

高脂血症の臨床

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 馬淵, 宏, Mabuchi, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00012944

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



教育講演

1. 高脂血症の臨床

馬淵 宏

Key words: 高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症, 冠動脈硬化症, コレステロール低下療法

はじめに

動脈硬化症は多くの危険因子により発症進展するが、中でも高コレステロール (CHOL) 血症は最も重要な危険因子の1つであり、CHOLは動脈硬化の原因物質と見なされる¹⁾。従って、動脈硬化性疾患の予防と治療には血清CHOL低下療法が重要である。

1. 血清リポ蛋白代謝

血清脂質にはCHOLとトリグリセライド (TG) があり、そのいずれかが高値であれば高脂血症である。CHOLが高ければ高CHOL血症、TGが高ければ高TG血症と診断できる。ここでは紙面の制限があり高CHOL血症について述べる。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。このリポ蛋白代謝に関与する酵素、輸送蛋白、レセプター、アポ蛋白の遺伝子はすべてクローニングされており、それぞれの遺伝子変異による疾患も多数明らかにされている。血清CHOLを運搬する主なりポ蛋白はLDL (低比重リポ蛋白) とHDL (高比重リポ蛋白) である。厚生省原発性高脂血症調査

研究班の成績によれば、血清CHOLと虚血性心疾患の発症はきれいな正相関を示し、特にLDL-CHOLとは一層強い相関を (LDL = 悪玉)、逆にHDL-CHOLとは逆相関を示す (HDL = 善玉)

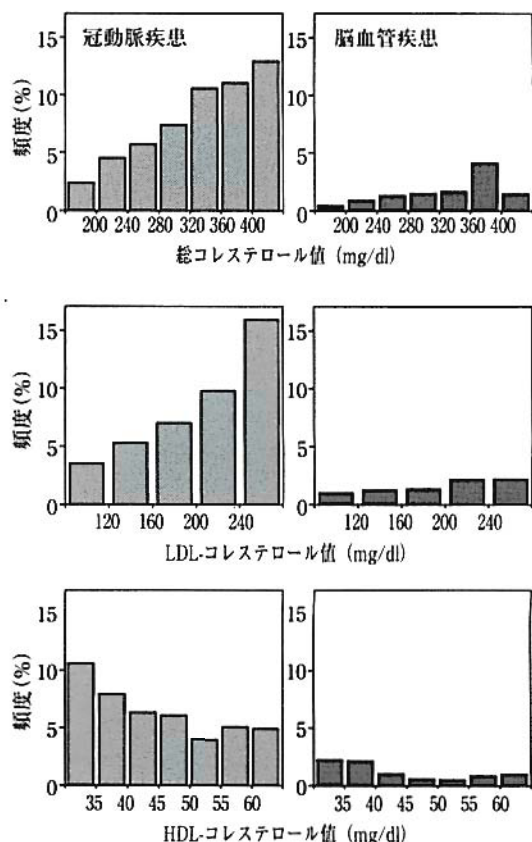


図1. 厚生省原発性高脂血症班研究の成績 (n=10353)

まぶち ひろし: 金沢大学第二内科

(図1)²⁾。同じ動脈硬化性疾患でも脳血管疾患との相関の程度は弱い。このことから血清CHOLは冠動脈硬化症と強い相関があるが、脳動脈硬化症とはそれ程関連しないことが分かる。

食物から吸収されたCHOLはカイロミクロンに取り込まれ、やがて肝臓に到達する。肝臓で合成されたCHOLと食物由来のCHOLはVLDL(超低比重リポ蛋白)となって血中に放出される。血清VLDL中のTGがリパーゼの作用で分解されるとやがてLDLとなる。LDL中のCHOLは末梢細胞のLDLレセプターを介して細胞に取り込まれ、細胞膜構成成分やステロイド合成の前駆物質として利用される。LDLレセプターに

異常があれば、LDLの代謝が停滞し、著明な高LDL血症となる。これが家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia, FH)である³⁾。

2. 家族性高コレステロール血症(FH)の臨床像

FHの典型的な1家系を図2に示した。発端者は血清CHOLが536mg/dlと高く、姉も586mg/dl、父方従姉妹も609mg/dlと高い。血清CHOLが500mg/dl以上の症例はホモ接合体性FHであり、その約半分の高CHOL血症はヘテロ接合体性FHである。この家系では血清CHOLは遺伝

