

# 脂質異常症と動脈硬化

脂質異常症とは血液中の脂質の濃度が基準の範囲にない状態をいいます。初期の段階では自覚症状がほとんどないために気付くのが遅れ、突然の心筋梗塞などの発作におそれられる人も少なくありません。健康診断や人間ドックなどで「脂質異常症」の疑いがあると言われたら、放置しないで医師の指導を受けることが大事です。今回は「コレステロールと中性脂肪 本当に治療が必要な脂質異常症のターゲットとは？」について、東京医科歯科大学医学部附属病院 保険医療管理部長の 藍 真澄先生にお話しいただきました。

## 演題 コレステロールと中性脂肪

### 本当に治療が必要な脂質異常症のターゲットとは？

東京医科歯科大学医学部附属病院 保険医療管理部長 (老年病内科) 藍 真澄 先生

皆さん、こんにちは。死亡診断書の直接死因に「脂質異常症」と書かれることはまずありませんね。それなのに「なぜ脂質異常症の治療をしなければならぬのか」というところから5部構成で、最終的には「治療ターゲットと

治療法」まで一歩踏み込んで話したいと思っています。

「脂質異常症と言われてもいまひとつ緊急性が伝わらない。けれども動脈硬化はこわい」のが本音ではありませんか。

コレステロールの話にはいろいろ

な誤解があるのですが、今日のキーワードは「原因と結果」。

「脂質異常症と動脈硬化」、どっちが原因でどっちが結果かをしっかり判断すれば誤解のしようがないはずです。

## なぜ脂質異常症を治療するのか

脂質といえば脂身をイメージするかもしれませんが、血液中を常に塊で流れているわけではありません。血液中に流れている脂質は主に4種。

①コレステロールは細胞膜やステロイドホルモン、胆汁酸などの材料、②中性脂肪(トリグリセライド・TG)や③遊離脂肪酸は主にエネルギー源、④リン脂質は細胞膜の材料など、すべてが生体に必要不可欠なものです。

このうち、血液中の濃度が高くなる問題になる脂質はコレステロールと中性脂肪です。高コレステロール血症も高中性脂肪血症も動脈硬化の原因になります。死亡診断書の死因に「高脂血症」や「脂質異常症」とは書かれなくても、コレステロールや中性脂肪が高かったせいで命を落とすような病気の原因になる可能性があるので、中性脂肪が800mg/dl以上の高い状態は胆石症や急性膵炎が疑わ

れます。胆石の原料の半分はコレステロールや中性脂肪の成れの果て。痛みはあるし、膵炎は一定の確率で命を落とします。

動脈硬化とはどういうものかを模式図にしたのが図1です。健康な状態であれば血管の中を血液はしっかりと流れています。少しづつゴミが溜まって血管が閉塞すれば血流は途絶え、末梢の組織は壊死します。血管の閉塞が頭で起きれば脳梗塞、心臓で起これば心筋梗塞、狭心症、脚(や腕)で起こると閉塞性動脈硬化症や小動脈疾患です。脚で詰まっても命を落としますが、切断が必要になれば生活の質の低下は免れません(図2)。

困るのは、こういう病気が症状が出たときにはだいたい手遅れなのです。結果が出てからでは遅いので、その前に原因をなんとかケアしたいという考え方が世界中の医療の現場で研究の対象になっています。動脈硬化性疾患はこ

では、主に心筋梗塞、狭心症ないしは脳梗塞を考えていただければいいと思います。

### 動脈硬化性疾患の危険因子

結果が先にわかっているのに、結果から原因を知ろうと行われているのが一般的な臨床だったり、疫学という実際の病気の統計を使った研究です。日本でも動脈硬化の研究は50〜60年行われています。心筋梗塞になるのは日本の5〜10倍多いといわれる欧米は少し先に進んでいて、アメリカでは一番長いコホートで約70年、ヨーロッパでは80年くらい続いている研究があります。それらが積み重なって動脈硬化の危険因子がわかってきています。

日本だけではなく世界中で共有される古典的な因子は①加齢②男性③遺伝④喫煙⑤生活習慣病(高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリック症候群)です(図3)。実は毎年、数百、数千の危険因子がわかってきていますが、こ

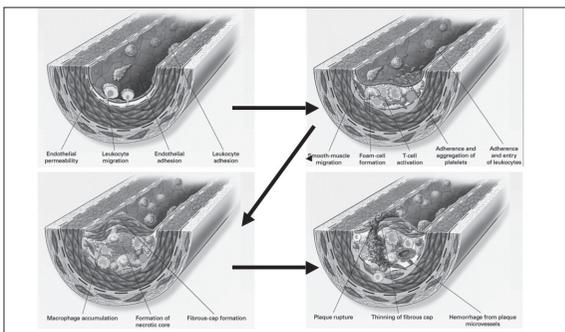


図1 動脈硬化とは(Rossの仮説)

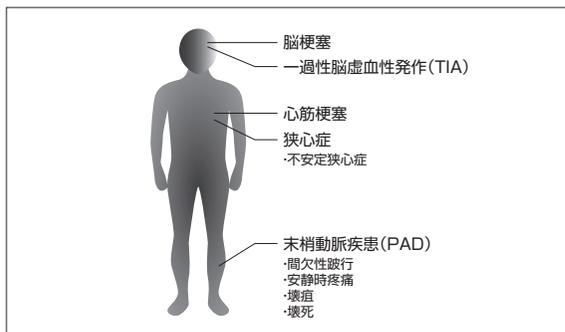


図2 動脈硬化はこわい

に挙げた古典的な因子よりウエイトが大きいものは見つかりません。危険因子が1個でもあれば動脈硬化になるのかといえば実際にはそうではなく、病気のない女性で年齢が高くなる、危険因子のない人を1とした場合、何らかの危険因子が1〜2つあると3倍、3つあると8倍のリスクになるといのが動脈硬化の危険因子の考え方です(図4)。危険因子を増やさない、また、減らすのが予防になります。

### 治療可能な危険因子

危険因子の中で①加齢 ②男性 ③遺伝を除けば治療可能です。  
 ①年齢は皆さん平等に年をとるので介入はできません。②性別は変えられません。この4月から性別を変える手術は保険適応されました。変えたら良くなるかというはまだわかりませんが、もしかすると20年後には男性が女性になった方が良く、いわゆる時代になっているかもしれません。

③遺伝性疾患は今、遺伝子導入ができませんが、動脈硬化症での導入を難しくしているのは、これまでの結果で発がんリスクが解消していないからです。20年くらい前に「おそろく5〜10年もすると安全に遺伝子導入ができるようになる」はずでしたが未だにできないので、iPS細胞やES細胞など、同じような種類の治療でもアプローチの仕方を変えて安全にできる方法はないかと検討されているわけです。

一方、治療可能な危険因子の治療で動脈硬化が予防できるのでしょうか。④禁煙はぜひ守りましょう。これだけでも危険因子は1つ減ります。⑤生活習慣病の血圧は減塩して減量。それでもダメなら薬を飲みましょう。メタボリック症候群は減量。脂質異常症も基本的には減量ですが、最終的には薬が必要かもしれません。しかし、糖尿病はなかなか報われません。簡単にいえば、すべての治療法で糖尿病の患者さんの動脈硬化予防はできていないというのが実体です。20年治療すれば報わ

- ① 加齢
- ② 男性
- ③ 遺伝
- ④ 喫煙
- ⑤ 生活習慣病
  - ・高血圧
  - ・脂質異常症
  - ・糖尿病
  - ・メタボリック症候群

