

高脂血症と動脈硬化症

著者	馬淵 宏
雑誌名	日本内科学会雑誌
巻	87
号	5
ページ	950-957
発行年	1998-05-10
URL	http://hdl.handle.net/2297/7209

高脂血症と動脈硬化症

馬淵 宏

要 旨

高コレステロール血症は動脈硬化の原因疾患であり、コレステロールは動脈硬化の原因物質である。コレステロールやトリグリセライドなどの脂質は血中ではアポ蛋白と結合してリポ蛋白を形成している。血清リポ蛋白代謝経路に関係したアポ蛋白、リポ蛋白レセプター、酵素、脂質運搬蛋白の遺伝子はほとんど解明されており、これらの遺伝子異常により多数の遺伝性高脂血症が発症する。家族性高コレステロール血症は最も重要な高脂血症であり、その成因はLDL-レセプター遺伝子異常にある。本症の約70%は冠動脈疾患で死亡する。高コレステロール血症の治療の進歩は目覚ましく、とくに我が国で発見されたHMG-CoA還元酵素阻害剤は現在世界的で最も処方されているコレステロール低下剤である。本剤による冠動脈疾患の一次予防、二次予防を実証する臨床試験が相次いで発表されており、高コレステロール血症の的確な管理により冠動脈疾患が半減する日も近いと期待される。

〔日内会誌 87:950~957, 1998〕

Key words : 高脂血症, 高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症, コレステロール低下療法, 冠動脈疾患

はじめに

高脂血症の診断は簡単である。コレステロール (CHOL) が高ければ高CHOL血症, トリグリセライド (TG) が高ければ高TG血症である。動脈硬化症は多くの危険因子により発症進展するが、中でも高CHOL血症は動脈硬化の原因疾患あり、CHOLは動脈硬化の原因物質と見なされるべきである。その根拠として以下の5点が挙げられる。

- 1) 動脈硬化病巣にCHOLの沈着している。
- 2) 実験動物に高CHOL食を負荷すればヒトと同様の高CHOL血症と動脈硬化が発生する。
- 3) 疫学的にCHOL高値の地域では動脈硬化

性疾患の頻度が高い。

4) 家族性高CHOL血症では高頻度に冠動脈疾患が発生する。

5) 高CHOL血症治療により動脈硬化性疾患の一次予防、二次予防、動脈硬化の退縮がもたらされる。

したがって、動脈硬化症の予防と治療にはCHOL低下療法が最も確実な治療法といえる。

1. 高脂血症の成因と病態

血清脂質は血中ではアポ蛋白と結合してリポ蛋白を形成している。血清リポ蛋白代謝経路は図1に示したが、この代謝経路に関係したアポ蛋白、リポ蛋白レセプター、酵素、脂質運搬蛋白の遺伝子DNAはほとんど解明されており、それらの染色体上の局在もすべて明らかにされ