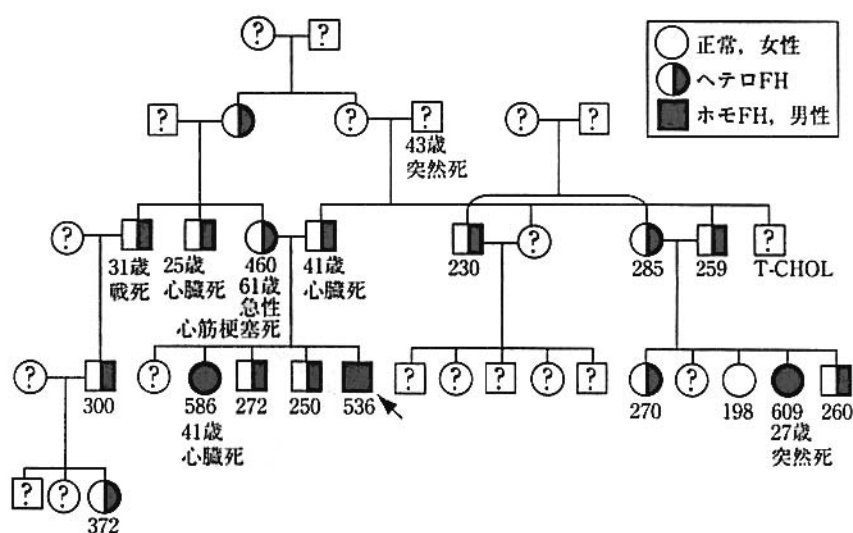


図2. 家族性高コレステロール血症の1家系

ホモ接合体、ヘテロ接合体、正常の血清コレステロール値が明らかに区別できる。家系内に心臓死が多発している。

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(mg/dl)		トリグリセライド(mg/dl)	
	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

的に規定されており，家系内に心臓死が多発している。われわれはホモFH患者19例，ヘテロFH患者を1500例経験した。われわれが経験したヘテロFH患者のうち123例が死亡し，そのうち82例（67%）は“心臓死”であり（表1），

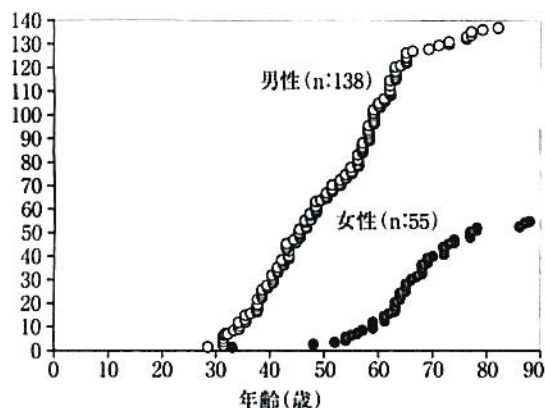
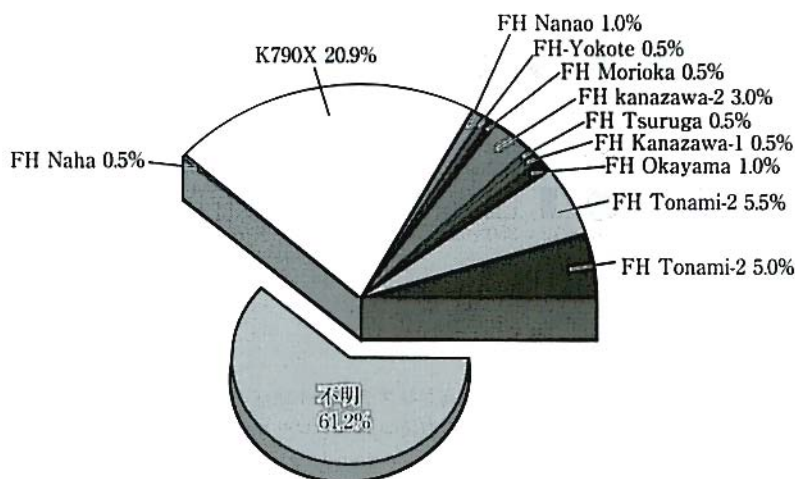


