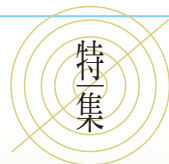


Vascular Street



第5回 FUKUOKA Fibrate Forum (FFF)

「より良い脂質管理を目指して：フィブラート製剤の臨床的意義」

場所：KKR ホテル博多



【司会】 福岡大学医学部 心臓・血管内科学 教授
 【特別講演】 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
 【パネリスト】 福岡大学病院循環器内科 診療教授
 福岡県栄養士会 常任理事
 福岡大学病院循環器内科 講師

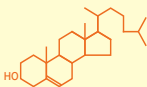
朔 啓二郎 先生
 横山 信治 先生
 三浦 伸一郎 先生
 秀平 キヨミ 先生
 上原 吉就 先生

はじめに

今日の特別講演は、横山信治先生にお願いした。先生は、1972年に東京大学医学部を卒業され、シカゴにご留学、国立循環器病センターを経て、カナダアルバータ大学の内科、脂質リポ蛋白部門の教授、その後1995年に名古屋市立大学の生化学の教授として戻ってこられた。名古屋市立大学の医学部長、副学長等々を歴任され、多くの学会の理事をされている。先生の脂質代謝、特に HDL に関するお仕事は世界ナンバーワンである。

横山 今日、お話をするフィブラート製剤ですが、実は古いお薬で作用機序がわかってきたのはここ数十年です。フィブラート製剤をどのように臨床で使っていくか、あるいはその臨床的意義がどうなのかについては、必ずしも十分な位置付けがされてません。さて、動脈硬化のリスクとして考えられるのはコレステロールですが、これは非常にやっかいな形をした分子です(図1)。細胞膜に入って様々な役割をします。大変な手間ひまかけて作られて、しかも一旦作られると壊れない。側鎖は壊れますけども、コレステロールの骨格は全く壊れません。また、エネルギー源にもなりません。最後は肝臓で胆汁酸になりますが、コレステロール自身は壊れないまま糞便中に出て、最後バクテリアで壊されます。植物も含めて多細胞生物は、このステロール骨格を、大切に合成して使って、それを環境にそのまま放り出して、最後はバクテリアに破壊依存する。従って、私達は体内に、これを壊すシステムを持っていないので、取りすぎた時がどうにもしようがない。元来、私達の遺伝子は、コレステロールが過剰にあることを想定をしていない、危機管理が出来ていないと言っても過言ではありません。一方、中性脂肪は脂肪酸です。脂肪酸と言うのはそもそも膜の主成分です。これは製造・合成・分解が自由自在で、分解することによってエネルギーがで、あるいはエネルギーの貯蔵にも使われ、コレステロールとは本質的に違う代謝学的な役割を持っています。


高脂血症 コレステロール



細胞膜(隔壁)の機能調節 — 「硬さ」、情報伝達
 ホルモン(性、対ストレス、血圧調節)
 コレステロールは貴重品
 合成に 37 段階を要する
 すべての細胞はコレステロールをつくる
 コレステロールはエネルギー源にならない
 コレステロールは壊さない
 性腺・副腎などでステロイドホルモンに
 殆どは肝臓に持ち帰って胆汁酸に
 胆汁酸のリサイクル再利用

コレステロールが余ったら？
危機管理ができない

中性脂肪(トリグリセリド)



脂肪酸
膜、エネルギー貯蔵

図1

1930年代からコレステロールが高いと動脈硬化になる、ということがぼんやりと知られ、戦後になって精密な統計が沢山出てきました。コレ

ステロールの摂取の多い国では、心臓病、心筋梗塞の死亡率が高い。コレステロールは、血管に影響を与える可変的なパラメーターといえますが、公衆衛生的あるいは医学的なターゲットとして、介入するに足るターゲットであるということも分かってきました。しかし、動脈硬化のリスクはコレステロールだけではない、つまり、心筋梗塞・動脈硬化の発症というのは、男女でも大きな開きがある。それから、実際に血液のコレステロールと言っても、悪玉 (LDL) コレステロールがその本体であることも知られるようになりました。コレステロール以外の危険因子、例えば高血圧や喫煙もあるので、やはり一人一人の患者さんのリスクを評価し対応しなければいけない。