図3 動脈硬化性疾患の危険因子

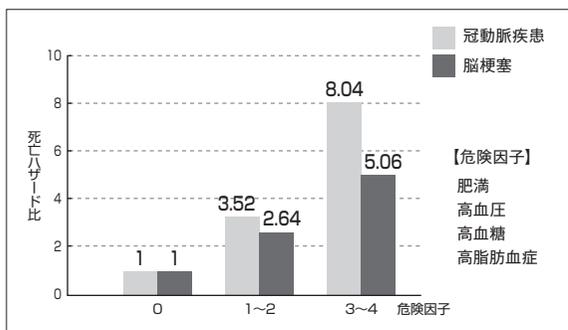


図4 危険因子と冠動脈疾患、脳梗塞の危険性

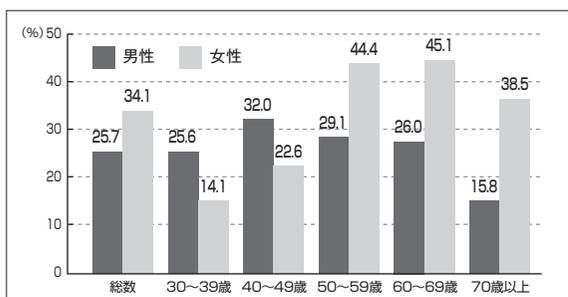


図6 総コレステロール値 220mg/dl 以上の者の割合

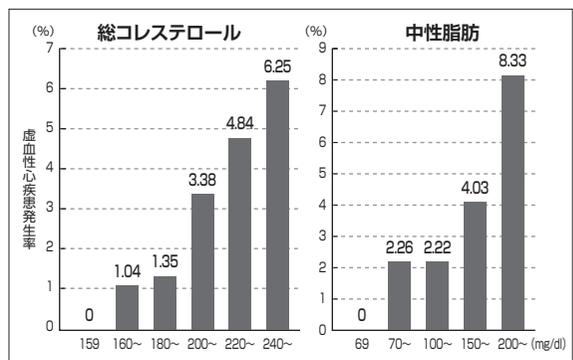


図5 愛媛前向き疫学調査 血清脂質と虚血性心疾患発生率

### 動脈硬化薬の「ミ」の正体は

れたという結果が最近出ましたが、脂質異常症は2年で治療の差がつかず。糖尿病は長丁場で、しかも薬によっては予後が悪く、かえって寿命を短くしたということもありました(今、病院での治療にはそういう薬はおそらく使われていません)。まず、自分の危険因子を知ることが大事です。

動脈の壁(動脈硬化薬)に溜まっているゴミの正体は何でしょう

か。糖尿病の場合、ブドウ糖が溜まっているのならば、そうでもなく、動脈硬化薬に溜まっているのは必ずコレステロールです。正しくはコレステロールエステルと言います。「これをどう防ぐか、一度溜まったものをどうやって排出させるか」を考えると必要があります。短絡的には血中のコレステロールが多ければ、どんどん供給

されるだろうと思うわけですが、実際その通りです。

図5は貴重な日本人のデータで、コレステロール値を下げる薬が出る前の1980年代に行われた研究です。日本では希少な15年もの追跡コホートで、総コレステロール値が高ければ高いほど、日本人でも心筋梗塞になる危険度は大きいといえるデータです。ところで、高コレステロール血症の人はどれくらいいるのかを検証してみれば、「こんなに」というリアクションになります(図6)。

### 実行犯はコレステロール?

善玉か悪玉かは別として、総コレステロール値が220 mg/dlを超える高コレステロール血症の人は男性は各年代の25%。年齢が高くなると少し下がります。女性は50歳を超えると突然40%に上がります。理由は女性ホルモン(エストロゲン)の低下によるもの。そもそもコレステロールはエストロゲンの材料であり、しかもエ

ストロゲンにはコレステロールを下げる効果もあります。閉経して5年くらいでLDL値は10〜20 mg/dl、中には倍くらい跳ね上がる人もいます。女性で50歳以降の40%に該当します。

図7は日米の総コレステロール値の推移です。1960年代、日本食だった日本人の総コレステロール値は低く、80年代までは明らかにアメリカの総コレステロール値は高いものでしたが、日本の高度経済成長が始まって食事が欧米化してきた90年代で日米はクロスします。2000年以降は双方とも横ばいです。アメリカ政府は60〜70年代に食生活を変える啓発活動を行っています。

動脈硬化の実行犯として血中のコレステロール濃度は非常に大事です。しかし、もともと生体に必要なものですから、すべてのコレステロールが問題なのか精査して見る必要があります。50歳以降の女性の40%を治療しなければならぬかどうかを世界の研究者が検討してきたのが1960〜70年代です。

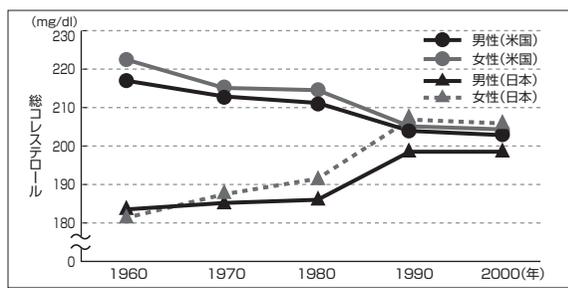


図7 日米の平均総コレステロール値の推移

# 脂質の分析法と臨床検査

血液中で脂質を運ぶ蛋白をリポ蛋白といいます。リポ蛋白はその比重と大ききで機能が分かれます(図8)。

脂質の検査は今も昔も、大ききや比重やそれぞれのリポ蛋白が持っている角の形などで検出できます。血液中からターゲットのリポ蛋白だけを先に抽出して脂質濃度を試薬で測るとリポ蛋白中のコレステロールや中性脂肪、リポ蛋白や遊離脂肪酸も検出できます。

事前の処理をしないで血液から単純にコレステロールだけを測ると総コレステロール、中性脂肪だけを測ると中性脂肪の値になります。リポ蛋白の粒子の組成からして、比重がすごく軽くて小さい粒子や比重がすごく重くて大きな粒子はありません。機能が最も大きく分かれているのはLDLとHDLです。

リポ蛋白は比重によって軽いものから順に、CM(カイロミクロン)

ン、VLDL、LDL、HDLに大別されます。食後すぐの体内ではCMが増え、食べ物から吸収した脂質を主に肝臓や今すぐエネルギーとして必要なところへ運びます。CMは中性脂肪が主でコレステロールはほとんど含まれていません。VLDLとLDLは比重に差はありますが、ほぼ同じ粒子で、主に肝臓から必要なところへ中性脂肪やコレステロールを運び出します。HDLは掃除屋さんで、不要なコレステロールを回収して肝臓に戻す役割をします。

測定法の中でHPLC(高速液体クロマトグラフィ)法は1回測るとCM、VLDL、LDL、HDLすべての分画を同時に測定できるので便利です。血液中を大きい粒子は引っかかることなく流れていきますが、小さい粒子はあちこちに引っかかって、ゆっくりと流れます。そういう作用を分離カラムを使ってコレステロールと中性脂肪を測ると無数のリポ蛋白

に分画できます。リポ蛋白分画は脂質異常のスクリーニングに使用されます。図9は便宜上20個に分けた健常者のパターンです。コレステロールの場合、濃度の山は2つで、一番高いのはLDLの2番目で、もう1つの山はHDLです。CMはほとんどなく、VLDLのコレステロールも多くなく、メインはLDLとHDLです。

## 悪玉LDLと善玉HDL

コレステロールと比べて中性脂肪はCMの量は多く、VLDLは多くの中性脂肪を含んでいます。LDLもHDLもそれなりの中性脂肪を含んでいます。これらは空腹時のデータなので、食後すぐはCMと中性脂肪はもっと増えます。中性脂肪は20~30mg/dl、それ以上になるかもしれません。あつという間に肝臓へ運ばれてしまいます(図10)。

リポ蛋白は膜に覆われた水風船ではなく、おにぎりのような形で、個々に抱えている中性脂肪やコレステロールを必要とするところで落とし、粒子の中味も自由に取替えることができるというイメージです。

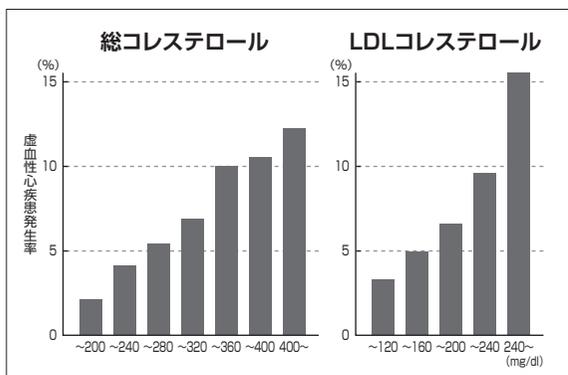
動脈硬化にとってコレステロールはすべて悪者でしょうか。ケース1(図11)は動脈硬化が起きているAさんと健常者のBさんの場合です。総コレステロール値は2人も少し高く、中性脂肪値は変わらず、HDL値はBさんが高く、LDL値はAさんが高くなっています。こういうデータが1000~2000人集まると、動脈硬化症の人は総コレステロールが高く、特にLDLが高いということになるのでLDLに悪玉という俗称が付きます。逆にHDLは健康な人たちに高いので善玉という俗称が付きます。

