

4 高脂血症

三井田 孝

新潟大学医歯学総合病院検査部

Hyperlipidemia

Takashi MIIDA

Central Clinical Laboratory,
Niigata University Medical and Dental Hospital

Abstract

Hypercholesterolemia is one of the most important risk factors for coronary artery disease (CAD). The preventive effect of statin therapy on CAD has been established by numerous randomized trials. Recent studies suggest that hypercholesterolemic patients are predisposed to ischemic stroke and Alzheimer's dementia. Some clinical studies are under way to examine whether statin therapy is beneficial to those with pre-existing ischemic stroke or Alzheimer's disease.

Key words: hyperlipidemia, ischemic heart disease, ischemic stroke, Alzheimer's disease, statin

はじめに

「生活習慣病」とは、生活習慣（ライフスタイル）がその発症に大きく関わる病気の総称である。これらは従来「成人病」と呼ばれていた疾患群である。成人病は疾病を早期に発見し早期に治療しようという観点から作られた言葉であるのに対し、生活習慣病はライフスタイルを変えることで疾病の発症や進行を予防しようという観点から作られた言葉である。生活習慣病という名称は、1996年12月に厚生大臣の諮問機関である公衆衛生審議会成人病難病対策部会から提唱された¹⁾。高脂血症は生活習慣病の代表的な疾患であり、長期にわたると様々な臓器障害を惹起する。高脂血症治療薬の臓器障害予防効果は、数多くの前向き

介入試験により証明されている²⁾⁻⁴⁾。本稿では、高脂血症のなかでも、特に高コレステロール血症が引き起こす臓器障害と薬物療法の効果に的を絞って概説する。

生活習慣の変化と高コレステロール血症の増加

第二次世界大戦後、わが国の生活習慣で最も大きく変化したものは食事である。総エネルギー摂取量は、1955年（昭和35年: 2,104 kcal）、1975年（昭和50年: 2,226 kcal）、2000年（平成12年: 1,948 kcal）とあまり大きな変化がなく、2000年にはかえって減少した。しかしその内訳を見ると、総エネルギー摂取量に対して脂肪によるエネルギー摂取量が占める割合（脂肪エネルギー比率）は

Reprint requests to: Takashi MIIDA
Central Clinical Laboratory
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市旭町通り1-754
新潟大学医歯学総合病院検査部 三井田 孝

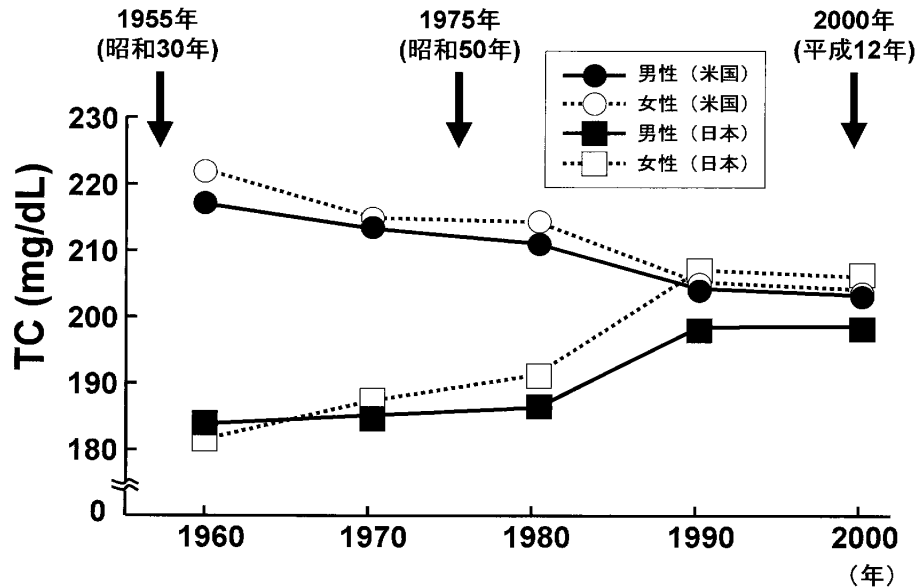


図1 日米の平均総コレステロール値の変化

米国国民健康栄養調査 (NHANES) および第3次/第4次厚生省循環器疾患基礎調査 (1980/1990), 第5次厚生労働省循環器疾患基礎調査 (2000) より作図

