特集・高脂質血症

冠動脈硬化性心疾患と高脂質血症*

和田 一成** 三瀬 淳一**

Key words : CHD, hyperlipemia, cholesterol, triglyceride.

はじめに

高脂質血症は粥状硬化症に対する危険因子であり、そのうちでもとくに high risk なものとして知られているが、冠動脈に対するその特性については、高脂質血症に冠動脈硬化性心疾患 (CHD) の発生頻度が高いという疫学的な知見以外には多くはわかっていない。冠動脈壁の組織学的な構造も、粥状硬化症の発生し易い他の動脈とはほぼ同じであり、著明な構造上の差異はない。ただ、脳動脈に較らべて内弾性板が貧弱であり、中膜は弾性組織に富んでいることが知られている。また、人の粥状硬化発生部位

が必ずしも全身的でなく、その進展も平行しているとは限らない。多くの場合、特定動脈にのみ著明な粥状硬化が発生することは、多くの因子が複雑に関与していることを意味し、その機序を説明することは仲々困難である。

CHD の殆どは冠動脈の粥状硬化性変化に基いている。そして粥状硬化が高脂質血症、特に高 cholesterol 血症と関連が深いことは従来からの信頼すべき多くの実験的、臨床的知見が証明しており、これに関する報告は枚挙にいとまがない。高脂質血症のみならず、粥状硬化症の危険因子としては種々のものがあり、図 1 に示されるごとく危険因子と防禦因子に修飾さ

図 1 A. G. Shaper による。

* Coronary sclerotic heart disease and hyperlipidemia.

** 山口大学医学部第二内科, Kazunari WADA and Junichi MISE : Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan.

図2 ECG 所見上虚血性心疾患をうたがわせる症例および正常 ECG を呈する症例の血清 cholesterol, triglyceride 濃度と頻度分布.

れて冠動脈粥状硬化→CHD へとみちびかれるのであろう。脂質代謝, 血液凝固, 血管壁代謝など多方面から粥状硬化発生機序が追求されているが, 冠動脈の粥状硬化, とくに CHD との関連については疫学的調査によらざるを得ない。高 cholesterol 血症, 高 triglyceride 血症あるいは高リポ蛋白血症と CHD の関係が調査され, 血清脂質および食餌脂肪の量と質が冠状動

脈粥状硬化に対する重要な因子であることは現在うたがいのない事実である。欧米諸国, 文化的先進国に CHD の頻度が高い事実がこの事を物語っている。近年におけるわが国の実状をみても同様の傾向を指摘することができる。

ここでは, 主として著者らの成績を基にして高脂質血症と CHD の関係についてのべることにする。

表 1 日本人健常男・女子の血清脂質濃度（文部省総合研究班による）

		全 国	都 市	農 村	漁 村
男 子	年 齢	49	45	52	61
	例 数	2441	1648	391	402
	T C S D S. E.	185 44 0.9	191 43 1.0	188 44 2.2	154 35 1.7
	T G S D S. E.	102 59 1.2	104 57 1.3	122 84 4.2	73 32 1.5 (mg/dl)
女 子	年 齢	47	44	49	
	例 数	1114	439	675	
	T C S D S. E.	187 41 1.2	186 40 1.9	188 42 1.6	
	T C S D S. E.	109 58 1.7	113 61 2.9	106 56 2.1	(mg/dl)

表 2 血清脂質濃度別にみた正常対照者と冠動脈硬化性心疾患患者の頻度

Cholesterol :	>180 mg/100 ml and	<180 mg/100 ml and/or
Triglyceride :	>100 mg/100 ml	<100 mg/100 ml
Normal control	43	289
Ischemic heart disease	53	120
p<0.01		
Cholesterol :	>180 mg/100 ml and	<180 mg/100 ml and/or
Triglyceried :	>100 mg/100 ml	<100 mg/100 ml
Normal control	49	288
Myocardial infarction	20	19
p<0.01		