日本人の場合(図12)も、LDL値の高い人たちの血管が詰まっていることを証明しています。これは総コレステロールではなく悪玉(LDL)なので、LDL値が上がると動脈硬化を促進するということになります。

総コレステロール値が高かった

	Aさん (心疾患患者)	Bさん (健常者)	
TC	242	242	
HDL-C	42	92	善玉
LDL-C	170	120	悪玉
TG	150	150	

図11 ケース1



MHW Primary Hypercholesterolemia Research Group

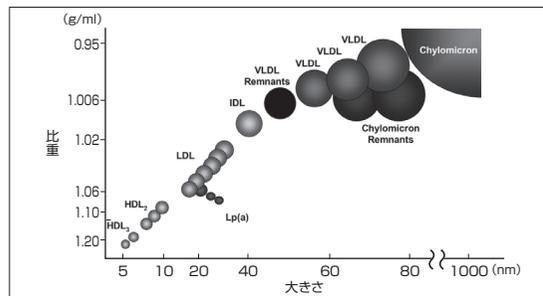
図12 愛媛前向き疫学調査 血清脂質と虚血性心疾患発生率

空腹時、TGの27.9%はLDL(主にLDL1~3)に、17.4%はHDL(主にHDL 3~5)に含まれている。

**Table 2**  
Mean and percent distribution of cholesterol and triglyceride levels of the major lipoprotein classes and 20 subclasses determined by HPLC for 825 healthy participants.

Major class or Subclass	Size (nm)	%	Cholesterol (mmol/L)	%	Triglyceride (mmol/L)
			Mean	SD	Mean
Chylomicrons	>80	0.27	0.015	0.044	2.6
VLDL	30-80	13.7	0.746	0.315	52.1
LDL	16-30	55.6	3.026	0.710	27.9
HDL	8-16	30.4	1.651	0.400	17.4
Total		100	5.437	0.904	100
Chylomicron-1	>90	58.0	0.008	0.029	57.2
Chylomicron-2	75	42.1	0.006	0.015	42.8
All chylomicrons		100			100
VLDL-1	64.5	Large	3.7	0.028	0.038
VLDL-2	53.6	Large	8.6	0.064	0.069
VLDL-3	44.5	Large	27.0	0.201	0.103
VLDL-4	36.8	Medium	30.1	0.225	0.105
VLDL-5	31.3	Small	30.6	0.228	0.099
All VLDL		100			100
LDL-1	28.6	Large	25.0	0.758	0.221
LDL-2	25.5	Medium	42.6	1.290	0.323
LDL-3	23.0	Small	22.6	0.684	0.217
LDL-4	20.7	Very small	7.2	0.217	0.074
LDL-5	18.6	Very small	1.3	0.038	0.026
LDL-6	16.7	Very small	1.3	0.039	0.013
All LDL		100			100
HDL-1	15.0	Very large	1.9	0.032	0.015
HDL-2	13.5	Very large	5.5	0.091	0.061
HDL-3	12.1	Large	27.1	0.447	0.220
HDL-4	10.9	Medium	32.2	0.531	0.127
HDL-5	9.8	Small	21.9	0.362	0.068
HDL-6	8.8	Very small	8.2	0.136	0.030
HDL-7	7.6	Very small	3.2	0.053	0.019
All HDL		100			100

図10 リポ蛋白分画中コレステロールと中性脂肪の基準値



Adapted with permission from Segrest JP et al. Adv Protein Chem. 1994;45:303-369.

図8 コレステロールや中性脂肪を運ぶリポ蛋白

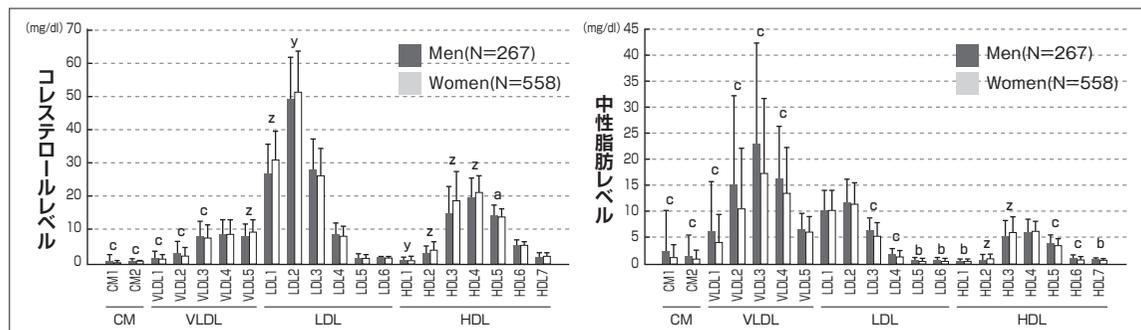


図9 コレステロールと中性脂肪のパターン

40%の女性の中には、善玉が多くて値が高くなっている人と悪玉が多い人が混在しています。それもある、健康診断では善玉か悪玉のどちらかを測っています。最近では、善玉、悪玉、中性脂肪を測って総コレステロールは測らないという健診もあるかもしれません。総コレステロール、善玉、悪玉、中性脂肪の4点セットもあります。やはりターゲットは何かといえ、

### 高中性脂肪血症も危険因子？

実際には「薬を飲むと簡単に下がる」という時代になっています。10年前に発表されたロスバスタチンという薬のデータでは、心臓の血管が詰まるのを44%抑えられるというものでした。44%というのは他の薬では望めないものです。脂質異常症、高LDLコレステロール血症の人が使うとリスクは半分になるのですから、アメリカでは「何もしないで薬を飲めばいい」とい

といわれた一時期がありました。しかし裏を返せば残りの56%は救われていないのです。薬を飲んでいてもイベントは起きています。研究者の目はイベントの数値が下がっているところに行きがちですが、患者さんにとってはどうでしょう。担当医から「44%のリスクは下がる」と言われても、「自分には起こるのか起きないのか」わかりません。リスクは半分になるといつても、2人いればどちらかに可能性があるが、1人しかないければ自分はどうなるのかわからないという話になります。そうすると研究の対象は残りの56%になります。ターゲットをLDLに置くとリスクは半分にできる、それはそれでかなりの功績ですが、ただ、LDL値が高くなってもまずい場合があります。

図13のCさんとDさん、どちらも総コレステロール値は高くありません。LDL値はCさんより健康なDさんの方が高いというケースです。結局何が問題かというLDL値は低いがHDL値も低い、中性脂肪値は2.5倍あ

	Cさん (心疾患患者)	Dさん (健常者)
TC	202	202
HDL-C	42	62
LDL-C	110	120
TG	250	100

図13 ケース2

ります。おそらく善玉が低いのが問題か、中性脂肪が高いのが問題か、そのあたりがLDL値が低いというメリットを消しています。実は中性脂肪値の高い人の血管が詰まりやすいという結果は出ています。中性脂肪は測り方で上下するので、中性脂肪が高いのが問題なのかどうかはコレステロールほどきれいな結果は出ませんが、日本では25年前に結果が出ています。欧米でも中性脂肪値が高いのは問題だと決着がつかしました。というわけで高中性脂肪血症も動脈硬化の原因、危険因子の1つです。

## 脂質異常症の診断と基準

あくまでも動脈硬化症を予防するという意味での診断ということとで話したいと思います。

「脂質異常症」が原因で「動脈硬化」が結果ですから、動脈硬化の進展予防(結果)にならない脂質異常症治療(原因)をしても意味がないので診断基準も動脈硬化の進展予防に置きます。実際、どこから治療対象にするのかという検討が長く行われてきました。臨床検査学の王道は3千人、5千人を検査した数字を並べて上位10%の人は高い、25%の人は高め、と決めるのが簡単に公平な方法です。しかし、動脈硬化の進展予防なら先ほど述べた、総コレステロール値が220mg/dlを