8.7%, 22.3%, 26.3%と約3倍に増加した。成人の望ましい値は20~25%とされており,すでに我が国ではこの上限を超えている。2000年のデータを年代別に分けて検討すると,20~49歳でこの値を上回っている。

一方,日本人の血清総コレステロール (TC) レベルは,上述のような食事内容の変化に伴い男女とも明らかに増加した。逆に米国では,国をあげてキャンペーンを行った結果,TCレベルは有意に低下した (図1)。1990年には,日米の血清TCレベルの差はほとんど消失した。2,000年のTCレベルは,日米とも1990年とほぼ同じ値となっている。第5次厚生労働省循環器疾患基礎調査 (2000年) では,日本人男性の約4人に1人,女性の約3人に1人が高コレステロール血症 (TC \geq 220mg/dL) と診断されている。特に50歳以降の女性のおよそ4割は,高コレステロール血症である⁵⁾。

高脂血症と臓器障害

高コレステロール血症は,長期にわたると動脈硬化を進展させて臓器障害を引き起こす。たとえばTCが200mg/dLの虚血性心疾患の発症リスクを1とすると,220mg/dLで1.5倍,240mg/dLでは2倍のリスクとなる。このようなTC値と虚血性心疾患発症の相対危険度の関係は,日米の疫学調査の結果がほぼ一致する⁶⁾。

最近,虚血性脳梗塞およびアルツハイマー型痴呆と高コレステロール血症の関連が注目されている⁴⁾。中国と日本で行われた11のコホート研究のメタアナリシスでは,弱いながらもTCと非出血性脳卒中発症率の間に有意な正の相関が示された。また,アルツハイマー型痴呆の発症に,欧米型の食事や高コレステロール血症が関連していることが示唆されている。アルツハイマー型痴呆では,病理学的に老人斑が最初に出現する。老人斑は主としてアミロイド β より構成される。アミロイド β は,細胞膜に存在する前駆体蛋白 (Amyloid Precursor Protein : APP) から2種類の蛋白分解

表 1 スタチンを用いた主要な介入試験における虚血性心疾患および脳血管障害抑制効果

試験名	投与薬剤	観察期間	治療前 LDL-C (mg/dL)	虚血性心疾患	脳血管障害
一次予防試験					
WOS-COPS	Pravastatin	4.9 年	192	-31%	-11%
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatin	5.2 年	150	-37%	記載なし
ASCOT-LLA	Atorvastatin	3.3 年(中央値)	131	-36%	-27%
CARDS	Atorvastatin	3.9 年(中央値)	118	-36%(ACS)	-48%
二次予防試験					
4S	Simvastatin	5.4 年	188	-34%	-30%
CARE	Pravastatin	5 年	139	-24%	-31%
LIPID	Pravastatin	6.1 年	150	-24%	-19%
一次+二次予防試験					
PROSPER	Pravastatin	3.2 年	147	-19%	-25%(TIA)
HPS	Simvastatin	5 年	131	-27%	-25%

ACS：急性冠症候群、TIA：一過性脳虚血性発作

酵素 (β -および γ -secretase) によって切り出される。この過程は、細胞膜のコレステロールに富む部位 (lipid raft) で主として行われる。一方、細胞膜のコレステロールに乏しい部位では、 α -secretase により APP のアミロイド β ドメインが途中で切断される。このように、実験的研究ではアルツハイマー型痴呆に対するコレステロール代謝の関与を支持する報告が多い。

高脂血症治療薬の治療効果

高コレステロール血症により引き起こされる臓器障害は、スタチン (HMG CoA 還元酵素阻害剤) によって有意に抑制される。虚血性心疾患に対するスタチンの抑制効果は、虚血性心疾患を合併しない一次予防群 (WOS-COPS)、すでに合併している二次予防群 (4S, CARE, LIPID)、急性の冠症候群 (MIRACLE：Atorvastatin を服用)、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 適応者 (LIPS: Fluvastatin を服用)、高齢者 (PROSPER)、TC が正常から軽度上昇していて危険因子を重複して持つ高血圧患者 (ASCOT-LLA)、糖尿病 (CARDS)、LDL-C が平均平均的レベルな低 HDL-C 血症 (AFCAPS/TexCAPS) など、様々なカテゴリーの患者群で証明されている (表 1)。平均すると、スタチンの虚血性心疾患抑制率は、いずれの集団でも 20 ~