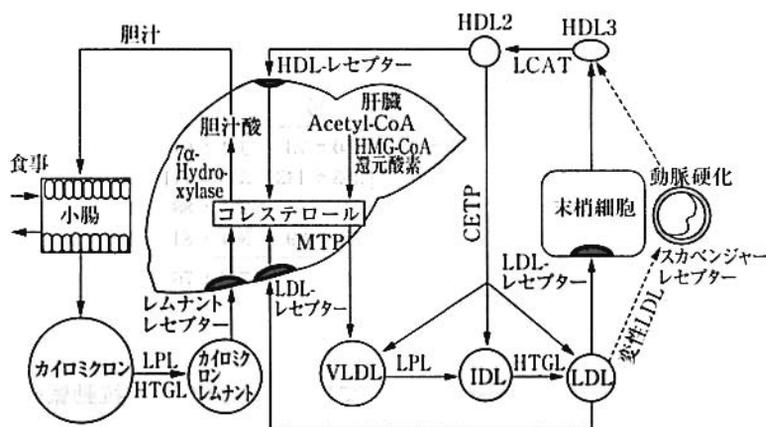


図1. 血清リポ蛋白代謝経路

ている。これらの遺伝子異常により多数の遺伝性高脂血症が発症する。血清CHOLを運搬する主たるリポ蛋白はLDLとHDLである。LDLは肝臓から末梢へCHOLを運搬し (CHOL転送経路), HDLは末梢から肝臓へCHOLを運搬する (CHOL逆転送経路)。従って, LDLが過剰になれば動脈硬化が促進し (LDL = 悪玉), HDLが多ければ動脈硬化は抑制される (HDL = 善玉)。動脈硬化症に関連する高脂血症の中では高LDL血症が最も重要であるから, その病態と治療を中心に解説したい。

2. 家族性高コレステロール血症 (FH)

1) FHの成因

高LDL血症をきたす代表的な疾患は家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia, FH) である¹⁾。FHはLDLレセプター遺伝子異常または, LDLレセプターに結合するリガンドであるアポ蛋白Bの異常症 (家族性異常アポB血症 Familial defective apolipoprotein B, FDB) が知られている。FDBの頻度は欧米では高いが, わが国では未だ見いだされていない²⁾。

LDLレセプター (LDL-R) 遺伝子は19番の染色体の短腕上 (19p13) にあり, 18個のエク

ソンからなる。FHはLDL-R遺伝子異常であるが, 現在までに230種以上のLDL-R遺伝子異常が報告されている³⁾。

2) FHの臨床像

ホモ接合体性FHは約100万人に1人とまれな疾患であるが, ヘテロ接合体性FHは約500人に1人, 従って本邦の総患者数は25万人以上と極めて頻度の高い疾患である。われわれのグループだけでホモFH 19例, ヘテロFH 1500例以上経験した¹⁾。

(1) 高コレステロール血症

FHは常染色体性優性遺伝を示し, 血清CHOL値はホモFHでは 713 ± 122 mg/dl, ヘテロFHでは 338 ± 63 mg/dl, 正常者では 179 ± 26 mg/dlと3峰性を示す。

(2) 黄色腫

ホモFHでは全身性に黄色腫が認められる。ヘテロFHにみられる黄色腫は腱黄色腫, 眼瞼黄色腫, 扁平黄色腫, 結節性黄色腫である。黄色腫が全く認められないFH患者も少なくない。腱黄色腫はFHに特徴的な黄色腫であり手背伸筋腱とアキレス腱に好発する。アキレス腱のX線撮影はアキレス腱黄色腫を定量化する有用な方法であり, アキレス腱厚が9mm以上あればアキレス腱黄色腫と診断できる。FHの診断基準は以下のようになる¹⁾。

表1. ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者の死因

死 因	例 数		年 齢		コレステロール		トリグリセリド	
	男	女	男	女	男	女	男	女
冠動脈疾患	51	31	59 ± 14	70 ± 8	350 ± 73	351 ± 64	145 ± 53	155 ± 79
脳卒中	4	8	64 ± 5	71 ± 4	365 ± 143	345 ± 111	130 ± 72	151 ± 66
癌	10	5	61 ± 9	63 ± 13	345 ± 66	366 ± 88	192 ± 96	167 ± 35
その他	6	8	64 ± 18	72 ± 10	315 ± 89	361 ± 84	132 ± 53	148 ± 78
合計	71	52	60 ± 13	70 ± 8	348 ± 73	353 ± 76	151 ± 62	154 ± 72