超える40%の女性を高コレステロール血症として治療対象にすべきだという理屈もあります。費用対効果もありますが、診断としては適切かもしれません。

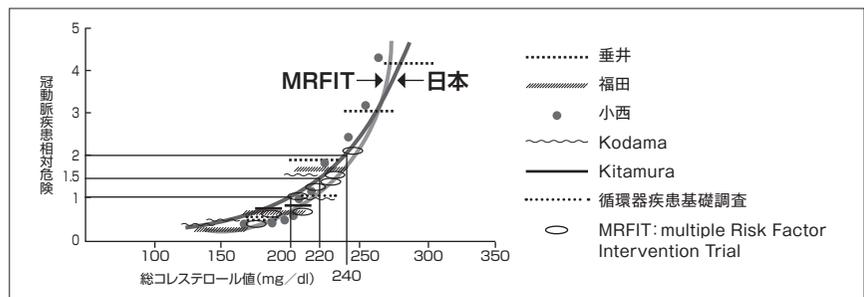
図14は総コレステロール値と冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症)の

直しましょう」という基準を置いているのです。

2012年のガイドラインから加わったnonHDLコレステロール値は総コレステロール値から善玉(HDL)だけを引いたものです。なぜ、これが必要になったかといえば、中性脂肪が400mg/dlを超えてしまうと検査結果の誤差が大きくなるので、比較的影響を受けにくいHDLコレステロールと総コレステロールとの差を使って評価しようということとです。扱いはLDLと同じですが値は30ずつプラスされています。境界型の人はコレステロール以外のリスクがないかを確認してくださいという意味です。

### 中性脂肪とコレステロール

動脈硬化薬にはコレステロールが溜まっています。中性脂肪がいくら高くても動脈硬化薬で突然コレステロールに化けることはありません。どうしてコレステロールが運ばれるような環境になるの



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 動脈硬化25:1-34,1997

図14 総コレステロール値と冠動脈疾患相対危険の関連

LDLコレステロール	140mg/dl 以上	高LDLコレステロール血症
	120~139mg/dl	境界型高LDLコレステロール血症**
HDLコレステロール	40mg/dl 未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド	150mg/dl 以上	高トリグリセライド血症
nonHDLコレステロール	170mg/dl 以上	高nonHDLコレステロール血症
	150~169mg/dl	境界型高nonHDLコレステロール血症**

\*10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし、水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。  
\*\*スクリーニングで境界域高LDLコレステロール血症、境界型高nonHDLコレステロール血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。  
・LDLコレステロールはFriedewald式(TC-HDLコレステロール-TG/5)または直接法で求める。  
・TGが400mg/dl以上や食後採血の場合はnonHDLコレステロール(=TC-HDLコレステロール)かLDLコレステロール直接法を使用する。ただし、スクリーニング時に高TG血症を伴わない場合はLDLコレステロールとの差が+30mg/dlより小さくなる可能性を念頭に置いてリスクを評価する。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

図15 脂質異常症診断基準(空腹時採血\*)

でしょうか。

図16は採血した中性脂肪です。遠心分離で赤血球、白血球を全部除くと黄色い血清が残ります。左下は透き通っていますが右下は濁っています。いわゆるドロドロ血で、たとえ血管が狭くなってもなくても詰まってしまいそうです。しかし、中性脂肪がドロドロにしているわけではありません。中性脂肪が多くなる環境では血液の粘稠度が上がっているためです。

血液中の中性脂肪値が高くなる環境とは、たとえば肥満のせいで、本来使われるはずの中性脂肪がなかなか使われないという、血液の代謝が非常に悪くなっている状態です。需要がないのにどんどん供給されると市場に物があふれます。あふれても、時間が経てば劣化して処理できますが、そのような状態を指します。「材料が多いと化合物は多くなる」は中学の理科で習う法則ですが、血液中に材料がいついあれば化合物、いわゆる変性というわけのわからないものが発生します。反応時間が長くなればなるほど変な物質は

中性脂肪がずっと高い人は総コレステロールもずっと高い状態になります。実は中性脂肪が上がるとコレステロールが増えています。もともと肝臓が出すのはLDLではなくVLDLです。

高中性脂肪血症では中性脂肪を輸送するCMやVLDLといったリポ蛋白が血中に増加し、それらに含まれるコレステロールが増加します。中性脂肪値が550mg/dlを超えるとLDLよりもVLDLに含まれるコレステロールの方が多くなり、LDLコレステロール値以上のコレステロールをVLDLが運んでいます(図20)。

正常なCMやVLDLであれば速やかに代謝され、数時間ですぐなくなつてLDLに換わり、数日が必要なところへ配られます。しかし、高中性脂肪血症では正常な代謝系から外れたCMレムナントやVLDレムナントが増加し、これらのリポ蛋白の代謝が遅延し、血中に長くどまり、滞留したコレステロールエステルは動脈硬化巣に蓄積されます。

増えてくるのです。

コレステロールは量が多ければダイレクトに生活習慣病の指標になるので量的因子になります。LDL値が140mg/dlを超えれば超えるほど心疾患は増えます。中性脂肪が直接動脈硬化巣にコレステロールを運んでいるとは思えないので、高中性脂肪血症を招いている状態が動脈硬化を促進すると考えられます。血清の白濁は中性脂肪値が100を超えたところから濁り始めますが、現実的に問題になるのは150超で、臨床検査で誤差が大きくなり、問題となるのは250とも400ともいわれています。中性脂肪は質的な因子として、空腹時中性脂肪値150mg/dlを超えるほどにリスクを高めます(図17)。

中性脂肪値が高いときの中性脂肪とコレステロールの関係をみてみましょう(図18、19)。中性脂肪値が上昇すると総コレステロール値も上昇しますがLDL値は変わりません。中性脂肪だけがずっと高いというのはなく、

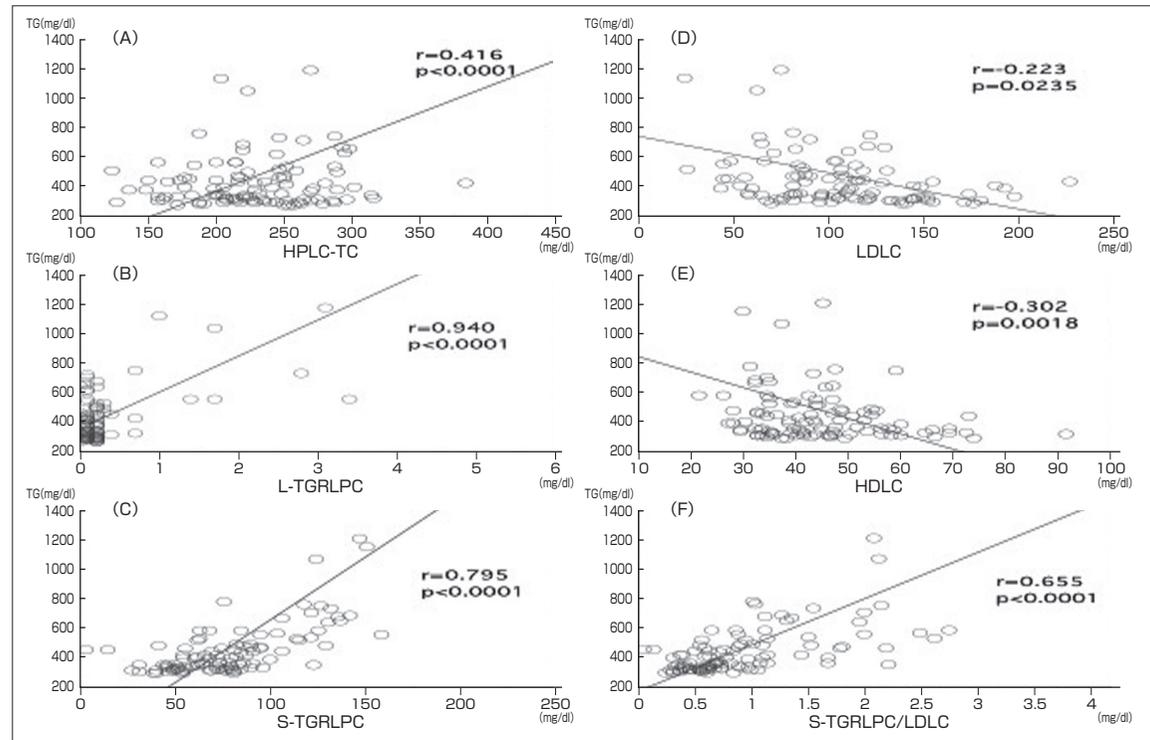
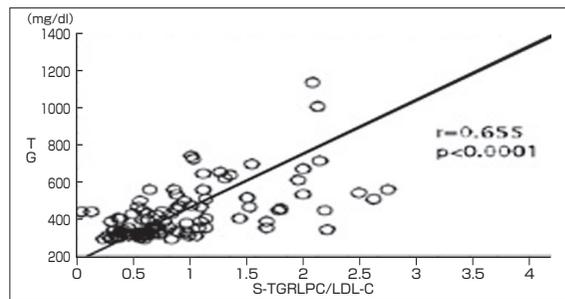