図3. ヘテロFH患者における年齢別，性別心筋梗塞累積症例数

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。ここでも高CHOL血症は冠動脈疾患と関連性が強いことがわかる。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3に示した。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歳以前は心筋梗塞はほとんどみられず，閉経後急速に増加する。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。この図からCHOL低下療法開始年齢を，心筋梗塞発症年齢より10歳若く設定すると，男性ヘテロFHでは18歳，女性FHでは30歳頃かになる。一般人におけるFHの頻度は約500人に1人であるが，40歳未満で発症した心筋梗塞患者の37%，65歳以下で発症した心筋梗塞患者の12%がFHであった。若年心筋梗塞患者の中には高頻度にFH患者が含まれていることになる。



頻度

部位

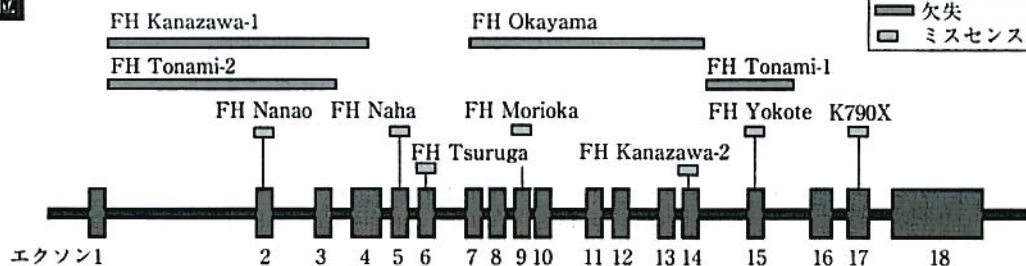


図4. LDL-レセプター遺伝子変異の部位と頻度

3. 家族性高コレステロール血症 (FH) の成因

FHはLDL-レセプター異常による高LDL血症である。現在までに世界で約600種以上のLDL-レセプター変異が発見されている⁴⁾が、われわれは11種の変異を見出した。これはわれわれのFH症例全体の38.8%であり、残り61.2%は未だ不明である。解明された遺伝子異常の中K790Xはcommon mutantであった(図4)。

4. 高コレステロール血症の治療目標と治療方法

高コレステロール血症の診断および治療目標値は表3のように設定されている⁵⁾。高コレステロール血症治療の原則は食事療法、薬物療法、LDL-アフェレーシスである。ライフスタイルの変更だけでも冠動脈狭窄の改善が認められる⁶⁾。より強力な治療法はHMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素阻

表2. 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値(日本動脈硬化学会 1997年)

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

表3. 高コレステロール血症患者の治療開始基準値および治療目標(日本動脈硬化学会 1997年)

	食事療法開始基準値		薬物療法開始基準値		治療目標値	
	血清総 CHOL	LDL-CHOL	血清総 CHOL	LDL-CHOL	血清総 CHOL	LDL-CHOL
冠動脈疾患(-) 他の危険因子(-)	220 mg/dl 以上	140 mg/dl 以上	240 mg/dl 以上	160 mg/dl 以上	220 mg/dl 未満	140 mg/dl 未満
冠動脈疾患(-) 他の危険因子(+)	200 mg/dl 以上	120 mg/dl 以上	220 mg/dl 以上	140 mg/dl 以上	200 mg/dl 未満	120 mg/dl 未満
冠動脈疾患(+)	180 mg/dl 以上	100 mg/dl 以上	200 mg/dl 以上	120 mg/dl 以上	180 mg/dl 未満	100 mg/dl 未満

害薬とLDL-アフェレーシスである。

CHOL生合成経路の律速酵素はHMG-CoA還元酵素であり、この酵素を抑制すれば血清CHOLが低下することになる。1976年遠藤博士らは青カビの一種である*Penicillium citrinum*からHMG-CoA還元酵素の阻害物質、コンパクチン(ML-236B)を単離した⁷⁾。この薬剤の側鎖はHMG-CoA還元酵素の基質であるHMG-CoAと構造がきわめて近似しており、薬剤の方が本