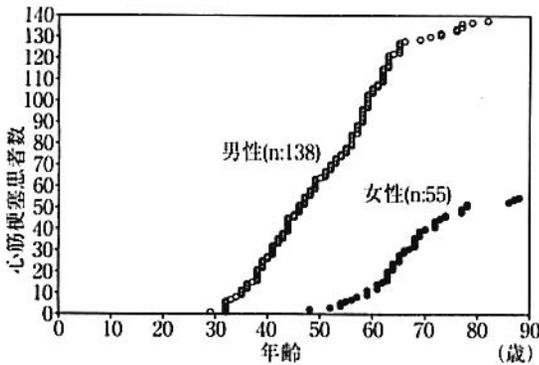


図2. ヘテロFH患者の性別、年齢別累積心筋梗塞患者数

① 臍黄色腫を伴う高CHOL血症 (通常230mg/dl以上)

② 1等親に①の基準を満たす者がある高CHOL血症

3) 動脈硬化症、とくに冠動脈硬化症

われわれが経験したFH症例のうち、ホモFH 9例、ヘテロFH 123例が死亡した。ホモFHは9例中8例は“心臓死”であり、平均死亡年齢は33歳、平均血清CHOLは704mg/dlであった。ヘテロFH 123例中82例 (67%) は“心臓死”であった (表1)。平均死亡年齢は男性60歳、女性70歳であった。脳卒中はわずか12名 (10%) であった。

ヘテロFHで心筋梗塞を起こした患者193名の性別、年齢別分布を図2に示した⁴⁾。男性FHでは30歳以降何歳で心筋梗塞を起こしても不思議ではない。女性FHでは50歳以前はほとんどみられず、閉経期以後急速に増加する。女性FH

ではエストロゲンが抗動脈硬化的に作用していることは容易に推定できる。

3. 高CHOL血症の薬物療法

高脂血症の治療指針は1997年日本動脈硬化学会から発表されている。ここでは脂質低下剤について解説する。

1) HMG-CoA還元酵素阻害剤の開発

高CHOL血症治療におけるHMG-CoA還元酵素阻害剤の開発は特筆すべきことであった⁵⁾。1976年遠藤らはHMG-CoA還元酵素阻害剤を青カビの一種である*Penicillium citrinum*から単離しML-236B (コンパクチン) と命名した⁵⁾。1981年われわれがヘテロFH患者にコンパクチンを投与し、かつて経験したことのない劇的なLDL-CHOLの低下が確認された⁶⁾。われわれの論文に対してGoldstein & Brownが次のように論評している⁷⁾。‘… Many hurdles must be overcome before compactin or mevinolin can be accepted as a “penicillin” for hypercholesterolemia……’. この“penicillin”には2つの意味がある。第1に本剤は*Penicillium citrinum*の産物であり、一種の抗生物質であること、第2は感染症に対するpenicillinのごとく、高CHOL血症治療に画期的な薬剤であるとの意味である。HMG-CoA還元酵素阻害剤の中で1989年10月メバロチン[®]が、さらに1991年12月リボバス[®]が発売され、欧米ではさらに3剤発売されており、まさに“高コレステロール血症に対するペニシ

表2. 脂質低下療法による心血管イベントの低下率

試験名	脂質低下薬	コレステロール低下率 (%)	心血管イベント低下率 (%)	
一次予防試験	Cooperative Trial	クレフィブレート	9	20
	Upjohn Trial	コレステチポール	14	23
	LRC-CPPT	コレステチラミン	8.5	19
	Oslo Study	ライフスタイル改善	9	47
	Helsinki Heart Study	ゲムフィプロジル	10	34
	WOS-COPS	プラバスタチン	20	31
二次予防試験	Coronary Drug Project	クロフィブレート	6	9
		ニコチン酸	10	15
	Stockholm Trial	クロフィブレート+ニコチン酸	13	29
	POSCII	部分回腸切除術	23	35
	SSS Study	シンバスタチン	25	34
	CARE	プラバスタチン	32*	24

