脂質異常症の病態・診断・治療の最前線

横手 幸太郎

Key words 脂質異常症, dyslipidemia, 動脈硬化, 脂肪細胞移植

はじめに

脂質異常症治療の主たる目的は、粥状動脈硬化性疾患の予防にある。動脈硬化は加齢と共に増加し、患者の生命予後や健康寿命に影響を及ぼす。ハイリスク病態において、主としてスタチンを用いたLDL (low density lipoprotein) 低下治療は動脈硬化性疾患の発症予防に有用であることが確立している。代表的なcommon diseaseであると共に、rare diseaseの側面も有する脂質異常症の病態、診断ならびに治療の基本を要約する。

1. 脂質異常症の診断

高LDLコレステロール (low density lipoprotein-cholesterol : LDL-C) 血症, 高トリグリセライド (triglyceride : TG) 血症と低HDLコレステロール (high density lipoprotein-cholesterol : HDL-C) 血症のいずれか、または複数を認める

場合に、脂質異常症と診断される。LDL-Cは、Friedewald式 ($TC - HDL-C - TG/5$) または直接法で求める¹⁾。生まれつき高LDL-C血症を示し、冠動脈疾患発症リスクの高い家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia : FH) は、LDL受容体の欠損または機能低下により生じる。常染色体優性遺伝性疾患であり、ヘテロ接合体は日本人の200~500名に1人存在するとされる。家族歴の他、未治療時のLDL-Cが180 mg/dlであることや腱黄色腫の存在が診断に重要である。特に診察時の触診でアキレス腱の肥厚を疑い、側面X線撮影で確認 (9 mm以上) する。50歳未満で認められる明瞭な角膜輪等も診断の契機となることがある。

冠動脈疾患の患者は、必ずしもFHのような著しい高LDL-C血症を呈さない。すなわち、血圧や血糖、喫煙、加齢等の他の危険因子の併存が動脈硬化を促進する。従って、その危険因子の多寡に応じて患者毎に絶対リスクを評価し、“高すぎる” LDL-Cを低下させることが推奨されて

千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学

116th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 6. Update for the management of dyslipidemia.

Koutaro Yokote : Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

本講演は、平成31年4月26日 (金) 名古屋市中・ポートメッセなごやにて行われた。

図1 冠動脈疾患発症予防のための絶対リスク評価（日本動脈硬化学会）

いる。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」（日本動脈硬化学会，2017年）では，LDL-C 140 mg/dl以上（ハイリスク患者の場合は120 mg/dl以上）またはTG 150 mg/dlまたはHDL-C 40 mg/dlで脂質異常症のスクリーニングを行い，冠動脈疾患の既往がある場合は「二次予防」，ない場合に糖尿病，慢性腎臓病，非心原性脳梗塞あるいは末梢動脈疾患のいずれかが存在する場合は「一次予防高リスク」と判定する。これらのいずれもみられない場合には，吹田スコアに基づくリスク評価または危険因子のカウントによる簡易版のリスク評価を実施し，当該患者が向こう10年間に冠動脈疾患を発症する絶対リスクを予測する²⁾。また，スマートフォンやPCにダウンロードして簡便に冠動脈疾患発症を予測し，脂質管理目標値を設定できるツールも無料で提供されている（図1）。10年の冠動脈疾患発症が9%以上と予測される場合を「高リスク」，2%以上9%未満を「中リスク」，2%未満を低リスクとしている。

なお，診断にあたっては，他の疾患等を原因として発症する続発性（二次性）の脂質異常症

を見逃してはならない。脂質異常症をもたらす代表的な原因としては，甲状腺機能亢進症やネフローゼ症候群，原発性胆汁性胆管炎，Cushing症候群，飲酒，肥満ならびに利尿薬や β 遮断薬等の薬剤が知られている。続発性の脂質異常症の場合には，まず，その原因の解決を図ることが対応の第一となる。

2. 脂質異常症の病態

脂質異常症はdyslipidemiaの和訳である。従来は，「高脂血症」（hyperlipidemia）と呼ばれることが多かったが，1997年の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」発行時に現在の呼称を導入した。現在，社会で大きな問題となっている2型糖尿病や肥満症，メタボリックシンドロームのように内臓脂肪の蓄積とインスリン作用の不足を呈する病態では，肝臓からTGに富むリポ蛋白VLDL（very low density lipoprotein，超低比重リポ蛋白）の放出が増え，末梢でTGの水解を担うリポ蛋白リパーゼ（lipoprotein lipase：LPL）の働きが低下する（図2）。その結果，レムナント

図2 2型糖尿病やメタボリックシンドロームにみられるリポ蛋白代謝異常 (狭義の脂質異常症)

HDL : high-density lipoprotein, Cho : cholesterol, VLDL : very low-density lipoprotein, TG : triglyceride, LDL : low-density lipoprotein