さて、問題の中性脂肪ですが、これはなかなか結論が出ません。なんとなく悪いと分かっていますが、疫学的あるいは公衆衛生的にみても変動幅が大きいですね。個々人の患者さんでの時間軸による変動幅が大きいので、統計学的な処理をしますとせつかくのリスクがばらつきによって消えてしまう。しかし数の多いしっかりした疫学調査が増えるに従って、やはりリスクであることが明らかです。いくつもの疫学調査をメタ解析すると、やはり中性脂肪の上昇と言うのは心臓病のリスクになっています。

一方、HDL に含まれるコレステロールを疫学的に調べると、どんな疫学調査を見ても HDL-C が高いと心臓病のリスクが低い。つまり、LDL が高いのはリスクで、HDL が低いのもリスクで、中性脂肪が高いのもリスクです。名古屋市立大学で私どもが少し前にやった研究ですが、冠動脈疾患で狭窄がある人、ない人を分けると、LDL-C や TC では差がないのですが、HDL-C で有意差が出てきますし、中性脂肪でも有意差が出てきて、低 HDL-C、高 TG とが怪しい。例えば100例ぐらいの患者さんで、冠動脈の狭窄をスコア化して LDL-C に対する依存性、HDL-C に対する依存性をみますと、LDL に対する依存性は、HDL が高い人や低い人ではほとんど消えてしまう。ところが、HDL に対する依存性と言うのは、LDL の値にかかわらずとも強い相関が認められます。つまり、日本人の HDL-C はかなり強い公衆衛生的な危険因子であると考えます。

コレステロールの源は、食事性と肝臓で作られるもので、食事性のコレステロールが全くなくても、つまり完全なベジタリアンであっても生きていきます。京大の北先生たちが以前に永平寺の修行僧たち、完全に精進料理だけを食べている人たちをみますと、トータルコレステロールで120ぐらい、LDL-C が数十 mg/dL です。別に健康被害は何もない。実は LDL と言うのは肝細胞にかなり帰ってくるのですが、食事性のコレステロールが高くなるとこれが増えていないということになります。すると、血液のなかで滞留します。血液の中は酸素が十分あるので、脂肪酸が酸化されたりして、脂質の酸化物ができて、LDL 受容体に認識される大切なアポ B を修飾し、この認識を駄目にする。変性蛋白になりますと、スカベンジャー受容体、いわゆるマクロファージですが処理するようになります。この受容体は LDL 受容体と違って、どんどんコレステロールを溜めてしまう。また、前述のようにコレステロールは壊すことは出来ません。ですから、我々の危機管理システムの状況から言いますと、スカベンジャー受容体、マクロファージは想定外です。本来であれば変性蛋白の処理をするための細胞ですので、いわば可燃物の処理工場に不燃物であるコレステロールを投げ込んで焼却炉を壊してしまう、これが起こっているのが動脈硬化です。かなり良くできた仮説でしょう。胆汁酸を吸着してみると確かに動脈硬化の予防ができたというのは1984年です。今から20数年以上前、初めて世の中に出てきて、LDL を減らせば動脈硬化を治せるんだと、私達は初めて学んだわけです。スタチンが出てきてもっと明確になったのが90年代に入ってからです。日本では心筋梗塞の死亡というのは、人口比で見ると、欧米に比べて3

分の1から4分の1と、そんなに多くありません。従って、日本人で LDL の治療をしても仕方がないという議論は長くからありましたが、これに対して「そうでは無い、日本でも効果があるんだ」とのエビデンスが、メガスタディですね。