I. 血清脂質濃度と冠動脈硬化性心疾患

著者らの行った疫学調査¹⁾の結果が図 2 に示してある。対象は30歳以上の男女560例である。血清 cholesterol 濃度でみると 200 mg/100 ml 以上で CHD の頻度が正常者に比して大となる傾向がうかがえる。また、血清 triglyceride 濃度についても 125 mg/100 ml 以上で同様の傾向がみとめられる。ここで、わが国における血清 cholesterol, triglyceride 濃度についてみよう。文部省総合研究班による「健常日本人の血清コレステロールおよびトリグリセライド値に関する研究」²⁾ が昭和 48 年に発表された。全国 15 地域の都市、農村、漁村を対象とした調査結果の一部を表 1 に示す。全国平均でみると男子で

は血清 cholesterol 135 mg/100 ml, 血清 triglyceride 102 mg/100 ml, 女子では 187 mg/100ml, 109 mg/100 ml となっている。表 2 は血清 cholesterol, triglyceride を指標とした CHD の頻度を表す³⁾。わが国の血清脂質全国平均値を境界として血清 cholesterol 180 mg/100 ml, triglyceride 100 mg/100 ml 以上で対照群に比して CHD の頻度が高いことが推計学的に認められる。これらの対象は、わが国の一地方都市の住民であり、特定地域の特性を示すものであるかもしれない。しかし、これらの結果は従来からの幾多の高脂質血症と CHD に有意の関連ありとする報告を支持するものである。

血清脂質のうち cholesterol あるいは triglyceride のどちらかを CHD の危険因子として重視

表 3 血清TG濃度と年齢，コレステロール，肥満度，摂取カロリーの関係，その因子区分と分散分析

各因子とその区分	1	2	3	4
A 年 齢	～ 29	30～ 39	40～49	50～
B コレステロール (mg/dl)	～ 199	200～ 249	250～	
C 肥 満 度 (%)	～ -10	-9～ +9	+10～	
D 摂取カロリー (Cal/d.)	～1,499	1,500～2,499	2,500～	

分散分析表	S	f	V	F ₀
年 齢	3,655.1	3	1,218.36	0.56
コレステロール	49,989.7	2	24,994.85	11.58**
肥 満 度	112,084.0	2	56,042.00	25.96**
カロ リ ー	10,714.3	2	5,357.15	2.48
E	673,389	312	2,158.29	
Total	882,728	321	p<0.01

図 3 肥満度別にみた血清中性脂肪濃度と摂取カロリー，年齢およびコレステロールとの関係。

すべきかについても種々論議されている。栄養学的にも報告が多く，とくに肥満との関係が論じられている。すなわち，肥満は動脈硬化の促進因子として重要であるが，ただ肥えているというだけでは直接的な危険因子とはならず，どのような食餌で肥ったかが問題であるという。高脂質食，飽和脂肪の過剰摂取による肥満は，より冠動脈に対して悪影響を与えるが，高炭水化物，低脂肪食による肥満は危険因子でないという説もある。また一方では，肥満は血管を圧迫し，血液循環の局所的障害を介して CHD に影響するものともいわれる。わが国のごとく高

炭水化物食，低脂肪食の習慣がある国では，血中 triglyceride 濃度の上昇と炭水化物による肥満が多いと想像されるが，都市においては欧米型の高脂肪食傾向が強いため一概にはいえないであろう。血清脂質濃度に対する食餌の影響は，前述の文部省研究班報告にもあらわれており，都市に較べて漁村では血清脂質濃度が有意に低い。著者らが数年に亘って調査した結果から，漁村における CHD の頻度が低いことがわかっており，ここにも食餌の影響が血清脂質を介して CHD に及んでいると解してよいであろう。更に，高脂肪食に導かれる高 cholesterol

