

総説

高脂血症の管理

中屋 豊, 原田 永勝

徳島大学医学部特殊栄養学教室

(平成9年1月9日受付)

Management of hyperlipidemia

Yutaka Nakaya and Nagakatsu Harada

Department of Nutrition, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima

はじめに

高脂血症とは、血清脂質が異常に上昇した病態として定義され、その基準は空腹時に測定した血清コレステロール値220mg/dl, トリグリセライド値150mg/dl, そのいずれかまたは双方が越えるものである。この他、HDL コレステロールも重要で、40mg/dl 未満の値を示すときも高値ではないが脂質代謝異常に含まれる。本稿では比較的頻度の高い高脂血症についてその診断・管理について述べる。

1) リポ蛋白代謝経路

脂質は血液中ではアポ蛋白と結合した形でリポ蛋白として存在する。臨床診断の上で、リポ蛋白、アポ蛋白を測定することは病型診断のみならず、治療にも有用である。著明な高脂血症を示す場合には一度はアポ蛋白およびリポ蛋白を測定することが必要である。これら精密検査を行った上で危険なグループを見つけ適切な治療法を選択する。

図1にリポ蛋白代謝を示す¹⁾。生体内のリポ蛋白代謝経路は外因性経路と内因性経路に分けることができる。外因性経路は食事から摂取した脂肪の代謝で、脂肪は小腸で吸収され、カイロミクロンを形成し、リンパ行性に胸管を經由したあと大循環に入る。カイロミクロンは血中を流れる間に、リポ蛋白リパーゼ (LPL) の働きで水解を受け

てカイロミクロンレムナントとなる。その際には、アポ蛋白C-IIによるLPLの活性化が必要で、アポ蛋白C-IIの欠損か、LPLそのものに異常があると、カイロミクロンの分解ができなくなり、高カイロミクロン血症 (I型の高脂血症) を起こす。カイロミクロンレムナントは肝臓に取り込まれる。

内因性経路では、脂肪は肝臓で超低比重リポ蛋白 (VLDL) として合成され血中に分泌される。VLDLの主要脂質成分であるトリグリセライドは血中を流れる間に、LPLの働きで水解を受け、中間比重リポ蛋白 (IDL) になる。IDLの一部は、その粒子中のアポ蛋白Eが肝細胞表面にある低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体によって認識され肝臓に取り込まれる。その残りはトリグリセライドが肝性リパーゼの働きで最後まで水解されて、アポ蛋白B-100やコレステロールエステルに富むLDLに

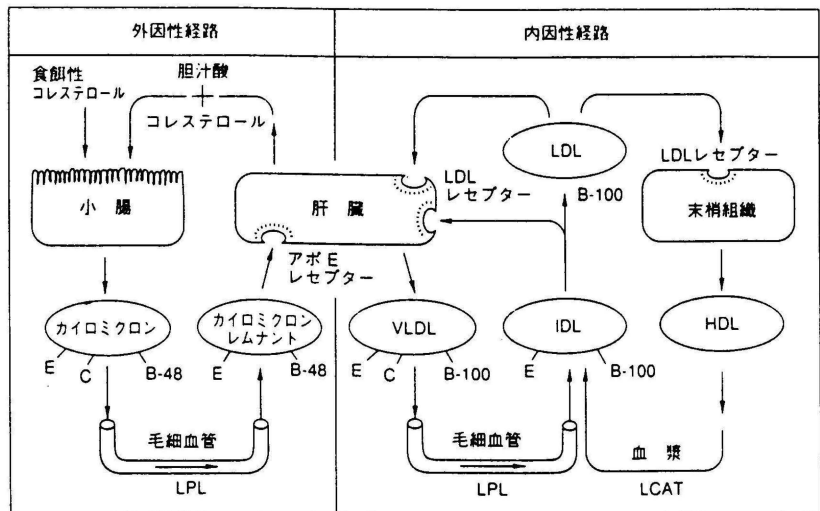


図1 内因性及び外因性リポ蛋白代謝 (文献1より引用)

なる。LDLは、その粒子中のアポ蛋白 B-100が、肝細胞表面や末梢細胞表面にある LDL 受容体によって認識され、肝臓や末梢組織に取り込まれ代謝される。

高比重リポ蛋白 (HDL) は末梢組織で過剰となったコレステロールを引き抜く。引き抜かれたコレステロールはコレステロールエステル (CE) 転送蛋白 (CETP) の働きで、VLDL, IDL, LDL などのアポ蛋白 B 含有リポ蛋白へ CE を転送される。また一部の HDL は HDL 受容体を介して直接肝臓にとりこまれる。