と呼ばれTGとコレステロールに富む動脈硬化原性リポ蛋白が血中に増加する。一方, HDLは減少, LDLは小型低密度化し (small dense LDL), LDLレセプターを介した細胞内への取り込みが低下することで, 酸化変性を受けやすく, さらに動脈硬化原性が高まるとされる。このように, 単に特定のリポ蛋白が“増加”するだけではなく, 逆に低下 (HDL) したり, 大きさを変えたり (small dense LDL) することに問題のある病態, いわば, リポ蛋白代謝の質的異常のことを狭義の「脂質異常症」と称するようになった。

なお, 血中のあらゆるリポ蛋白に含まれるコレステロール (総コレステロール (total cholesterol : TC)) から, “善玉”であるHDL-Cを差し引いた“引き算”の差を「non-HDL-C」と呼ぶ。non-HDL-Cには, LDL-Cの他, レムナント等あらゆる動脈硬化惹起性リポ蛋白のコレステロールが含まれる。TGが正常範囲にあればレムナントを考慮しなくてもよいから, LDL-Cを評価していれば十分と言える。これに対し, TG高値の場合, LDL-Cの測定だけでは, レムナントに含まれるコレステロールを評価できず, non-HDL-Cの測定が意義を持つ。つまり, non-HDL-Cは, 高TG血症の患者において, LDL-Cの管理目標を達成した後に考慮すべき第二の管理目標と捉え

ることが妥当である。ちなみに, 食事の前後で変動する血糖やTGと異なり, TCやHDL-Cの値は食事の影響を受けにくいから, その差であるnon-HDL-Cも食事の前後を問わず, 評価・比較することができる。

3. 脂質異常症の治療

正すべき生活習慣がある場合は, 年齢や性別を問わず, その改善が治療の基本となる。戦後, 我が国で脂質異常症が増加した主原因は, 生活習慣の欧米化にあると考えられるため, 身体活動の増加や肥満がある場合, その是正は全ての患者に推奨される。食事療法も重要であり, 高LDL-C血症患者では, 飽和脂肪酸を総エネルギー比7%以下に制限したり, 多価不飽和脂肪酸へ置き換えたりすること, 1日コレステロール摂取量を200 mg未満にすることが勧められる。高TG血症に対しては, アルコールや果糖等の糖質の制限が有効である。低HDL-C血症の場合, 有酸素運動の実施と継続, 喫煙者に対しては禁煙が推奨される³⁾。

脂質異常症そのものは症状を示さないことが多いから, 治療にあたっては, 患者の長期的予後を踏まえたリスク評価が大切である。前述の冠動脈疾患発症予測を参考に, 二次予防の場合はLDL-C 100 mg/dl, 一次予防高リスクの場合は120 mg/dl, 中リスクの場合は140 mg/dl, 低リスクの場合は160 mg/dlを管理目標とする。特に発症リスクの高い患者ほど, 治療によってイベントを回避できる絶対数も増えるから, 生活習慣の改善だけで管理目標を達成できない場合は, 薬物治療の併用を考える。なお, 二次予防のなかでも, 特にハイリスク患者 (FH, 急性冠症候群ならびにハイリスク病態を合併した糖尿病) では, 再発リスクを低減するために70 mg/dl未満のLDL-C管理目標がオプションとして設定されている。

高LDL-C血症に対する第一選択薬は, 既にエビ

図3 LCAT（レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ）欠損症に対する遺伝子導入自家脂肪細胞移植による蛋白補充療法
LCAT：lecithin cholesterol acyl transferase

デンスが確立しているスタチンであり⁴⁾，スタチンを使用できない症例や単剤で管理目標値を達成できないハイリスク患者に対して，小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 エゼチミブやPCSK9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9）阻害薬を用いる⁵⁾．これに対し，高TG血症は，観察研究やゲノム疫学的解析により，冠動脈疾患の危険因子であることが示されているが，二重盲検プラセボ対照の大規模臨床試験におけるTG低下薬のスタチンへの上乗せによるリスク低減効果については，検証の途上にある^{6～8)}．

4. rare diseaseとしての脂質異常症へのアプローチ治療

先天的に著しい低HDL-C血症を示す疾患の1つに家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（lecithin cholesterol acyl transferase：LCAT）欠損症がある．家族性LCAT欠損症は，稀な常染色体劣性疾患であり，コレステ

ロールのエステル化に重要な酵素 LCATの酵素欠損や活性低下により，遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し，血清HDL-Cの著明な低下（通常20 mg/dl未満）やコレステロールエステル比の低下を認める．組成の変化した異常リポ蛋白が組織に沈着し，角膜混濁や溶血性貧血，腎障害等の症状を生じる．特に古典型と呼ばれるLCAT活性10%未満の症例では，蛋白尿を経て進行性の腎障害を呈し，40～50歳で末期腎不全に至ることが知られている．本症に対する根本的治療はなく，現在，LCAT遺伝子を導入した自家脂肪細胞移植による蛋白補充療法が研究され，我が国で臨床研究が進行中である（図3）⁹⁾．