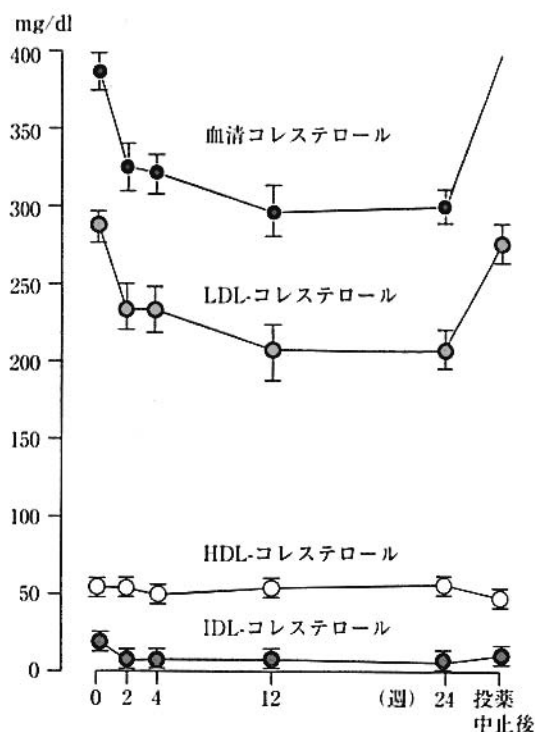


図5. ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対するコンパクチンの効果

来の基質であるHMG-CoAより数千倍酵素に親和性が高く、拮抗的に阻害することが判明した。われわれはFH患者にHMG-CoA還元酵素阻

害剤の原型であるコンパクチンを投与したところ血清CHOL, LDL-CHOLは劇的に低下し, HDL-CHOLが若干増加した(図5)。この成績を1981年, N Engl J Medに発表したところ⁸⁾, 翌日ボストン発AP通信で世界的なニュースとなった(図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。

New Drug May Prevent Hardening of Arteries

BOSTON, Aug.26(AP) - A new drug made from penicillin reduces levels of cholesterol in the blood and may prevent hardening of the arteries, an underlying cause of the heart attacks and strokes that kill 800,000 Americans a year, researchers say.

A study shows that the experimental drug compactin is effective in people with an inherited defect that produces high cholesterol levels in the blood and leads to premature heart disease.

The new study was directed by Dr. Hiroshi Mabuchi at Kanazawa University School of Medicine in Japan and was published in the current issue of the New England Journal of Medicine.

“... 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がある。現在わが国ではプラバスタチン(メバロチン[®])、シンバスタチン(リボバス[®])、フルバスタチン(ローコール[®])、セリバスタチン(バイコール[®]、セルタ[®])が発売されているが、いずれも強力なCHOL低下作用が実証されている(図7)。これらの薬剤投与により、LDL-CHOLは25~35%低下する。