表 4 肥満度, 摂取総カロリー, 食餌性動物脂肪量と冠動脈硬化性心疾患患者の頻度および正常対照群との比較

	% increment of ideal body weight		
	~-11	-10~+10	+11~
normal control	46	105	26
ischemic heart disease	11	14	16
$\chi^2=14.10$		$p<0.01$	
	dietary total calory (Cal./day)		
	~1,499	1,500~2,499	2,500~
normal control	15	133	29
ischemic heart disease	7	12	12
$\chi^2=16.65$		$p<0.01$	
	dietary animal fat (g/day)		
	~9	10~35	36~
normal control	19	143	14
ischemic heart disease	2	23	8
$\chi^2=8.09$		$p<0.025$

	A	B	C	D	E
nomal control	1	6	26	42	35
ischemic heart disease	2	12	3	4	1
$\chi^2=45.73$		$p<0.01$			

図 4 正常対照群と冠動脈硬化性疾患患者の TG fractional removal rate およびその頻度.

血症と, 高炭水化物食によっても肥満が併存するものでは血清 triglyceride 濃度も高く, これらの例では明らかに CHD の罹患率が高いといえる. 表 2 に現れた結果からもその一端をうかがうことができよう.

次に, 高脂質血症と食餌, 肥満との関係のみ

た成績を示す. 20 歳から 55 歳までの男子 345 例について食餌調査を行い, 年齢, 肥満度, 血清 cholesterol 濃度, triglyceride 濃度, 摂取カロリーの相互関係についてみた. 表 3 に示すように各因子を分類し, triglyceride を指標として分散分析を行った. そして, 血清 cholesterol 濃度および肥満は, 夫々有意に血清 triglyceride 濃度に関係があるという結果を得た. すなわち, cholesterol, triglyceride 肥満はお互いに関連し合っていること, 血清脂質の変動に肥満を無視しえないことを示している. 前述のごとく, 高脂肪食肥満と高炭水化物食肥満の差が冠動脈粥状硬化の差としてあらわされるか否かは, 著者らの成績からうかがうことはできないが, 肥満者は血清脂質濃度の面からみても特徴づけられるといえる. 図 3 は肥満者の特性を動的にあらわしたものである. 特徴的な所見は, 摂取カロリーの増加, 加齢, 血清 cholesterol 濃度上昇に伴って, 肥満者では非肥満者に比較して有意に血清 triglyceride 濃度が上昇することである. このように推計学的にみても従来から粥状硬化症の危険因子とされてきた血清脂

図5 Pre-β リポ蛋白と血清総コレステロール (Ch) ならびにトリグリセリッド (TG) との関係。

質、肥満等々は各因子が夫々影響しあって粥状硬化を促進するであろうことが推定される。次に示す表4はCHD患者と正常対照群における肥満度、摂取カロリー、動物性脂肪摂取量を比較したものである。CHD患者では対照群に比して肥満度、摂取カロリー、食餌性動物脂肪摂取量の高いものが多いことが示されている。

このように、CHDの危険因子である脂質は従来からの報告が示しているごとく食餌によって修飾されていることは間違いない。食餌と高脂質血症の関係は他の項で述べられると思うのでここには詳述しないが、とくに高炭水化物食の習慣のあるわが国においては、高triglyceride血症についても注目しなければならない。著者らは高triglyceride血症をtriglyceride処理能の面から臨床的に追求するため、Intralipidによる脂肪負荷試験⁴⁾を応用してきた。triglycerideクリアランス(K_2)を測定してその臨床的特性をみると、クリアランス障害(低 K_2 値)は高triglyceride血症、加齢、肥満と有意に関連し、多変量解析法による研究からはPHLA測定によるものとは異なった臨床的情報を K_2 測定によって得ることができることを知った⁵⁾。そして、図4のごとくCHDにおいてはクリアランス障害のあるものが多い傾向をみとめた。また、高triglyceride血症を呈していなくても低 K_2 値を示しているものでは、食餌の変化によ