図19 中性脂肪とコレステロールの関係

(A) ~ (E) TGと各リポ蛋白分画中コレステロールの相関 (F) TGとS-TGRLPC/LDL-C比の相関

S-TGRLPC

中性脂肪が多いリポ蛋白(ほとんどはVLDL)に含まれるコレステロール。Sはスモール。



Ai M, et al Horm Metab Res 33,2001

図20 中性脂肪値とVLDL-C/LDL-C比の関係

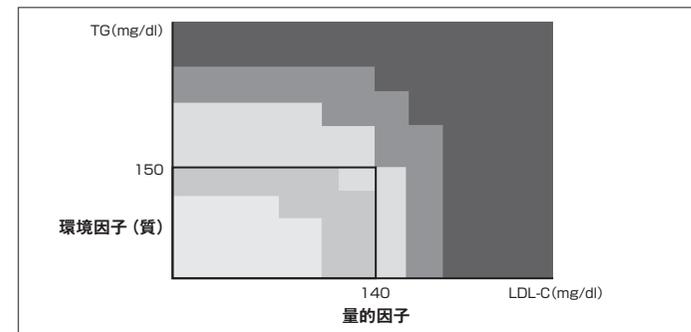


図17 動脈硬化の相対危険率

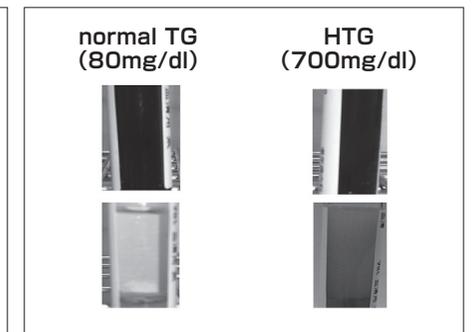


図16 高中性脂肪の血清

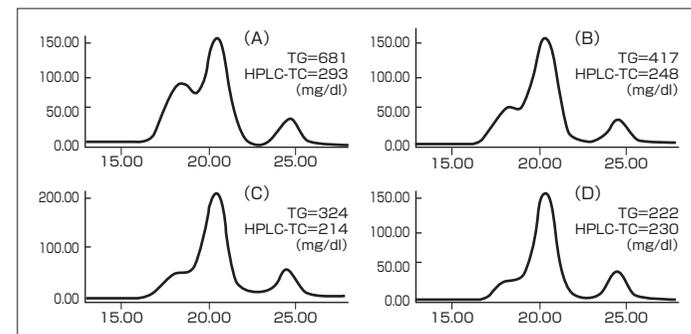


図18 HPLC法によるコレステロールのパターン

HPLC法

高速液体クロマトグラフィー法。多成分が混合した試料を分離カラムを通過させ、分離した各成分を分光光度計などの検出器に導入して各成分の分析をする。

糖尿病予備群の脂質代謝異常

脂質異常症の診断は基本的に空腹時に行います。空腹時は中性脂肪値が最も低い時間帯です。私たちが1日3回の食事、10時と3時におやつを食べているとするなら、起きている時間はずっと食後。1日のうちのほとんどは食後のはず。けれども、採血はいつも空腹時。食後に血液中の脂質はどうなっているのかをみなくていいの、ということ。「食後高脂血症」と名付けて検討しています。LDLコレステロール値は食後上がったりしません。

ブドウ糖の負荷試験という糖尿病の検査があります。糖分だけを摂った状態で血糖値が上がります。脂質がどうなっているかを同時に検査することは、まずありません。健常者はブドウ糖を1本飲むと60分くらいで血糖値は130〜140 mg/dlまで上がり、そのうち下がります。LDLコレステロール値は上がり、大きい

く下がるのは中性脂肪値です。脂質負荷試験でも総コレステロールは動かず、LDLコレステロールも上がり、中性脂肪だけがブドウ糖と脂肪の摂取割合によつて増減します。ブドウ糖だけだと下がり、中性脂肪が入ると一定の割合で上がってきます。中性脂肪だけになるとぐつと上がり、食後の血中脂質の増加は、実は高中性脂肪血症すなわちドロドロ血が起きている状態です。

食後の代謝が遅れる状態の最たるものは糖尿病です。ブドウ糖だけではなく、脂肪の代謝も遅れます。糖尿病の人と健常者の代謝の差を脂質負荷試験でみると、糖尿病の人はもともと空腹時から中性脂肪値が高く、健常者は2時間以上上がり続けます。糖尿病の人がは代謝が悪いので4時間以上上がり続けます。

そして、糖尿病の予備群といわれる境界型の人は糖尿病の人と全く同じ形になります。糖代謝だけをみると境界型ですが脂質代謝は完全に異常です。これは、今日のもう一つのメッセーで、ブドウ

糖負荷試験で境界型だったからと安心はできません。境界型だとわかったら、食後の糖や脂肪の吸収は悪くなくても代謝が遅い状態になっていることを想定して、何らかの治療を始めた方がいいでしょう。やせ形2型糖尿病も脂質代謝は遅れていますが、メタボ型糖尿病の人はさらに代謝が悪いという結果が出ています。食後高脂血症をなんとかしたいところです。

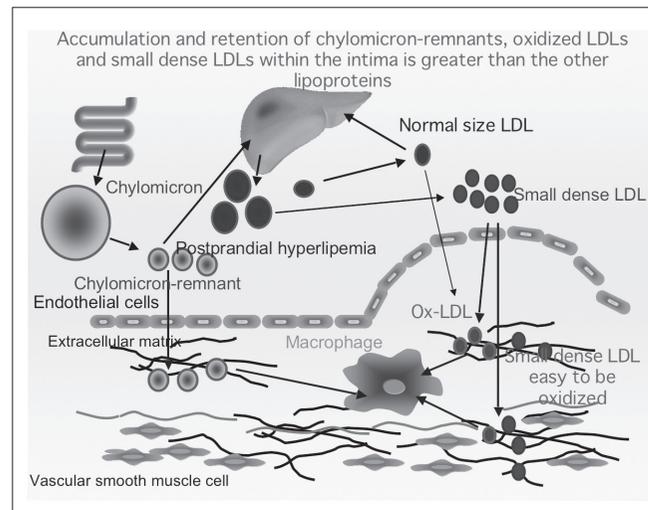


図 22 リポ蛋白の運搬・回収システム

	Large, buoyant LDL	small, dense LDL	
Lipoproteins	VLDL	LDL	sd LDL HDL
Density (g/ml)	<1.006	1.019~1.044	1.044~1.063* 1.063~1.21

\*Density ranges are quoted from the report by Griffin BA#

図 21 sdLDL の定義

# 悪玉の中の超悪玉コレステロール

超悪玉こそが治療のターゲットです。脂質の世界でも悪玉の中核、超悪玉があることがわかっています。LDLの垂分画のうち、比重が重くて粒子のサイズは小さいsd(スモールデンズ)LDLです(図21)。極端に比重が小さくなると善玉のHDLに化けるので別の粒子になります。sdLDLが超悪玉とわかっていて、これまで日常の臨床検査でなかなか測れなかったのは、測定に3〜4日かかり、手間がかかるので手をこまねいていたためです。

sdLDLはコレステロールそのものより乗っている車(リポ蛋白)が悪いわけで、超悪玉とされる理由は以下の4つに集約されます。

- ① 粒子が小さいので変性を受けやすい。要は劣化しやすい。
- ② 半減期は大きい粒子より長い。長く滞在するので変性を受けやすく、劣化したまま居座る。
- ③ 血管壁内に入り可能。ちよよい大きい大きさ(ナノメータの