2) 高脂血症の分類

表 1 にコレステロールおよびトリグリセライドの値からみた高脂血症の分類を示す。実際に日常診療で測定するのはコレステロールとトリグリセライドであるが、WHO の分類では増加したリポ蛋白の種類により高脂血症の病態を分類している。大部分の高脂血症は遺伝的素因がありそれに食事などの環境因子が加わり発症しているものと思われる。ここでは、臨床特に必要な高脂血症のみ解説する。

1. 家族性高コレステロール血症

血中の LDL は、細胞表面上の LDL 受容体を介して、細胞内に取り込まれる。本症は、この LDL 受容体の異常により血液中の LDL を取り込むことが障害された結

表 1 コレステロールトリグリセライドからみた高脂血症の分類

1) 正常	
Ch 150~220mg/dl, TG 50~150mg/dl	
HDL-コレステロール40~100mg/dl	
2) Chのみ増加	
電気泳動で LDL (β) が増加 →	<u>IIa型</u>
(300mg/dl 以上の時は家族性高コレステロール血症を考える。)	
3) Ch, TGともに増加	
a) LDL-Ch>150mg/dl, リポタンパク電気泳動で LDL(β)と VLDL (preβ) が増加 →	<u>IIb型</u>
b) リポタンパク電気泳動で broad β →	<u>III型</u>
4) TG 軽度~中等度増加 (150~1000mg/dl)	
Ch 正常または軽度上昇	
リポタンパク電気泳動で VLDL (preβ) が増加 →	<u>IV型</u>
5) TG 著明に増加 (800mg/dl を越す)	
a) カイロミクロンのみ増加	
(Ch はあまり増えない) →	<u>I型</u>
b) カイロミクロンと VLDL の増加 →	<u>V型</u>

Ch: コレステロール, TG: トリグリセライド
LDL: 低比重リポ蛋白, VLDL: 超低比重リポ蛋白
LDL-Ch=Ch - (HDL-Ch+TG/5)

果おこる高脂血症である。常染色体優性遺伝で、ホモ接合体の頻度は100万人に1人、ヘテロ接合体の頻度は500人に1人である。ヘテロ接合体は高頻度に認められる疾患であるので、注意深く観察すると日常診療でよく遭遇する。

本症の診断基準を表 2 に示す²⁾。治療していない場合、通常血清コレステロールレベルは、ホモ接合体で600-1,000mg/dl, ヘテロ接合体で300-500mg/dlとなる。本症では種々の動脈硬化性病変を来すが、その内でも冠動脈疾患が多く、若年より狭心症、心筋梗塞をはじめとする冠動脈硬化性疾患を発症する。もう一つの大きな特徴は、皮膚および腱の黄色腫が存在することである。家族歴で若年発症の冠動脈疾患の多いことも特徴である。冠動脈疾患の発症率が非常に高いことより、早期に発見し嚴重な治療が必要である。

表 2 原発性高コレステロール血症 (家族性高コレステロール血症) の診断基準

<大項目>

- 1) 原則として血清コレステロール値260mg/dl 以上で IIa または IIb の表現型を示す。
- 2) 腱黄色腫または皮膚結節性黄色腫を認める。
- 3) LDL 受容体の分析により受容体活性低下ないし種々の異常が認められる。

<小項目>

- 1) 眼瞼黄色腫
- 2) 若年性 (<50歳) 角膜輪
- 3) 若年性 (<50歳) 虚血性心疾患

大項目のうち2個以上有する場合は確診。大項目のうち1個と小項目のうち1個以上有する場合は疑診。ただし、第一度近親者に確診例のみられる場合は大項目1個のみで確診しうる。

2. 家族性複合型高脂血症

本症の診断基準を表 3 に示す²⁾。本症患者は表現型としては高コレステロール血症 (IIa型), 高トリグリセライド血症 (IV型), および両者の上昇 (IIb型) のいずれかを呈し、しかも経過中に高脂血症のタイプが変動することもある。家族性高コレステロール血症ほど著明な高コレステロール血症を示さないが、本症は頻度も高く (日本人の0.5~2%), 冠動脈疾患の発症も高い。本症の原因として①コレステロール合成やアポ蛋白 B 合成の亢進, ②LPL 活性低下などがあげられている。LDL 中のコレステロール含量が低下するものが多く、LDL