って血清triglyceride濃度と血清リポ蛋白電気泳動所見が容易に変動するのが観察された。このような症例が将来CHDに罹患し易いか否かは現在不明であるが、著者らはこの点を追求しており、もし十分なコントロールがなされないとすればクリアランス障害をみとめるものでは高脂質血症を経てCHDに罹患し易いのではないかと考えている。しかし、現在では具体的な根拠はなく、今後の研究にまたねばならない。

人の粥状硬化と高脂質血症に関する研究の多くは疫学的方法によるものであり、対象のとり方によっては必ずしも一致した結果が得られず、方法論的にも問題があろう。疫学的研究にはprospectiveな調査が要求されるゆえであるが、Framingham Study⁶⁾やNew YorkのAnti-Coronary Clubの報告⁷⁾に代表される広汎な疫学調査はCHDと高脂質血症の関係を明らかにするものとして評価されており、著者らの得たデータもこれを支持するものである。

II. 血清リポ蛋白と冠動脈硬化性心疾患

血清脂質をリポ蛋白としてとらえ、この面から粥状硬化症、CHDを研究することが盛んとなり、臨床面では高脂質血症のFredricksonによって提唱された分類法が行なわれ、これら高リポ蛋白血症の意義が追求されている。実験的にも粥状硬化性変化が血中のリポ蛋白の血管壁

浸入により惹起される可能性も示されている。 β リポ蛋白の血中濃度を人と他種動物で比較してみると、人で最も高く、サル、イヌ等では低いこと、および粥状硬化の発生も人に最も容易におこり、サル、イヌ等では人に比しておこり難いことから、 β リポ蛋白の増加が粥状硬化の発生と進展に特異的役割を果しているというみかたもある。 β リポ蛋白は超遠心上 LDL としてとらえられるが、リポ蛋白のサイズも血管透過性を説明するのに適した大きさであり、LDL 中に cholesterol が多く含有されていることも、 β リポ蛋白、LDL の atherogenesis が注目されている。高脂血症分類 type II は β リポ蛋白の増加した型であり、type II を呈する患者で CHD が多いという報告⁸⁾がある。また、triglyceride に富んだリポ蛋白である VLDL, pre- β リポ蛋白を重視する報告⁹⁾もあり、type IIb, type IV の患者の CHD 罹患率が高いという。最近では extra pre- β (pre- β_1) あるいは mid band と称せられるリポ蛋白の電気泳動上の分画について、その性質、atherogenesis も検討されている。apo 蛋白のアミノ酸組成の相異や、リポ蛋白の構造、その化学的特性など新しい知見が得られつつあり、この方面の研究の発展はめざましいものがあるが、粥状硬化に対して生物学的特性をもったリポ蛋白が必ずしも明確にされているわけではなく、とくに冠動脈における粥状硬化発生にリポ蛋白がいかに関与するかについての結論は得られていない。血清リポ蛋白分析は簡便さの故に電気泳動法が臨床応用されることが多い。一定条件下に採血された血液についてリポ蛋白分析がおこなわれるのであるが、遺伝的素因のはっきりした特殊な異常リポ蛋白血症と診断できない日常臨床によくみられる高脂質血症の泳動パターンは必ずしも一定していないことが多く、食餌によって或は薬剤服用によって容易に変化する。図 5 は血清脂質濃度と浮紙電気泳動によるリポ蛋白パターンについてみたものである。pre- β は triglyceride の増加に伴って陽性となり、type II の泳動パターンは cholesterol の上昇と軽度 triglyceride の上昇に、type IV の泳動パターンは著明な