単位)で血管の壁の中へ入ってしまう。模式図では動脈も静脈も立派な壁に覆われているようにみえますが、生体内に必要なものが入りできるようにスカスカの状態です。普通のLDLは大きすぎて通れませんが、sdLDLはダイレクトに入り込みます。

④ 動脈硬化巣にコレステロールを輸送してしまう。半減期のデータによると、健常者の場合、LDLの平均滞留日数は2.5日ですがsdLDLは4日間。滞留時間が長く、隙間から入って血管の内壁にコレステロールを溜め込みます(図22)。

中性脂肪は悪玉を小型化する

図23は関西労働保健協会が行った2016年のデータです。こういう図はあまり見慣れないかもしれませんが、総コレステロールの中央値は200 mg/dl前後、

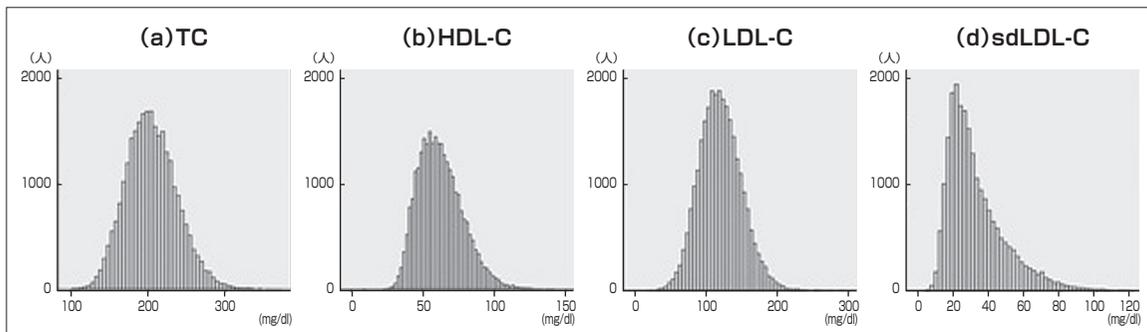


図 23 日本人の脂質値の分布

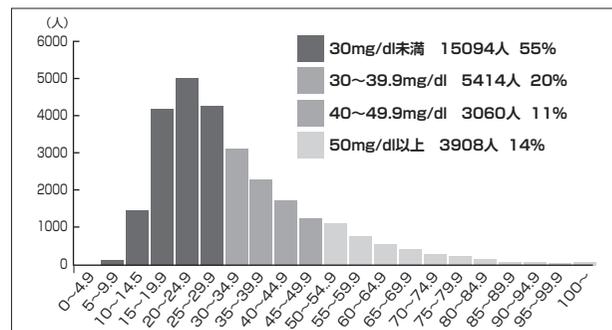


図 24 sdLDL 値の分布図

善玉(男性の方が8〜10くらい低い)も悪玉(若い女性は比較的低い)もきれいな正規分布をしています。日本人の他のデータを見てもだいたい同じです。しかし、sdLDLはどの形とも異なり、ピークが低値側に寄っています。分布図(図24)を模式化すると、中央値が25mg/dl、高い人は80〜100mg/dl以上、50mg/dl以上が14%、30mg/dl未満の人が55%、30〜50mg/dlの真ん中が残りの31%。アメリカ人のグラフも同じで人種差はなく、左側にピークがあつて同じ形になっています。

sdLDLは他の脂質の指標とどう関連するのでしょうか。同じ人に6カ月、血液検査時にsdLDLを査定させてもらったデータ(図25)をみると、1カ月単位で何かイベントがあれば数値が上がったり下がったりします。極端に上下しているのは、どうやら、LDLと中性脂肪、両方の影響を受けているように思えます(図26)。実際に相関図を見ると中性脂肪値が上がるとsdLDL値は上がり、中性脂肪値が高くなる

ことに対するリスクをsdLDLの数値がリスクとしてきれいにしています。もともとsdLDLはLDLの一部ですから、LDLが上がればsdLDLも上がるのは当然です(図27)。

具体的な数字は今後、徐々に決まっていく可能性はありますが、今ある情報から参考値として判定案(図28)を出すと、50mg/dl以上の人がハイリスクなのはほぼ間違いなく、sdLDL値を下げる治療をする方がいいでしょう。実際、背景を調べてみると動脈硬化の他の危険因子をいっぱい持っていたり、すでに治療をしていたりします。ただ、50ギリギリの人は介入しないといけないのに、見落とすかもしれません。それもあつて境界値を置きます。2段階ありますが、30〜40mg/dlは比較的正常に近く、40〜50mg/dlは後々はレッドゾーンにした方がいいのではないかと考えています。40〜50mg/dlで糖尿病があるとか、他の危険因子がある、動脈硬化の既往がある人たちは迷わず下げた方がいいでしょう。

## 治療ターゲットと治療法

動脈硬化症の予防のための脂質異常症治療法の一般論としては全世界の標準があります。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」では、絶対リスクの評価に国立循環器病研究センターが1989年から開始したコホート研究をもとに作成された冠動脈疾患の発症確率を評価する吹田スコアが用いられています。

まず健診や日常診療で脂質異常症をスクリーニングし、フローチャートを参照に分類します。すでに心筋梗塞や狭心症を経験した人たちは、軽い治療ではなく二次予防でしっかり治療するよう、別枠として分けています。

また、いわゆる危険因子としてウエイトの大きいものを持っている人は1つでもあればハイリスクというところで、これも別扱いという考え方です。

食後高脂血症や脂質代謝を考えると、糖尿病の耐糖能異常境

界型の人たちはハイリスクに入れた方がいいかもしれません。また、腎臓病、脳梗塞、脚の血管の動脈硬化症の人はハイリスクとして除外され、そのようなリスクのない人は、包括的リスク(動脈硬化を引き起こす)の管理をしましょうということです。

### 吹田スコアでトライアージ

吹田スコアのリスクチャートは年齢が高くなるとリスクが上がります。女性にはマイナスのハンディがあり、喫煙、血圧、悪玉・善玉の状況で加点、耐糖能異常や早発性冠動脈疾患家族歴を加点して合計点を出します。合計ポイントごとの10年以内の冠動脈疾患の発症率が、低(2%未満)・中・ハイリスクで示されています。ハイリスクでも10%です。これを高いとみるかどうかは人それぞれかもしれませんが、リスクが28%以

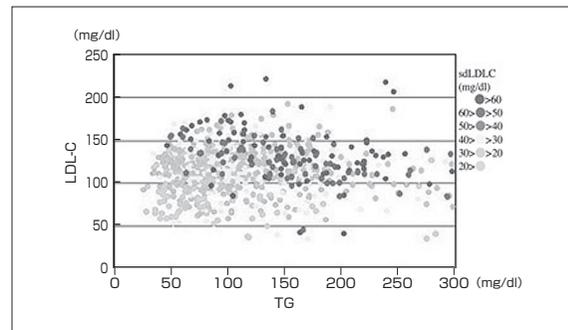


図27 TG、LDL-C、sdLDL-C値の関連

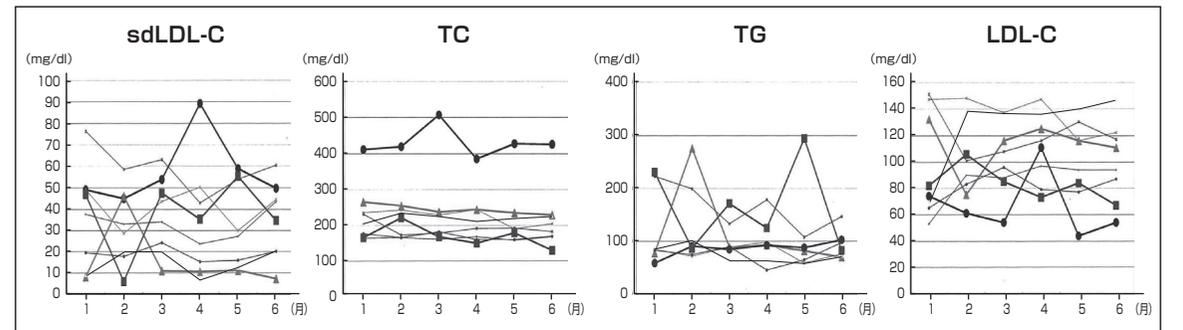


図25 sdLDL値の追跡調査

上にもなるとちゃんと治療し、予防しなければならぬでしょう。図29は管理目標値で、低・中・高リスクの診断基準を出しています。高LDLコレステロール血症の診断基準は140mg/dlですが、管理目標値は低リスクは160まで、中リスクは140を、高リスクは120を切るよう、二次予防の人たちは100未満に目標を置くなど、基準値をより下げた数値を目標にして動脈硬化症を防ごうという考え方です。