では、トリグリセリドが上昇したらなぜ動脈硬化になるか、先ほどの LDL の仮説のように、直接的ではない。まず、食事性のリポ蛋白質が増えても直接のリスクにはならないだろう、というのが一致した意見です。ただ、これが非常に増えるとメカニズムは分かりませんが、急性膵炎を起こします。これが代謝された中間代謝物、あるいは肝臓で作られた中性脂肪の多いリポ蛋白質、これは少しはリスクになるかもしれない。これらがさらに代謝されて、中間的な代謝物として血液に溜まっていく、つまり LDL より大きく中性脂肪をたくさん含んでいるけども、コレステロールもたくさん含んでいるという粒子、これが心臓病のリスクの本体であるという考えもあります。もう一つの考えは、実はトリグリセリドが多い状況、あるいはトリグリセリドを含んだリポ蛋白質が多い状況が二次的に起こしてくる現象で、HDL-C が下がり、そして LDL が小型化する。TG が高くなると HDL-C が下がる。その理由ですが、血液の中には CETP というトリグリセリドとコレステロールに脂肪酸がくっついた貯蔵型のコレステロールがあるわけですが、それをリポ蛋白質の相手を問わずランダムな方向でどんどん入れ替えてしまう、そういう蛋白質があります。これがあると、HDL 側のコレステロールエステルをどんどん押し出して TG が HDL に入ってしまう。TG と言うのは、どこにあっても血中で代謝されて分解されますから、結果として HDL のコレステロールが無くなって小さい HDL ができる。

そこでフィブラートが登場します。それは、核内受容体と呼ばれている細胞の中の特殊な装置が働いて、脂肪酸が増えるということを感じますと、この核内受容体のシステムが働いて、脂肪酸の代謝にかかわるいろいろな遺伝子を動かします。遺伝子の発現が増えていく、基本的には脂肪酸をさらに使う方向に遺伝子が制御される。このシステムは PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) ですが、これはいろいろなサブタイプがありまして、糖代謝、エネルギー代謝全体に関わる遺伝子の制御システムです。大きく分けて α ・ β ・ γ があります (図2)。それぞれがかなりオーバーラップしながら脂肪酸の代謝、あるいはエネルギー代謝全般にかかわってその遺伝子を扱っている。ですから、糖尿病に対するお薬として PPAR γ に対する刺激剤も開発されていますし、この α を何とかするというで脂肪酸を減少させる方向に動かすことが可能です。

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs)

	分布	リガンド	機能
α	主に肝臓、腎臓、心臓、小腸、マクロファージ	遊離脂肪酸、	遊離脂肪酸の β 酸化亢進 VLDL産生低下 TG量の低下 apoAIの増加 HDL-Cの増加 マクロファージ泡沫化抑制 抗炎症作用
β/δ	普遍的に発現	遊離脂肪酸	骨格筋、脂肪組織における脂肪酸代謝亢進 エネルギー消費亢進 抗炎症作用
γ	主に脂肪細胞、マクロファージ	遊離脂肪酸	脂肪細胞分化、 小型脂肪細胞増殖 Adiponectin分泌促進 インスリン感受性亢進 抗炎症作用

図2

イギリスで開発された古いクロフィブラートは、なぜ効くのか私達は知らずに使っていました。それは、1990年代に入って、フィブラートがPPAR アゴニストだとやっと分かりました。結果オーライですが、遺伝子を制御する薬剤だったわけです。その代表がこの fenofibrate、これは脂肪酸が来たとき細胞が勘違いをして、遺伝子を動かして、脂肪酸を代謝する方向に動くので、全体としては中性脂肪が下がります。当然TGを下げることによってHDLを上げることができる、これが、フィブラートがHDL-Cをあげることができるメカニズムと考えられます。

さて、HDL代謝ですが、先ほどのLDLに比べて非常に複雑です。肝臓にコレステロールを持ってくるには、まず末梢の細胞からコレステロールが出ていく必要があります。最近、HDL粒子が末梢細胞で作られることも分かりました。それが、様々な反応を経て肝臓へコレステロールを運ぶわけです。特にヒトでは CETP によって、脂質を転送する機序が働きます。HDLを増やすに、トリグリセリドと下げてやるとHDL-Cが増えます。それから、HDLの異化系、例えば CETP を阻害するという薬が開発され、HDL-Cが上がります。つまり、流れの下流をせき止める。これが良いか悪いかわかりません。このシステムの中でフィブラートの作用ですが、まずTGを下げてコレステロールを止まらせる、ということが明らかになりました。もう一つ大事な役割ですが、実際にHDLを作る方の遺伝子を制御して増やしている役割も分かってきました。私達が、5、6年前にやったデータですが、ABCA1というHDLを作る遺伝子及び、これのアップレギュレーション、転写の促進が見られるということが分かりました。PPARには、様々なアゴニスト、 α や γ 、 δ などに特異性、非特異性に作用するものや、 α だけに作用するフィブラートがあります。そのなかで fenofibrate は、比較的、特異的に α に作用しますが、それがHDL産生を高める、あるいはABCA1というHDL産生をつかさどる遺伝子を増やすことが分かってきました。