表3 家族性複合性高脂血症の診断基準（文献2から引用）

<大項目>

- 1) II b, II a, IV型の表現型のいずれかを示す。
- 2) 第一度近親者に上記いずれかのタイプの高脂血症が存在し、本人を含めて少なくとも1名にII b型またはII a型が存在する。
- 3) 家族性高コレステロール血症を除外しうる。

<小項目>

- 1) 多くは血清コレステロール値が300mg/dl以下。
- 2) 経過中にII a型, II b型, IV型と表現型が変化しうる。
- 3) 思春期以降に高脂血症が増悪する。
- 4) 健黄色腫を伴わない。

大項目のすべてを満たせば確診。小項目は参考

のサイズが小さくなり、LDL分画のアポ蛋白B/コレステロール比の上昇が診断に重要である。本症は、食事療法や薬物療法に対する反応性は良好である。

3. 家族性III型高脂血症

VLDLやカイロミクロンの分解途中産物であるレムナントリポ蛋白は、その粒子中のアポ蛋白Eを認識されて、レムナント受容体あるいはLDL受容体に結合して肝臓に取り込まれ、代謝される。このためアポ蛋白Eに異常があるとレセプターへの結合が低下し、レムナントが血中にうっ滞し、リポ蛋白電気泳動で本症に特徴的な幅広いβバンドを認める(図2)³⁾。本症では、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、高アポE血症を呈し、臨床症状としては、手掌の線状黄色腫や冠動脈疾患、末梢動脈硬化をきたす。

本症の原因としては、アポ蛋白Eの異常によると考えられている(E2ホモ接合体(E2/2))。特に、遺伝的背景の上に、過食、肥満、糖尿病、痛風などの環境因子が加わると発症しやすい。本症は放置すると冠動脈疾患を高率に発症するが、食事療法にも良好に反応し、薬物療法も奏効する場合が多い。診断にはリポ蛋白の電気泳動が有用で、トリグリセライド、コレステロール両者が高い場合には一度はリポ蛋白分析を行うべきである。

4. 低HDL-コレステロール血症

HDL-コレステロールは動脈硬化層に集積する泡沫細胞からコレステロールの引き抜きを促進し、抗動脈硬化作用を発揮する⁴⁾。HDL-コレステロールが40mg/dl未満は冠動脈危険因子と考えられている。一般に低HDL血症は高トリグリセライド血症に伴って起こることが多く、トリグリセライドを低下させることが治療には重要である。

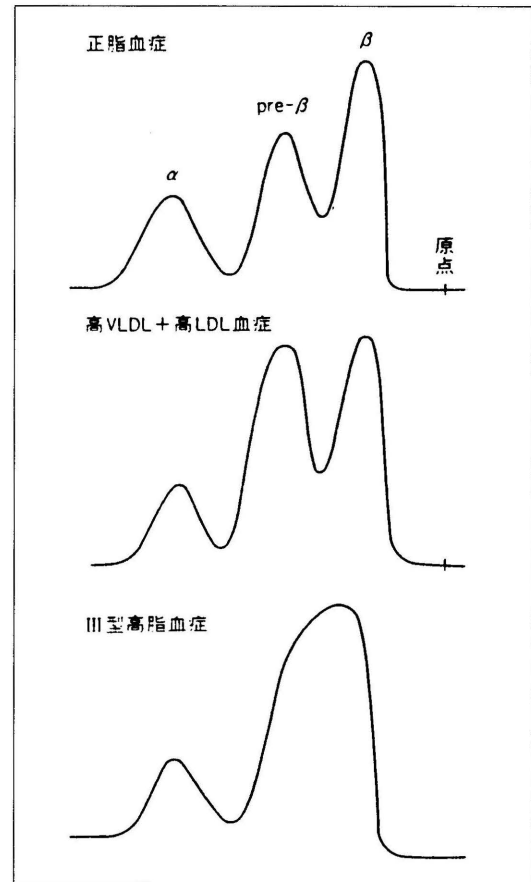


図2 アガロース電気泳動図（文献3から引用）

HDL-コレステロールが20mg/dl程度の例では原因としてはHDLのアポ蛋白の遺伝的欠損(ヘテロ接合体)、とりわけアポ蛋白A-Iの欠損によるものが多い。ヘテロ接合体の患者ではアポ蛋白A-Iも通常の半分しかなく、このような症例では高率に冠動脈疾患がみられる。高コレステロール血症あるいは高トリグリセライド血症のない場合でも、低HDL血症は動脈硬化の危険性が高くなることが報告されている。