40 %弱である。その他に、日本人を対象とした KLIS (Pravastatin を服用)、PATE (Pravastatin を服用)、J-LIT (Simvastatin を服用) などの介入試験があり、日本人においてもスタチンが心血管系イベントを抑制することが示されている²⁾。まもなく、Pravastatin を用いた一次予防試験の Mega study の結果が発表される予定である。

さて、これまでのスタチンの介入試験は、虚血性心疾患の抑制を一次評価項目に設定したものがほとんどであった。現在、脳血管障害の抑制やアルツハイマー型痴呆の認知障害の進展抑制を一次評価項目に設定したスタチンを用いた介入試験が進行中である⁴⁾。スタチンが、心臓だけでなく脳血管系の臓器障害も抑制できるのか、世界の注目が集まっている。

ま と め

我が国の高コレステロール血症の現状と、スタチンによる臓器障害抑制効果について概説した。なお、中性脂肪を低下させるフィブラート系薬剤においても、複数の介入試験が行われ、その有効性が証明されている。この点については、参考文献³⁾を参照願いたい。

文 献

- 1) 公衆衛生審議会：「生活習慣病」という概念の導入について。生活習慣に着目した疾病対策の基本的方向性について（意見具申）。厚生省疾患対策課，東京，pp7-9，1996.
- 2) 平山 哲，三井田 孝：高コレステロール血症の処方読み方・とらえ方。Rp. レシピ 2: 211-223, 2003.
- 3) 中村裕一，三井田 孝：高トリグリセライド血症の処方読み方・とらえ方。Rp. レシピ 2: 238-247, 2003.
- 4) Miida T, Hirayama S and Nakamura Y: Cholesterol-independent effects of statins and new therapeutic targets: Ischemic stroke and dementia. J Atheroscler Thromb 11: 253-264, 2004.
- 5) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：第5次循環器疾患基礎調査結果の概要。厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo.html>)
- 6) 日本動脈硬化学会：高脂血症診療ガイドライン I. 成人高脂血症の診断基準，治療適用基準，治療目標値。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.

司会（相澤） 三井田先生ありがとうございました。質問のある方どうぞ。

野本 コレステロールの値のことなのですが，220ってというのが一般的だと思うのですが，ほかの病気考えたときにもう少し高くてもいいんじゃないかという考えが日本にはあると思うのですが，コレステロールそのものは細胞膜の強化につながるのだから癌の発症なんかを考えたときにもう少し高めにセッティングしてもいいんじゃないかという考えもあると思うのですが，いかがなのでしょう？

三井田 まず虚血性心疾患に限って言えば，コレステロールが低いほど発症率が低く，高くなればなるほど発症率も上昇します。癌の発症についてはコレステロールの高い人は大腸がんになりやすいと考えられています。培養細胞系では，培養のコレステロールレベルは80とか90ぐらいで充分で，ひとの血清レベルは非常に高いのです。ひとの胎児やネズミなどでも大体総コレステロ

ールで60から80ぐらいしかありません。コレステロール低下療法でそれ以下になれば問題かもしれませんが，それ以上であれば下げすぎとは言えないと思います。スタチンによるコレステロール低下療法で，癌の発症がふえたという明確な証拠はありません。遺伝的にLDLが非常に低くなるような家系がありますが，その人たちにおいても特別癌が多いという報告もありません。