図6. われわれのN Engl J Medの論文を報道する1981年8月27日付のニューヨークタイムズ

LDL-アフェレーシスは体外循環により血漿中のLDLを選択的に吸着除去し、HDLやその

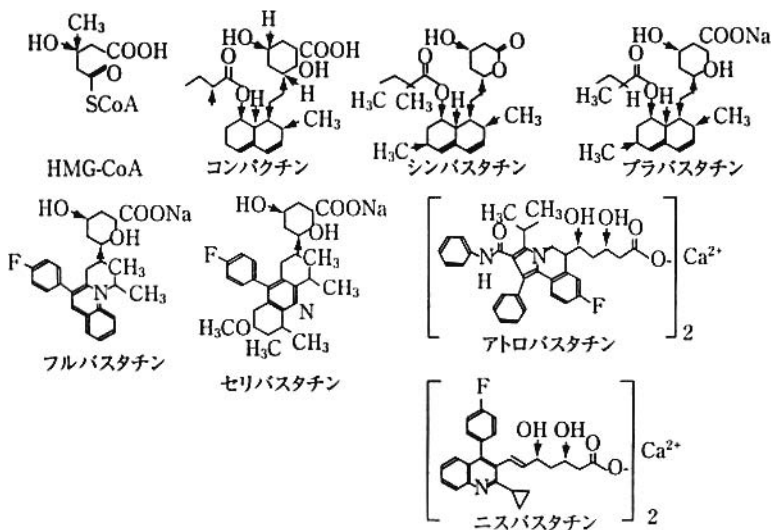


図7. HMG-CoA還元酵素阻害薬

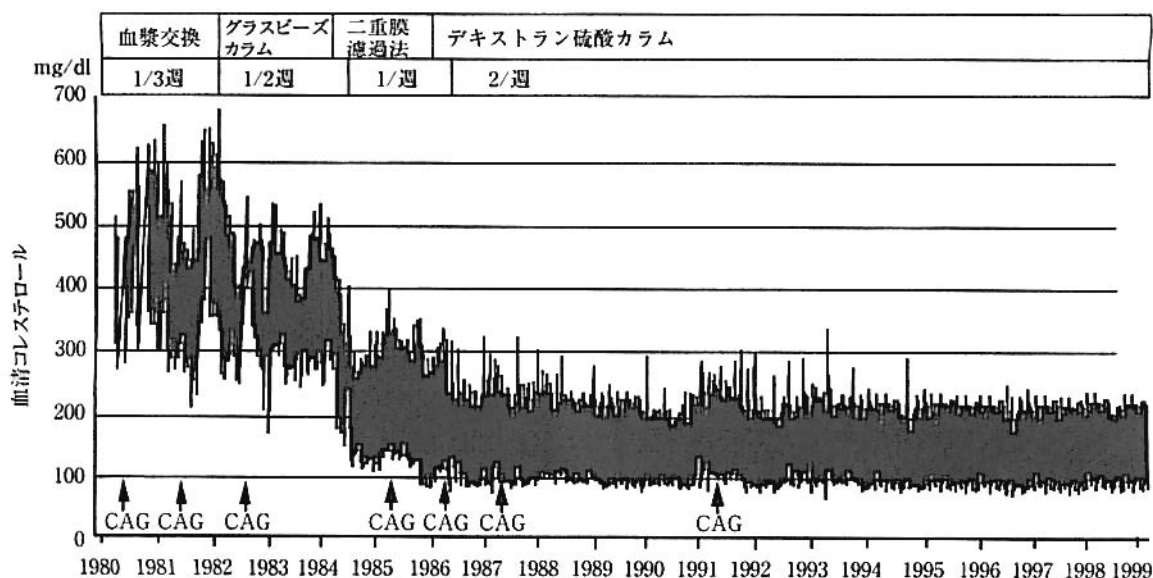


図8. ホモFHの1例 (S.Y.) におけるLDL-アフェレーシスによる長期治療経過
CAG: coronary angiography

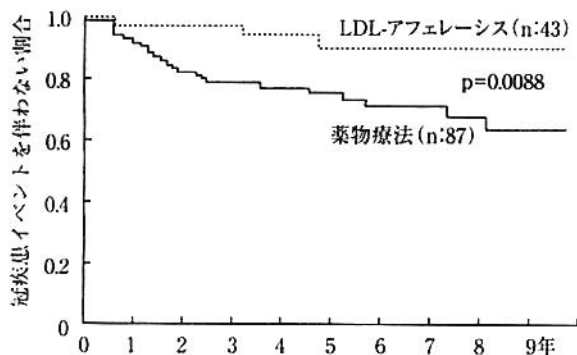


図9. ヘテロ患者における薬物療法単独と薬物療法+LDL-アフェレーシス併用療法の長期成績

他の血漿成分を再び体内に戻す治療法である。薬物療法にLDL-アフェレーシスを併用すれば、LDL-CHOLはさらに58%低下する。約20年間治療を継続したホモFH患者の1例を図8に示した。元来600mg/dlあった血清CHOLを一過性ではあるが90mg/dl以下に低下させても何ら障害がないことがわかる。CHOLの低下療法でしばしば懸念されるCHOLの下がりすぎはないと思われる。この症例では頻発していた狭心症もほとんど消失した。長期LDL-アフェレーシ

スは薬物単独療法より明らかに心血管イベントを減少させた(図9)⁹⁾。

5. コレステロール低下療法の長期効果

HMG-CoA還元酵素阻害薬により血清CHOLを低下すれば冠動脈硬化症の一次予防、二次予防のみならず動脈硬化の退縮も可能となってきた。いくつかの臨床試験を総括すると図10のようになる。いずれの対象群においてもCHOL低下療法により冠動脈疾患の一次予防、二次予防が可能である。最もコレステロール低下療法が効果的なものから順に①FHの二次予防⁹⁾、②高CHOL血症患者の二次予防(4S)¹⁰⁾、③平均的なCHOLの患者の二次予防(CARE)¹¹⁾、LIPID¹²⁾、④高CHOL血症患者の一次予防(WOS)¹³⁾、⑤平均的なCHOLの患者の一次予防(CAPS)¹⁴⁾ということになる。