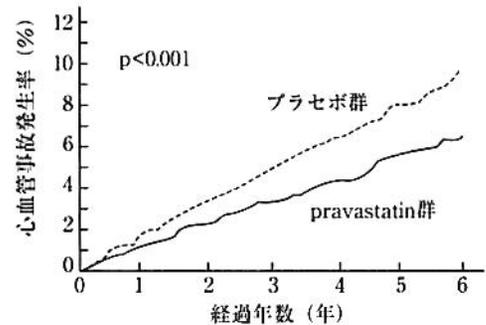
* : LDL-CHOL

リン”, “動脈硬化症に対するペニシリン”と評価される時期に至っている。大部分のFHでは高CHOL血症の治療目標値を達成するには、いくつかの作用機序の異なる薬物の併用が必要となる。特にHMG-CoA還元酵素阻害剤と陰イオン交換樹脂の併用は最も強力で、LDL-CHOLは50%以上低下する最も強力なCHOL低下療法である⁸⁾。新しい陰イオン交換樹脂MCI-196は服用量が少なく、同等の効果が期待できる。この強力なCHOL低下療法の開発により“高CHOL血症を治療することにより冠動脈硬化症の予防と治療が可能か?”を検証する時代に至ったとScience誌で論評された⁹⁾。以来15年、現在までにCHOLと冠動脈疾患の関係を実証する臨床試験が数多く発表されている。

4. CHOL低下による冠動脈疾患の1次予防

HMG-CoA還元酵素阻害剤は現在世界的に最も多く使用されているCHOL低下剤である。このスタチン系薬剤による長期大規模臨床試験が実施されすばらしい成果が得られている。

1) West of Scotland Coronary Prevention Study (WOS-COPS)¹⁰⁾



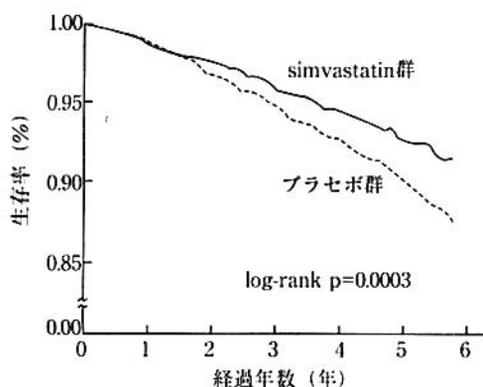
pravastatin群 3,302 3,256 3,215 3,162 2,807 1,330 99
 プラセボ群 3,293 3,230 3,167 3,099 2,714 1,241 83

図3. WOS-COPS

pravastatin投与群とプラセボ群における致死性および非致死性心血管事故発生率。Kaplan-Meier曲線。

WOS-COPS (表2) では、平均CHOLが 272 ± 23 mg/dlの男性患者6595人を2群に分け、平均4.9年間追跡調査した。血清総CHOLは20%、LDL-Cは26%低下し、HDL-Cは5%増加し、致死性・非致死性心筋梗塞は31%低下し ($p < 0.001$) (図3)、総死亡率も22%低下した ($p = 0.051$)。しかも、治験開始半年頃からプラセボ群とプラバスタチン投与群に差がみられる。

この成績はわが国の患者にも適応できると思われる。何故なら、われわれが家族性高CHOL血症 (FH) 患者32例にプラバスタチン20mg/日を8年間投与した成績¹¹⁾では血清総CHOLは



simvastatin群	2,221	2,193	2,160	2,131	2,097	2,060	113
プラセボ群	2,223	2,193	2,152	2,103	2,059	2,011	115

図4. 4S

simvastatin投与群とプラセボ群における全死因からみた生存率, Kaplan-Meier曲線。

22%, LDL-Cは29%低下し, HDL-Cは4%増加し, WOS-COPSと同等の脂質低下が得られているからである。ただし, 相対危険度の低下は適応できるが, 元来, 心血管イベントの発症頻度はスコットランドではわが国の10倍であることを念頭におかなければならない。