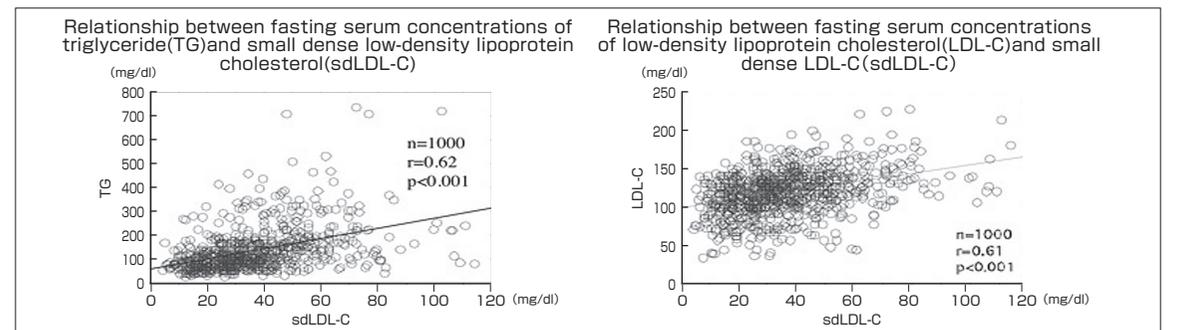


図26 中性脂肪と、LDL-CとsdLDL-Cの関係(空腹時)

sdLDL-C値	判定案	コメント案
30mg/dl未満	正常値	●問題なし(治療中の場合は経過良好)
30~39.9mg/dl	境界値	●生活習慣改善による低下療法を推奨(要保健指導)
40~49.9mg/dl		●脂質以外の動脈硬化危険因子*を確認 ●生活習慣改善とともに、動脈硬化性疾患の既往や糖尿病治療中などハイリスクの場合には薬物治療**を含めた低下療法を推奨
50mg/dl以上	異常値	●動脈硬化性疾患の要精査(受診勧奨) ●薬物治療**を含めた低下療法を推奨

\*脂質以外の主な動脈硬化危険因子:糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、家族歴、男性  
\*\*薬物療法:第1選択としてはHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)を推奨

図28 sdLDL-C値の推奨判定案

問題なのは家族性高コレステロール血症です。体格も太っていない、病気もなさそうなのに脂質の検査をするとLDLコレステロール値は240〜250mg/dl以上あります。ほとんどの場合、親から受け継いだ体質です。遺伝子導入は世界中で試みられていますが安全ではないので、今のところ薬物療法を行います。薬物でLDL値は70未満に下げられるようになります。

### 禁煙、食事・運動療法と服薬

脂質異常症対策で一番最初にすることは生活習慣の改善(図30)です。

●食生活で私が言いたいことは「まず食事の回数と総量を守ってください」です。多くの患者さんは食事の味に一生懸命こだわります。テレビなどの情報のほとんどは、○○を食べると良いというもので普段の食事に足されてしまう、つまり足し算になります。引き算をしてほしい人ほど足

していきます。足し算は引き算のわりにはなりません。ぜひ、引き算を覚えてほしいものです。

●基本的に日本食が良さそうだが、これはエビデンスとして報告がされています。ただ、日本食もどきも最近も多くあつて、本来は健康的であつたはずの日本食が多様多様にアレンジされていきます。図32はブドウ糖(グルコース)と果糖(フルクトース)を使った飲料水(500mlのペットボトル)によるsdLDL値の上昇度です。甘みが強くなる果糖を使うた甘味料は日本でも欧米でも主流ですが、1日に500mlの清涼飲料水を飲んでるとsdLDLは上がり続けます。

食習慣でLDL値が下がるのかというと、3カ月くらいがばるとsdLDL値は10mg/dlぐらいは下がり、半年間はキープできます(図31)。

●有酸素運動はぜひ行ってほしいのですが、その前に筋肉トレーニングを勧めます。よく、有酸素運動で1時間散歩していると聞きます。燃費の悪い昔の車は東京〜



藍 真澄 先生

平成7年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業  
 平成8年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院第三内科研修医  
 平成12年2月 厚生省(厚生労働省)保険局医療課医療指導監査室(医療指導監査官)  
 平成13年10月 東京医科歯科大学医学部附属病院老年病内科(医員)  
 平成17年5月 同 助手(助教)  
 平成18年4月 Visiting Scientist, Lipid Metabolism Laboratory, Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University (Boston, MA, USA)  
 平成20年7月 東京医科歯科大学生命倫理研究センター特任助教  
 平成23年4月 東京医科歯科大学生命倫理研究センター講師  
 平成25年5月 東京医科歯科大学医学部附属病院保険医療管理部長(現職)  
 平成25年7月 東京医科歯科大学医学部附属病院教授  
 平成25年10月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 保険医療管理学分野教授(現職)  
 平成29年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院臨床研究監視室長(兼任) 現在に至る

学位・専門医  
 医学博士 日本内科学会認定内科専門医(認定総合内科専門医) 日本糖尿病学会認定糖尿病専門医 日本糖尿病学会認定研修指導医 日本動脈硬化化学会認定動脈硬化専門医  
 所属学会  
 日本内科学会 日本糖尿病学会 日本循環器学会 日本動脈硬化化学会 日本老年医学会 日本病院総合診療医学会 日本医療病院管理学会 American Heart Association American Diabetes Association Public Responsibility in Medicine and Research (PRIM&R)

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値			
		LDL-C	nonHDL-C	TG	HDL-C
一次予防 必ず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正と薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

\*家族性高コレステロール血症、急性冠症候群のときに考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態(非心原脳梗塞、末梢動脈疾患(PAD)、慢性腎臓病(CKD)、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙)を合併するときはこれに準ずる。  
 ・一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本ではあるが、低リスクにおいてもLDL-C値が180mg/dl以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと(第5章参照)。  
 ・まず、LDL-Cの管理目標値の達成を目指し、その後nonHDL-Cの管理目標値の達成を目指す。  
 ・これらの値はあくまで到達努力目標値であり、一次予防においてはHDL-C低下率20〜30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となりうる。・高齢者(75歳以上)については第7章を参照。

図29 動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標

時間歩いても残念ながら運動療法にはなりません。心臓の病気がある人は必ず主治医と相談してから。また、症状に不安のある人はきちんと検査を受けてから運動療法をしてください。

いろいろ試してみてもダメだった場合は薬を使います。最終的に薬のチョイスはそれぞれの担当医がされますが、sdLDLもしっかり下げるので、世界基準のスタチンはしっかり使いきましょう(図33)。

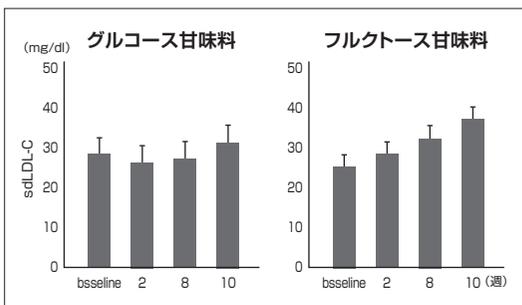


図32 グルコースとフルクトースとsdLDL-C値変動

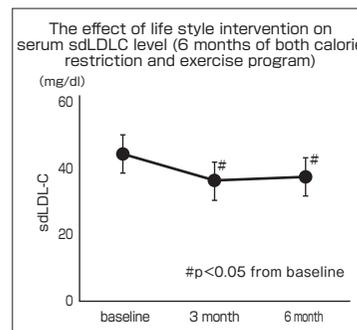


図31 食事療法とsdLDL-C値変動

- 1 禁煙し、受動喫煙を回避する
- 2 過食と身体活動不足に注意し、適正な体重を維持する
- 3 肉の脂身、動物脂、鶏卵、果糖を含む加工食品の大量摂取を控える
- 4 魚、緑黄色野菜を含めた野菜、海藻、大豆製品、未精製穀類の摂取量を増やす
- 5 糖質含有量の少ない果物を適度に摂取する
- 6 アルコールの過剰摂取を控える
- 7 中等度以上の有酸素運動を、毎日合計30分以上を目標に実施する