本症に対する有効な治療法はなく、運動と食事療法および禁煙が重要である。その他、トリグリセライドを低下させることも有効である。フィブラート系の薬剤やHMG還元酵素阻害剤などもLDL-コレステロール、トリグリセライドの低下とともに、わずかではあるがHDL-コレステロールを増加させる作用がある。

5. 高VLDL血症(IV型)

トリグリセライドが高い場合は異なる原因があり、リポ蛋白分析を行い基礎疾患を知ることが必要である。大きく分けてVLDLが増加する場合と、カイロミクロンが増加する場合がある。最近ではさらにVLDLの中間

代謝産物であるレムナントリポ蛋白の増加による病態も注目されている。レムナントは動脈硬化層のマクロファージに取り込まれ、マクロファージの泡沫化をおこし、動脈硬化の初期を形成することが知られてきた⁵⁾。

VLDLはトリグリセライドに富むリポ蛋白で高値になると高トリグリセライド血症を示す。高トリグリセライド血症と動脈硬化との関連ははっきりしていないが、HDLの低下、small dense LDLの増加⁶⁾、凝固線溶系の変化⁷⁾をきたし、動脈硬化を促進することが示されている。また、肥満、耐糖能異常、高血圧、高インスリン血症などが合併する病態 (syndrome X, multiple risk factor clustering syndrome) の一環として、高トリグリセライド血症は動脈硬化の進展に関与している。

高VLDL血症の治療はまず運動と食事療法が重要である。食事療法としては、総カロリーの制限、糖質の制限、アルコールの制限が重要である。これらの療法で効果のないときは、フィブラート系の薬物を使用する。また、虚血性心疾患などを合併している時は薬物治療の適応となる。

6. 高カイロミクロン血症

カイロミクロンは食後には上昇するが、速やかに代謝され肝臓に取り込まれ流血中から消失する。空腹時にカイロミクロンが高いものは異常である。血清トリグリセライド値が1,000mg/dlを越えるものは原発性カイロミクロン血症である可能性が高い。家族性LPL欠損症が多く、常染色体性劣性形式をとり、その出現頻度は100万人に1人とまれである。最も重篤な合併症は急性膵炎である。その他、皮膚の発疹性黄色腫、網膜脂血症や肝、脾腫を呈する。

高カイロミクロン血症に有効な薬物はなく、厳重な脂肪制限食が行われる。

3) 高脂血症診療のガイドライン

最近では食事療法への一般的な関心が高まっており、また薬物療法においてもさまざまな新薬が開発されているので、かなりの治療効果も期待できるようになった。日本動脈硬化学会は、1997年に日本人のデータをもとに、高脂血症の診療のガイドラインを発

表した⁸⁾。このガイドラインでは日本人の脂質の適性値はどのあたりか、また治療はどのレベルから行い、どの程度まで低下させるかを示している。

表4は、冠動脈疾患の予防からみた日本人のコレステロール適性域および高コレステロール血症診断基準を示す。LDL-コレステロールの方が冠動脈疾患の発症により関係が深いことが明らかになっており、ここではコレステロールとともにLDL-コレステロール値 (総コレステロールからHDL-コレステロールとトリグリセライド/5を差し引いた値) を計算で求め、両方の値を併記している。臨床の診療にLDL-コレステロールの値をできるだけ取りいれるように考慮している。

表5はコレステロール値からみた治療の開始基準および目標を示す。大きな特徴は同じコレステロールの値でもリスクの高い人は、治療を厳しく行うように設定している。この表では、すでに冠動脈疾患に罹患している人に対しては、低いコレステロールレベル (180mg/dl以下) まで下げる必要があることを示している。

表6には、トリグリセライドおよびHDL-コレステロールの診断基準を示す。これらの基準はあくまで推奨値であり、症例によってはもう少し厳しく診療基準を定める必要がある場合もある。

まとめ

今回は最近発表された高脂血症診療のガイドラインも含め解説した。しかしながら、単にコレステロールのレベルで治療を開始するのではなく、各病態を正しく診断し、危険の高いグループに対しては厳重な管理を行うことが重要である。

表4 冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた日本人のコレステロール値適正域および高コレステロール血症診断基準

	血清総コレステロール	LDL コレステロール
コレステロール値適正域	200mg/dL 未満	120mg/dL 未満
境界域	200~219mg/dL	120~139mg/dL
高コレステロール血症	220mg/dL 以上	140mg/dL 以上