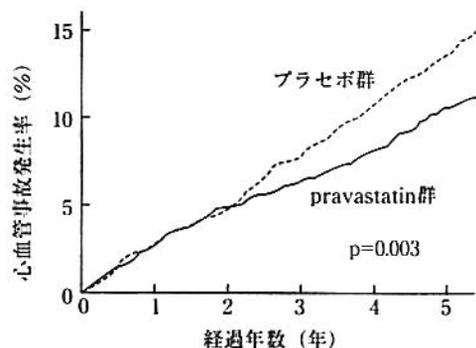
5. CHOL低下による冠動脈疾患の二次予防

すでに冠動脈疾患 (CHD) の既往のある患者の再発阻止を目的とした二次予防試験は表2にまとめた。

1) 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹²⁾

狭心症または心筋梗塞の既往歴をもつ患者4444人をプラセボ群とシンバスタチン投与群に分けて検討した。シンバスタチン投与群では血清CHOLおよびLDL-CHOLはそれぞれ25%及び35%低下し, HDL-CHOLは8%増加した。平均5.4年間の経過観察で非致死性心筋梗塞は37%減少し, 虚血性心疾患死は42%減少した。総死亡も30%減少した (図4)。

2) CARE (Cholesterol and Recurrent



プラセボ群	2,078	2,009	1,956	1,881	1,810	854
pravastatin群	2,081	2,015	1,963	1,915	1,856	900

図5. CARE

pravastatin投与群とプラセボ群における致死性および非致死性心血管事象発生率, Kaplan-Meier曲線。

Events)¹³⁾

対象は血清CHOL値が240mg/dl以下で21~75歳の男性心筋梗塞患者3583名と閉経後女性心筋梗塞患者576名で, 平均血清CHOL 209mg/dl, LDL-CHOL 139mg/dlであり, 2群に分けプラバスタチン40mg/日とプラセボを投与し, 5年間経過観察した。非致死性心筋梗塞および致死性冠動脈イベントはプラバスタチン群では10.2%, プラセボ群では13.2%で3ポイント低下し, 相対危険度は24%低下した ($p < 0.003$) (図5)。LDL-CHOL 150mg/dl以上の群では相対危険度は35%低下し, LDL-CHOL 125~150mg/dlの群では26%低下したが, LDL-CHOL 125mg/dl以下の群ではプラセボ群とは有意差がなかった (図6)。

6. HMG-CoA還元酵素阻害剤による冠動脈狭窄の退縮—冠動脈造影による検討

表3にHMG-CoA還元酵素阻害剤による脂質低下と冠動脈狭窄病変の進展, 退縮を冠動脈造影により検討した主な報告を示した。いずれの報告でもHMG-CoA還元酵素阻害剤により強力に血清脂質を下げれば冠動脈病変の進展を阻止