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

図30 動脈硬化性疾患予防のための生活習慣の改善

絶対リスクの概念  
 リスクの高い人には重点的に治療し、リスクの低い人には過剰な治療にならないように配慮する。

分類	LDL-C	TG	HDL-C	nonHDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓~↓↓↓	↓	↑~↑↑	↓↓~↓↓↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
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
陰イオン交換樹脂	↓↓	↑	↑	↓↓	コレステリミド、コレステラミン
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール
フィブラート系薬剤	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、ペマフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート
n-3系多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール
PCSK9阻害薬	↓↓↓↓	↓~↓↓	↑~↑↑	↓↓↓↓	エボロクマブ、アリロクマブ
MTP阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタピド

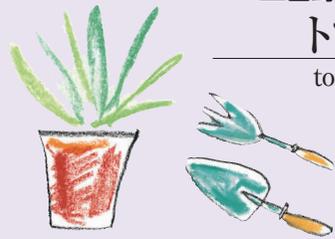
\*ホモFH患者が適応  
 ↓↓↓↓: -50%以上  
 ↓↓↓: -50~30%  
 ↓↓: -20~30%  
 ↓: -10~20%  
 ↑↑↑: 20~30%  
 ↑↑: 10~20%  
 ↑: 10~10%

図33 脂質異常症治療薬の特性

五色野菜の花<sup>25</sup>

トマト

tomato



ナス科ナス属



黄色の花を咲かせた50日後、真っ赤な実を成熟させます。

トマトの健康効果

- 「アルコール+トマトジュース」は血中のアルコールを素早く分解します。
- 紫外線による肌への影響は6~8時間後。夜食や朝食のトマトで昼間浴びた紫外線のダメージを抑えます。
- おなかがすき過ぎて胃が痛いときにはトマトジュース。ビタミンAが粘膜を保護します。
- 酸味がある加工用(赤色系)と甘みがある生食用(桃色系)。リコピンをより吸収できるのは加工品。
- 肝臓の脂肪を燃やして中性脂肪を減らすダイエット効果(マウスの実験)も期待されています。

トマトはアンデス生まれのメキシコ育ち。日本で食用になったのはヨーロッパ・北米経由で明治になってから。フランスでは「愛のリンゴ」、イタリアでは「黄金のリンゴ」、日本では「医者要らず」。

栄養の宝庫で、美肌効果や風邪予防のビタミンC、E、強い抗酸化作用で老化を予防するリコピンやβカロテン、とりすぎると高血圧につながる塩分を排出するカリウムや腸内環境を整える食物繊維なども豊富です。トマトの季節は誰もが料理上手。完熟トマトのおいしさの決め手はグルタミン酸。うまみ成分がこくを深めます。

本丸のコレステロール攻略

問題は、すべての危険因子に該当する人の場合、同時に解決できないので優先順位を付けなければなりません。全くの私見ですが、動脈硬化を絶対条件として患者さんを見ているドクターは、**禁煙**(たばこを吸っている人は何をやっても効果は薄い)と**血圧**と**脂質異常のコントロール**を選ぶでしょう。腎臓を守る、目を守る

図34、35は薬の効果です。ロスバスタチンの効果でリスクが44%下がります。LDLコレステロールも、nonHDLもsdLDLも半分になります。また、LDLの粒子の滞留時間は4日間(脂質異常症)が2日間に、sdLDLは6日間が3日間に抑えられています。標準的に使われる薬を使つてちゃんとコントロールできるのです。治療ターゲットとして動脈硬化症疾患のリスクは1つではありませんが、1つでも減らそうということです。

問題は、すべての危険因子に該当する人の場合、同時に解決できないので優先順位を付けなければなりません。全くの私見ですが、動脈硬化を絶対条件として患者さんを見ているドクターは、禁煙(たばこを吸っている人は何をやっても効果は薄い)と血圧と脂質異常のコントロールを選ぶでしょう。腎臓を守る、目を守る

という観点からも血圧は1日でも早く下げるのがベスト。メタボと糖尿病対策は効果が出てくるのに時間がかかるからです。次に脂質異常症の中で何をコントロールするか。一番のターゲットはおそらく超悪玉ですが、少なくともLDL、HDLの日常的に見えるものもしっかり対処するのが先決です。

環境因子の中性脂肪値が高いのが問題なのは明らかですが、まずは本丸を攻めたいところです。外堀を埋めてからという処方もありますが、本丸を攻略できるのがわかってきます。コレステロールを下げる薬でどんな人でも数値を30mg/dlまで下げられます。

中性脂肪値を下げる薬については、世の中が期待している薬の承認をずっと待っている状態です。それまでは懸命に下げたいと思っても限界があります。400mg/dlの人を2000までは下げられても150までは下げられません。しかも、コレステロールが本丸で中性脂肪は外堀です。攻略できない外堀を埋める

必要はないというのが、現時点での優先順位です。

また、HDLは善玉なので上げたいいいじゃないかと、皆思います。いろんな臨床試験が行われています。HDLは運動すれば上がります。酒を多量に飲んでも上がります。薬ではどうかといえば、実は死亡率が増えました。実際に使えない善玉が増えたのです。そういう意味で効果はまだ不明です。

さて、動脈硬化の原因となる脂質異常症は代謝遅延によるものだという事は、だいたいおわかりいただけたと思います。代謝遅延を改善する治療が動脈硬化予防に有効であることが、これまでの大規模臨床試験で示されているので、LDLコレステロール(量的指標)や中性脂肪(質的指標)をターゲットとした脂質低下療法が望まれます。それが結果的にsdLDL値を下げられるマーカーになります。コレステロールを下げなくてよいという記事が未だに出ますが、もういい加減に止めてほしいと思っています。

必要はないというのが、現時点での優先順位です。

また、HDLは善玉なので上げたいいいじゃないかと、皆思います。いろんな臨床試験が行われています。HDLは運動すれば上がります。酒を多量に飲んでも上がります。薬ではどうかといえば、実は死亡率が増えました。実際に使えない善玉が増えたのです。そういう意味で効果はまだ不明です。

さて、動脈硬化の原因となる脂質異常症は代謝遅延によるものだという事は、だいたいおわかりいただけたと思います。代謝遅延を改善する治療が動脈硬化予防に有効であることが、これまでの大規模臨床試験で示されているので、LDLコレステロール(量的指標)や中性脂肪(質的指標)をターゲットとした脂質低下療法が望まれます。それが結果的にsdLDL値を下げられるマーカーになります。コレステロールを下げなくてよいという記事が未だに出ますが、もういい加減に止めてほしいと思っています。

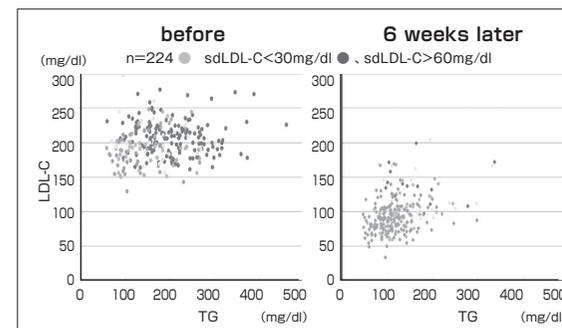


図35 中性脂肪、LDL-C、sdLDL-C スタチン服用前と6週間服用後の結果

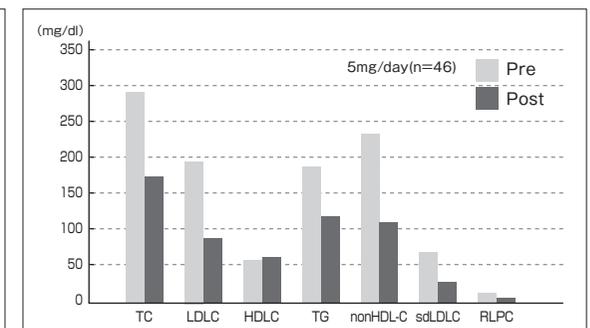


図34 6週間ロスバスタチン服薬の結果