我々は，家族性LCAT欠損症を探索する過程で，生来健康であったものの，60歳代になって著しい低HDL-C血症（4 mg/dl）を呈した60歳代の後天的LCAT欠損症症例に遭遇した．本症例では，当科初診後に蛋白尿が出現し，5年以内の比較的短い経過で血清クレアチニン値の上昇を示した．腎生検を施行したところ，泡沫化マ

図4 PSL治療前後における後天性LCAT欠損症の血清解析 (文献10より引用)

A: アポA-I免疫ブロット。○は成熟HDLの位置を示す。

B: 健康者及び患者血清の混合によるLCAT活性の検討。健康者とLCAT酵素を欠損する患者の血清を各比率で混合した場合、本来は、点線のようにLCAT活性が低下するはずである。しかし、実際には、少量の患者血清が加わるだけで活性が消失したことから、患者血清中におけるLCAT活性を阻害する物質の存在が示唆された。

C: 健康者及び患者血清中のIgGを用いた免疫沈降実験。PSL治療前の患者血清中にのみ、LCATと結合するIgGの存在が示された。

PSL: prednisolone, LCAT: lecithin cholesterol acyl transferase,

IgG: immunoglobulin G, 1D: 一次元, 2D: 二次元, HDL: high density lipoprotein

クロファージ等LCAT欠損症に伴う病変の他、糸球体基底膜上皮側にLCAT蛋白とIgG (immunoglobulin G) の免疫複合体沈着を伴う膜性腎症の病理像を呈していた。プレドニゾロン投与により、蛋白尿が消失すると共に血清脂質プロファイルも正常化し、治療前にはみられなかった成熟HDLを認めるようになった。プレドニゾロン投与前の血清中にのみ、LCAT蛋白へ反応する抗体が検出されたことから、高LCAT自己抗体による後天的LCAT欠損症と診断した (図4A, B, C)¹⁰⁾。家族性LCAT欠損症の腎障害は、数十年の経過を示す場合が多いのに対し、本症例では、免疫複合体沈着の併存が比較的急速な腎機能低下を導いたものと推察された。リポ蛋白代謝関連蛋白に対する自己抗体を原因とする脂質異常

症は国内外から報告されており、後天的な経過を認める症例の鑑別診断として心に留めておくことが望ましい。

おわりに

脂質異常症は一般にありふれた疾患であり、ほとんどの場合、その重要性は動脈硬化の発症リスク及びその予防へ向けた治療標的としてのものである。一方、なかには、腎機能障害をもたらし得る低HDL-C血症や本講演では触れなかった急性膵炎の危険因子となる著しい高TG血症も存在する。内科医として診療の質を向上させるために、common disease及びrare diseaseという脂質異常症の両側面を知り、初期診療に

必要な診断のポイントや管理のエッセンスを身につけ、状況に応じて、専門医へ紹介できる知識を備えておくことを意識していただければ幸いである。

謝辞 齋藤康先生、武城英明先生、黒田正幸先生、竹本稔先生、前澤善朗先生、石橋亮一先生をはじめ、本講演で紹介した基礎研究・臨床研究の遂行にあたり、お世話になりました全ての先生方に心より御礼申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：横手幸太郎；講演料 (アステラス・アムジェン・バイオフーマ、アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、小野薬品工業、協和発酵キリン、興和、興和創薬、サノフィ、塩野義製薬、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ、ヤンセンファーマ)、研究費・助成金 (大正富山医薬品)、寄附金 (アステラス製薬、MSD、小野薬品工業、興和創薬、塩野義製薬、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、テルモ、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノボノルディスクファーマ、ファイザー、持田製薬)、寄附講座 (MSD)

文献

- 1) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版。2017.
- 2) 日本動脈硬化学会：冠動脈疾患発症予測・脂質管理目標値設定アプリのご案内。http://www.j-athero.org/publications/gl2017_app.html
- 3) 日本人の食事摂取基準 (2020年版) (印刷中)。
- 4) Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, et al : Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 376 : 1670-1681, 2010.
- 5) Wilson PWF, et al : Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 139 : e1144-1161, 2019.
- 6) Bhatt DL, et al : Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 380 : 11-22, 2019.
- 7) Nicholls SJ, et al : Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol : rationale and design of the STRENGTH trial. Clin Cardiol 41 : 1281-1288, 2018.
- 8) Pradhan AD, et al : Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. Am Heart J 206 : 80-93, 2018.
- 9) Kuroda M, et al : A novel approach to the treatment of plasma protein deficiency : ex vivo-manipulated adipocytes for sustained secretion of therapeutic proteins. Chem Pharm Bull (Tokyo) 66 : 217-224, 2018.
- 10) Ishibashi R, et al : Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency : a case report and literature review. J Clin Lipidol 12 : 888-897, 2018.