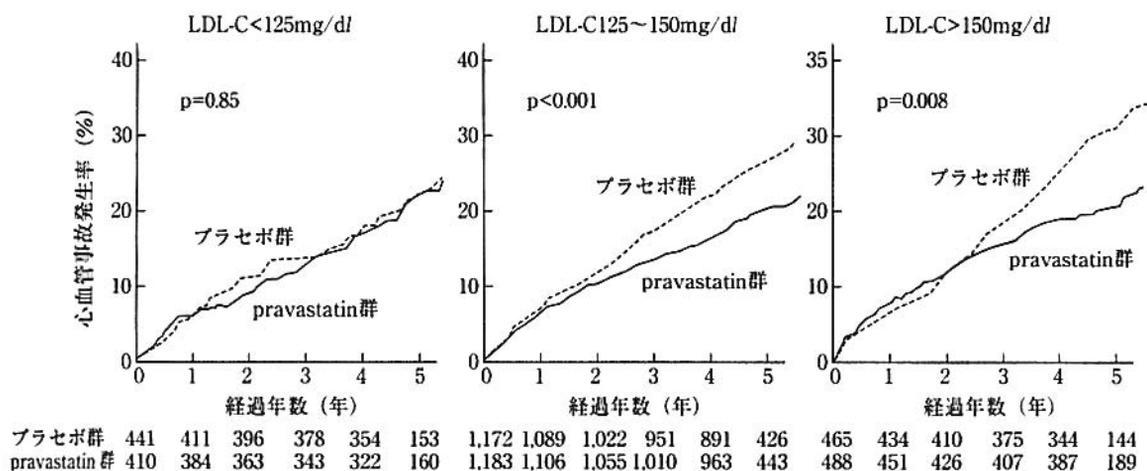


図6. CAREにおけるLDL-C値別の検討

LDL-C別の致死性および非致死性心血管事故発生率, LDL-C 125~150mg/dl, >150mg/dlでは有意差があるが, LDL-C<125mg/dl群では有意差が認められない。

表3. HMG-CoA還元酵素阻害剤による冠動脈狭窄の変化と臨床的心血管イベント抑制効果

試験名	患者数	登録条件*	治療内容***		LDL-C 変化率 (%)	HDL-C 変化率 (%)	治療期間 (年)	冠動脈狭窄率の変化Δ(%S)		イベント 抑制(%)
			コントロール群	薬剤投与群				コントロール群	治療群	
FATS	146	CAD	D ± R	D+R+L	-46	+15	3	+2.1	-0.7*	70*
UC-SCOR	97	FH	U	D+R+N±L	-39	+25	2	+0.8	-1.5	1 vs 0
REGRESS	653	CAD	D	D+P	-25	+9	2	+0.10 mm	+0.06 mm	93 vs 59
SCRIP	300	CAD	U	D+R/L/N/F	-21	+13	4	—	—	50
CCAIT	299	CAD	D	D+L	-29	+5	2	+3.5	+2.2	
MAAS	381	CAD	D	D+S	-31	+7	4	+3.6	-2.6	51 vs 40
HARP	79	CAD	D	D+P+R+N+F	-41	+13	2.5	+2.4	+2.1	12 vs 8
平均					-33	+12	2.8	+2.5	-0.1	

* CAD: Coronary artery disease, FH: Familial hypercholesterolemia

** D: Diet, U: Usual care

*** R: Resin, N: Nicotinic acid, L: Lovastatin, P: Pravastatin, S: Simvastatin, F: Fibrate

し、退縮させようとしている。

The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators¹⁴⁾の研究では、1351人のCABGを受けた患者をロバスタチンでLDL-CHOL 100mg/dl以下に強力に下げた結果、グラフトの動脈硬化の進展を明らかに抑制できたと報告している。この成績によりHMG-CoA還元酵素阻害剤は生来の冠動脈のみならずバイパスグラフトの動脈硬化の進展を阻止することが明らかとなった。

7. コレステロール低下療法によりなぜ心血管イベントが減少するのか?…プラークの安定化

前述のように臨床成績でも血清脂質低下による冠動脈狭窄の進展阻止、退縮の程度は極めて微々たるものである。平均LDL-CHOL低下率は33%あり、HDL-CHOLは12%上昇し、冠動脈%狭窄はコントロール群で2.5%進展し、治療群では0.1%改善したが、このわずか平均2.6

%の冠動脈狭窄率の差による心血管イベントの減少に対する影響は極めて大きい(表3)。

その理由はプラークが安定化するためと考えられている¹⁵⁾。脂質含量の多いプラークは破裂しやすいため、しばしば血栓形成を伴い、心筋梗塞、不安定狭心症、突然心臓死などの急性冠症候群(acute coronary syndrome)になりやすい。脂質含量の低下によりプラークは縮小するだけでなく、血管内皮機能が回復し、病変部位における血栓形成が阻止されることになる。脂質低下療法では冠動脈狭窄の改善の程度から予想される以上に心臓発作が少ないのはこのような理由からであろう。