1. コレステロール値が境界域にあっても、他の動脈硬化危険因子の存在によっては治療が必要な場合がある。
2. 冠動脈疾患発症例は厳重な管理が必要であり、治療開始基準値が血清総コレステロール値180mg/dL (LDL コレステロール値100mg/dL) 未満に設定されている。コレステロール値が適正域にあっても治療を必要とする場合があることに注意する。

(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：文献8から引用)

表5 冠動脈疾患の予防, 治療の観点からみた日本人の高コレステロール血症患者の管理基準

		生活指導, 食事療法 開始基準 (注1)	薬物療法適応基準 (注2)	治療目標値
A	冠動脈疾患 ¹⁾ (-) 他の危険因子 ²⁾ (-)	TC 220mg/dL 以上 LDL-C 140mg/dL 以上	TC 240mg/dL 以上 LDL-C 160mg/dL 以上	TC 220mg/dL 未満 LDL-C 140mg/dL 未満
B (注3)	冠動脈疾患 (-) 他の危険因子 (+)	TC 200mg/dL 以上 LDL-C 120mg/dL 以上	TC 220mg/dL 以上 LDL-C 140mg/dL 以上	TC 200mg/dL 未満 LDL-C 120mg/dL 未満
C	冠動脈疾患 (+)	TC 180mg/dL 以上 LDL-C 100mg/dL 以上	TC 200mg/dL 以上 LDL-C 120mg/dL 以上	TC 180mg/dL 未満 LDL-C 100mg/dL 未満

1) 冠動脈疾患

① 心筋梗塞, ② 狭心症, ③ 無症候性心筋虚血 (虚血性心電図異常など), ④ 冠動脈造影で有意狭窄を認めるもの

2) 高コレステロール血症以外の主要な動脈硬化危険因子

① 加齢 (男性; 45歳以上, 女性; 閉経後) ② 冠動脈疾患の家族歴 ③ 喫煙習慣 ④ 高血圧 (140 and/or 90 mmHg 以上)
⑤ 肥満 (BMI 26.4 以上) ⑥ 耐糖能異常 (日本糖尿病学会基準: 境界型, 糖尿病型)

注1: 生活指導, 食事療方は A, B, C, 全てのカテゴリーにおいて治療の基本をなすものである。特に A では少なくとも数ヶ月間は生活指導, 食事療法で経過を観察すべきである。B では他の危険因子の管理強化で A に改善される例があることに留意する。

注2: 薬物療法の適応に関しては, 個々の患者の背景, 病態を考慮して慎重に判断する必要がある。

注3: 末梢動脈硬化性疾患, 症状を有する頸動脈疾患や脳梗塞など, 冠動脈疾患以外の動脈硬化性疾患を有するものは, 冠動脈疾患発症の危険性が高い群として他の危険因子がなくともカテゴリー B に含めて治療する。

(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: 文献8から引用)

表6 高トリグリセライド血症診断基準値と低 HDL コレステロール血症の診療開始基準値

空腹時トリグリセライド値	HDL-C 40mg/dL 未満
高トリグリセライド血症 150mg/dL 以上	

(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: 文献8から引用)

文 献

- 山田信博: リポ蛋白代謝のホルモン調節. 医学のあゆみ, 168: 884-888, 1994
- 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班: 昭和61年度, 62年度研究報告書
- 西脇正人: 高 VLDL 血症+高 LDL 血症. 高脂血症 (中村治雄 編) 南江堂, 東京, 1991, pp. 39-46
- Badimon, J.J., Badimon, L. and Fuster, V.: Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. J. Clin. Invest., 85: 1234-2241, 1990
- Ramprasad, M.P., Li, R. and Gianturco, S.H.: Purification of the human THP-1 monocyte-macrophage triglyceride-rich lipoprotein receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 210: 491-497, 1995
- McNamara, J.R., Jenner, J.L., Li, Z., Wilson, P.W. and Schaefer, E.J.: Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. Arterioscler. Thromb., 12: 1284-1290, 1992
- Sironi, L., Mussoni, L., Prati, L., Baldassarre, D., et al.: Plasminogen activator Inhibitor type-I synthesis and mRNA expression in HepG2 cells are regulated by VLDL. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 16: 89-96, 1996
- 高脂血症診療ガイドライン検討委員会報告 (1): 高脂血症診療ガイドライン. 動脈硬化, 27: 1-26, 1997