triglyceride の上昇によって現れることがわかる。前述の成績に示されたごとく、CHD の頻度の高い cholesterol 180 mg/100 ml 以上、triglyceride 100 mg/100 ml 以上の症例で pre- β 陽性の出現頻度が高いことを意味しており、このような結果は CHD と pre- β リポ蛋白の直接的因果関係とみるより、血清脂質濃度の変動を介しての関係と考えるべきであろう。勿論、pre- β リポ蛋白、VLDL や、 β リポ蛋白、LDL の atherogenesis についてはすでにのべたごとく多くの実験的根拠が示されているのであるが、人の粥状硬化症と血清リポ蛋白の関係は現在ではやはり疫学的方法によって検索せざるをえず、特定のリポ蛋白の測定によってその目的を達することは未だできない。最近 extra pre- β (pre- β_1) あるいは mid band と呼ばれるリポ蛋白電気泳動上の分画がみとめられるようになった。応用される電気泳動システムによって多少の差はあるが、新しいこれらのリポ蛋白分画の atherogenesis について論議されている。著者らの教室では PAG disc 泳動法によっているが、この方法によって得られた mid-band の出現は教室の成績によると現在までのところ必ずしも CHD と有意な関係が示されていない。また、薬剤の投与により容易に mid-band が出沒することも認めている。血清リポ蛋白の電気泳動上のパターンは容易に変動し得るものであり、この変化を動的に観察することが CHD に関する有力な情報を得るために必要ではないかと考えている。

リポ蛋白質の研究は最近とみに盛んとなり、生物学的特性、構造、代謝上の役割、更に病態的意義など新しい知見がえられている。遺伝性家族性異常リポ蛋白血症の発生機序についても新知見が発表されるなど、今後この方面の研究は益々推進されよう。そして近い将来、従来の疫学的方法にかわって CHD の発生機序を明らかにする一手段となるであろう。

おわりに

高脂質血症という言葉は、遺伝的素因を有する異常リポ蛋白血症、或は二次性続発性高脂血

症のみならず広く空腹時血清濃度が高いという状態を意味し、必ずしも厳密に特定の病態を示すものではない。その意味では Fredrickson によって提唱された分類法の適用にも限界があろう。血清脂質濃度が高いという現象もその成因、病態について充分明らかにされたとはいえない。ここでは高脂質血症を空腹時血清の脂質濃度が高いものとしてとらえ、日常よく遭遇する高脂質血症患者を対象に、CHD との関連を調査した著者らの成績を中心にのべた。

文 献

- 1) Mise, J., Wada, K., Wada, M. and Fujikuro, I.: Rehabilitacia, **4**; 43, 1973.
- 2) 文部省総合研究班: J. Japan Atherosclerosis Society, **1**; 101, 1973.
- 3) Fujikuro, I.: Jap. Cir. J., **33**; 1387, 1969.
- 4) Wada, K. and Mise, J.: Jap. J., **38**; 907, 1974.
- 5) Wada, K., et al.: Jap. Cir. J., **39**; 1, 1975.
- 6) Dawber, T. R. and Kannel, W. B.: Mod. Concepts Cardiovasc. Dis., **30**; 671, 1961.
- 7) Christakis, G. S., Rinzler, S. H. and Archer, M.: Amer. J. Public Health., **56**; 299, 1966.
- 8) Heinle, A., et al.: J. Clin. Invest., **46**; 1069, 1967.
- 9) Enger, S. C. and Ritland, S.: Acta Med. Scandinav., **187**; 365, 1970.

月刊 神経内科

年12,000円(〒含)

第2巻第6号

(1975年6月)

<特集・脳幹症候群>

中脳症候群	間 野 忠 明
橋症候群	小松崎 篤
延髄症候群	後 藤 平
局在的診断	平 井 俊 策
口蓋帆ミオクロームス	里 吉 営二郎

第3巻第1号

(1975年7月)

<特集・若年者の脳血管障害>

いわゆる“もやもや病”(内科側より)	東 儀 英 夫
” (外科側より)	西 本 詮
小児における脳血管障害	鴨 下 重 彦
脳血管奇型	北 村 勝 俊
高安病	佐 野 圭 司

発行・科学評論社