8. 低HDL-CHOL血症と高トリグリセライド血症の重要性

高TG血症単独治療による長期臨床成績は得られていないが、Helsinki Heart StudyやBECAIT¹⁶⁾ではフィブレート系薬剤によりTGが良く低下しており、高TG血症治療によるevidenceとして捉えても良い。高TG血症および低HDL血症の治療は紙面の制約で省略する。

9. 将来展望

高脂血症の最終的な目標は動脈硬化性疾患の予防と治療であり、長期臨床試験により数多くの好成績が報告された現時点ではevidenceに基づいた薬剤に限り使用される傾向が強くなるであろう。しかも、高CHOL血症治療を“treatment for life”、CHOL低下剤を“a Pill for every ill”とは言えないまでも、このような薬剤は単に脂質低下剤だけにとどまらず、“動脈硬化予防薬”または“動脈硬化治療薬”としての適応が与えられるべきであるし、CHDの二次予防には血清脂質値の如何によらず処方されても良いのではないかと考えられる¹⁷⁾。

HMG-CoA還元酵素阻害剤により血清CHOL

は確実に低下し、CHDは一次予防で31%、二次予防で37%低下する結果、全体としてCHDが半減することが予想できる。

Am J Cardiolの編集主幹Roberts博士は最近のeditorialのタイトルで以下のように述べている¹⁸⁾。

The underused miracle drugs: The statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease.

また、米国の心臓病学者Forresterらは脂質低下療法は冠動脈疾患の一次予防と二次予防に確実な効果がある¹⁹⁾。現在、頻繁に行われている血行再建術との比較試験、または両治療法の併用の効果を検討すべき時期であると提言している。

1996年Scienceの特集“心血管疾患”の冒頭で、Brown & Goldsteinは次のようなタイトルを掲げてコレステロール低下療法の進歩を評価している。

Heart attacks: Gone with the century?²⁰⁾

文 献

- 1) 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症. 南江堂, 1991.
- 2) Nohara A, et al: Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 345: 1438, 1995.
- 3) Internet: Human Gene Mutation Database <http://www.cf.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>
- 4) Mabuchi H, et al: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 79: 225, 1989.
- 5) Endo A, et al: ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Japan)* 29: 1348, 1976.
- 6) Mabuchi H, et al: Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 305: 478, 1981.
- 7) Bown MS, Goldstein JL: Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. *N Engl J Med* 305: 515, 1981.
- 8) Mabuchi H, et al: Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia.

- Additive effects of compactin and cholestyramine. *N Engl J Med* 308: 609, 1983.
- 9) Kolata G: Cholesterol-heart disease link illuminated. *Science* 221: 1164, 1983.
 - 10) Shepherd, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 333: 1301, 1995.
 - 11) 馬淵 宏, 五島雄一郎, プラバスタチン長期投与研究会: プラバスタチン (メバロチン) 長期投与の有効性と安全性 (8年間多施設共同研究) 第一報: 家族性高コレステロール血症患者における検討. *Geriat Med* 34: 339, 1996.
 - 12) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383, 1994.
 - 13) Sacks FM, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 33: 1001, 1996.
 - 14) The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 336: 153, 1997.
 - 15) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) (2). *N Engl J Med*. 326: 242, 310, 1992.
 - 16) Ericsson-CG, et al: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 347: 849, 1996.
 - 17) Byrne CD, Wild SH: Editorial. Lipids and secondary prevention of ischemic heart disease. Lipid lowering treatment is now indicated for patients with "normal" cholesterol concentrations. *B Med J* 313: 1273, 1996.
 - 18) Roberts WC: Editorial. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol* 78: 377, 1996.
 - 19) Forrester JS, Shah PK: Lipid lowering versus revascularization. An idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 96: 1360, 1997.
 - 20) Brown MS, Goldstein IL: Heart attacks: gone with the century? *Science* 272: 629, 1996.