野本 私たち結構高脂血症の患者さんを診ることがございますので，スタチン使って肝障害がきていてですね，スタチンによる肝障害はけっこう強いんですよ。強い黄疸を伴ったときに自己免疫肝炎のようなものを呈した症例も自分で二例経験しております。だから使いたくてもなかなか怖くて使えなかったり，使ってそういうことが起こった患者さんは使わずに他で様子を見ていてる感じになってしまっているのでも，まあスタチン系はいいのしょうけれども，怖さもちょっとあるのでそういう点からすると尻込みしてしまうところも少しあって，そうするとわざわざ220まで下げなくてもいいんじゃないか，240ぐらいあっても我慢じゃないかと思ってみていることも実はあるので，質問してみましたけど，どうもすみませんでした。

司会（相澤） 他にございませんか？

司会（青柳） metabolic syndrome の概念のところによく中性脂肪が出てくるのですが，LDLは入ってないですよね？ HDLも入ってますけど，なんであれはLDLがはいってないのですか？

三井田 metabolic syndrome では，アディポサイトカインが出て，それによりインスリン抵抗性や高脂血症や炎症を起こすという概念です。肝臓ではVLDLの合成が高まって高TG血症をひきおこしますが，必ずしも高LDL血症にはなりません。

司会（相澤） 野本先生からは下げなくてもいいんじゃないんだろうか，あるいは肝障害の危険性があるからスタチンを使うのは怖いという意見が出ましたが，スタチンはコレステロールレベルに関係なく脳血管性障害や，心梗塞に有用と報告しています。そうしますと220どころか180mg/dlでも飲んでる人のほうがいい結果が出てきますよね。それは保険診療上どうするかは難しいところですね。

三井田 野本先生がみていらっしゃるの，肝障害のもともとある人たちではないのでしょうか。水溶性以外のスタチンは，肝臓で代謝されるため，その影響じゃないかと思えます。

野本 肝障害ない方なんです。他の先生でもこのスタ

チンで肝障害で苦労なさってる先生がいて、多分他の先生でも同じようなことを経験なさってる先生がたくさんいらっしゃると思うんですけど、結構強いのがくるんですよ、びっくりしてしまうようなこともありますね。黄疸が出てきて、ときに抗核抗体が出てきてですね自己免疫性肝炎じゃないかと、でもやめれば治ってくるという、ちょっとそういう点もあって、先生仰るようにですね、脳血管障害や心臓の虚血性疾患が減ってきたということでヒトは長生きできるという点では私もそう思っていますので良いと思うのですが、ただ怖さも実はあるという点を言おうと思ひまして。

司会（相澤） その通りですね。健康食的な発想になってしまいますね。そういった時なおさら筋融解症や肝障害など、副作用はどういう人に出るか予測ができることが望ましいと思います。他にございませんでしょうか？

渡辺 スタチンは最近色んな作用が見つかっているのですが、アルツハイマーにはコレステロールが特に下がらなくても効くんですよ？

三井田 細胞培養を用いて、スタチンが Rho kinase を抑制してくという論文は出ています。培地の中のコレステロール濃度もアミロイドβの前駆体である APP のプロセッシングに影響しているみたいです。ただスタチンを投与したときに、髄液中や細胞の周りのコレステ

ロール濃度が減るためにスタチンが APP からアミロイドβの産生を減らしているのかは本当は良くわかっていないと思います。

渡辺 水溶性と脂溶性で違いがありますか？

三井田 実験では水溶性のプラバスタチンでもアミロイドβの産生を抑えるというデータが出ています。しかしプラバスタチンを用いた PROSPER という高齢者対象の介入試験では、認知能の悪化が抑制されるのか調べたのですが臨床的には有効性がありませんでした。

渡辺 ありがとうございます。

司会（相澤） 松井先生の話でも 220 以上は新潟県に 5 万人以上いる、そして日本全体では 2000 万人になります。150 円のスタチンを 365 日飲みますと日本人全体で一兆を超えますね。それから新潟県でも 1 億 5 千万になります。そういった医療費に対して effect, したがって NNT がどうかということでもいつも問題になります。そこでコレステロール値が低くても飲めば良い、というところを研究者が世の中を納得させてくれるか、また cost-effect といった意味でもぜひとも三井田先生には提言を期待したいと思います。それでは高血圧に関して秋田大学医学部老年科の伊藤教授からお話をいただきます。伊藤先生は糖尿病、それから腎症、それから高血圧とそういった面で非常に活発にご研究されております。