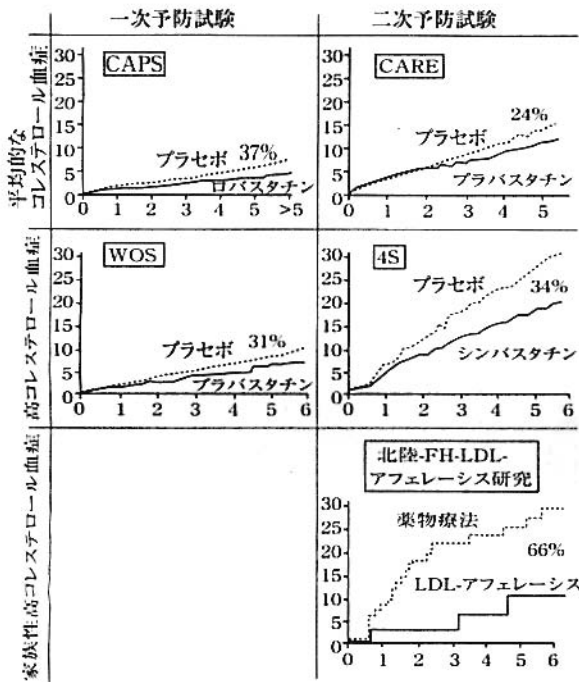


図10. コレステロール低下療法による大規模臨床試験

(縦軸は致死性、非致死性心血管イベント発生率、横軸は経過年数)

6. 強力なコレステロール低下療法と冠動脈疾患のインターベンションの比較試験

このようにCHOL低下療法の冠動脈疾患に対する有用性が実証されてくれば次なる関心は、冠動脈疾患のインターベンションとCHOL低下療法のいずれが、どのような症例でより適応になるかを検証すべき時代になってきた¹⁵⁾。

1998年アメリカ心臓病学会で発表されたAVERTによれば¹⁶⁾、1, 2枝病変で心機能が保たれている症例に対してはCHOL低下療法の方がPTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) より有用であると報告された。正式な論文発表が待たれるところである。Am J Cardiolの編集主幹Robert博士はeditorialで次のようなタイトルを掲げている¹⁷⁾。The under-

used miracle drugs: The statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. さらに、1999年のeditorialではShifting from decreasing risk to actually preventing and arresting atherosclerosis¹⁸⁾。と述べており、一次予防も二次予防もLDL-CHOLは100mg/dl以下にするよう勧めている。CHOL低下療法は“the lower, the better”となり、ますますより強力に行う傾向にあると言えよう。最近、さらに強力なHMG-CoA還元酵素阻害薬が開発されており、アトロバスタチンやニスバスタチン(図7)ではLDL-CHOL低下率は45%以上と言われている。HMG-CoA還元酵素阻害薬により血清CHOLは確実に低下し、冠動脈疾患は一次予防で31%、二次予防で37%低下するので、全体として冠動脈疾患が半減する日が到来することを期待してもよいであろう。

1996年のScienceでCardiovascular Medicineの特集があり、冒頭のeditorialでBrown & Goldsteinは次のようなタイトルを掲げてHMG-CoA還元酵素阻害剤による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?¹⁹⁾

文 献

- 1) 馬淵 宏: 動脈硬化症のコレステロール低下療法—HMG-CoA還元酵素抑制剤による成果と将来展望—。動脈硬化 25:83, 1997。
- 2) 中村治雄: 原発性高脂血症の疫学、高脂血症—病態と治療(垂井清一郎, 松沢祐次編), p44-55, 厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班事務局, 1988。
- 3) 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症CD-ROM。ライフサイエンス, 1999。
- 4) <http://www.ucl.ac.uk/fh/genebook.html>
- 5) 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。動脈硬化 25:1, 1997。
- 6) Ornish D, et al: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA 280: 2001, 1998。
- 7) Endo A, et al: ML-236A, ML-236B, ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by Penicillium citrinum. J Antibiot (Japan), 29: 1348, 1976。
- 8) 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.
- 9) Mabuchi H, et al: Long-term efficacy of low-density-lipoprotein-apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 82: 1495, 1998.
 - 10) Scandiavian 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.
 - 11) 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.
 - 12) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 339: 1349, 1998.
 - 13) Shepherd J, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301, 1995.
 - 14) Downs JR, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279: 1615, 1998.
 - 15) Forrester JS, Shah PK: Lipid lowering versus revascularization. An idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 96: 1360, 1997.
 - 16) McCormick LS, et al: Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 80: 1130, 1997.
 - 17) 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.
 - 18) Roberts WC: Editorial. Shifting from decreasing risk to actually preventing and arresting atherosclerosis. *Am J Cardiol* 83: 816, 1999.
 - 19) Brown MS, Goldstein JL: Heart attacks: gone with the century? *Science* 272: 629, 1996.
-