以下をsdLDLとした。

BMI(body mass index)は体重/(身長)²により求めた。LDL粒子径と血圧、BMI、各脂質値、脂質パラメーター(AI、TC/HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、LDL-C/Apo-B、non-HDL-C)との相関を分析した。統計解析はWindows SPSS15.0を使用しt検定を行い各種の脂質パラメーターを比較した。LDL粒子径との相関はパラメトリック検定を行いピアソン相関係数として報告した。p<0.05を統計学的に有意差があるとした。空腹時血液検体を採取するにあたり保護者に書面にてインフォームドコンセントを行った。本研究は獨協医科大学の倫理委員会において承認されている。

【結果】

LDL粒子径は、男児26.64±0.48(SD)nm(n=820)、女児26.66±0.49nm(n=758)であり、男女差はなかった。sdLDLの出現率は1.3%(20人/1578人)であり、男児0.6%(5/820)、女児2%(15/758)であった。

LDL 粒子径と脂質値および脂質パラメーターとの関係では、LDL 粒子径と AI、TG/HDL-C、TC/HDL-C との間には中等度の相関($r=0.35\sim 0.38$)が認められたが、HDL-C 単独との間にも同程度($r=0.37$)の相関が認められた。一方、LDL 粒子径と LDL-C/HDL-C および LDL/Apo-B との相関性は低かった ($r=0.18\sim 0.31$)。よって、血中 LDL 粒子径を推定するうえで、各種の脂質パラメーターは、HDL-C 単独の測定に比べて優れているとはいえなかった。また、すべての脂質パラメーターの中で、non-HDL-C は LDL 粒子径との相関性が最も低かった($r=0.18$)。

【考察】

本研究では、1578 人という多数の学童小児において、保護者、学校の協力を得て空腹時採血を実施し、食後の TG やインスリンの上昇の影響を受けない状態で、小児における LDL 粒子径と血清脂質との関係の検討を行うことができた。

sdLDL はインスリン抵抗性を背景とした脂質・リポ蛋白代謝異常を集約した代謝マーカーとしての意義をもつとされる。インスリン抵抗性下の脂質代謝異常の特徴は、高 TG 血症と低 HDL-C 血症であり、これらは内臓肥満に伴うインスリン抵抗性増大によるリポ蛋白リパーゼの作用不全を反映している。また、インスリン抵抗性下ではコレステロールエステル転送蛋白(cholesterol ester transfer protein)活性が高まり、リポ蛋白粒子間での TG とコレステロールエステルの相互交換が促進され、その結果 TG を多く含んだリポ蛋白粒子が肝性リパーゼ作用による加水分解を受けて、LDL 粒子は小型化し、動脈硬化形成性の強い sdLDL が形成される。

本研究において学童の sdLDL の出現率は 1.3%であったが、学童肥満(有病率約 10%)の 10%がメタボリックシンドロームを合併しているとされることから、今回得られた学童集団における sdLDL の出現率は妥当と考えられた。小児期に血中に存在する sdLDL が成人期までトラッキングすることにより、心血管系疾患発症のリスクが高まることが懸念される。

LDL 粒子径と脂質パラメーターである AI、TC/HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、LDL-C、LDL-C/Apo-B、non-HDL-C との相関性は成人での報告とは異なり、小児では HDL-C 単独より優れているものはなかった。理由は明らかでないが、小児と成人の脂質代謝の違いによるものと考えられた。

また、最近、空腹時採血を必要としない non-HDL-C がメタボリックシンドロームの良い代謝マーカーであるとされているが、今回の検討では、non-HDL-C と LDL 粒子径との相関性はすべての脂質パラメーターの中でもっとも低く、小児では non-HDL-C はメタボリックシンドロームの代謝マーカーにはならないと考えられた。

【結論】

小児においては、インスリン抵抗性を反映する LDL 粒子径を推定する各種の脂質パラメーターの中で HDL-C が簡便で有用であり、一方、non-HDL-C は LDL 粒子径を推定する脂質パラメーターにはならなかった。