では、フィブラートを使って動脈硬化の予防ができるかどうかです。fenofibrate、bezafibrate、いろいろなフィブラートを使って世界各国で90年代にやられている研究ですが、TGが200mg/dLを超えている例の二次予防が可能だというデータ(BIP study)や、LDLが必ずしも変化しなくても、トリグリセリドが下がってHDLが増えたとよかったVA-HITのデータもあります。数年前に行われたFIELD試験ですが、2型糖尿病患者を対象とした大規模試験、これは一次予防です。ただ、この時はスタチンによる予防効果が確立されていたから、スタチンによって減らせるリスクを持っている人をそのまま放置するということは、倫理委員会が認めません。ですから、LDLが高い人はスタチンを使ってよろしい。そして、フェノフィブラートを追加するので、フェノフィブラートには不利な実験です。結果を出すにはかなり厳しいプロトコルになってしまいました。プラセボ群ではなんとスタチンのオーバーラップが32%、フィブラート群では16%、この差に打ち勝つだけのデータが出るかが問題になったわけです。結果としては、冠動脈イベントを25%低下させました。面白いことに、フィブラート群で糖尿病網膜症に対する予防効果があること(図3)。最近のACCORDアイという解析でもフェノフィブラートは同様な結果でした。

ACCORD-Lipid Studyですが、糖尿病でハイリスクな患者群(すでに心疾患の既往があるか、糖尿病の他に2つのリスクを有している)に、スタチンとフィブラートとの併用が有意義であるか否かをみた初めての臨床研究で昨年報告されました(図4)。糖尿病のファーストラインドラッグはスタチンですが、フィブラートを併用することも日常診療でよく行うことです。5518例の糖尿病でシンバスタチンをすでに服薬中の患者に、フェノフィブラートもしくはプラセボを投与しています。スタチンとフィブラートの併用が安全である事は、FIELD Studyからも証明されていますが、本研究において5年間追跡の一次エンドポイント(心血

管死、心発作、ストロークなど)には、何ら影響がなかった。男性では併用が良いが女性では良くないと交互作用がでた(p=0.01)。しかしエントリー時に中性脂肪の(3分位の上)から1/3(≥ 204 mg/dL)でHDL-C(3分位の)が下から1/3(< 34 mg/dL)の群においては併用のベネフィットが他の群に比較してありました(図5)。高TGで低HDL、この病態は何かというと、ご存知のようにメタボリックシンドロームで見られる病態です。

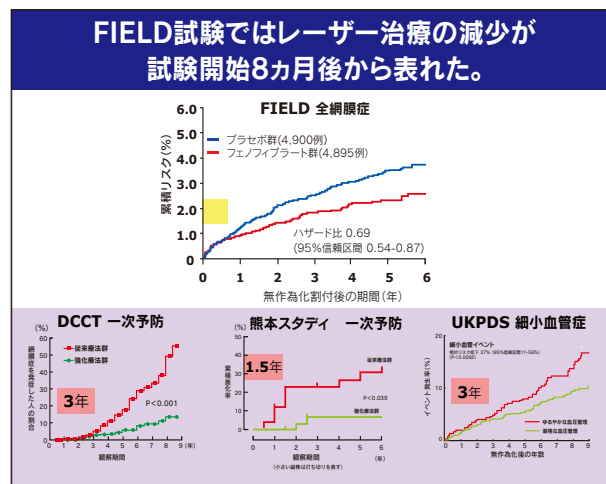


図3

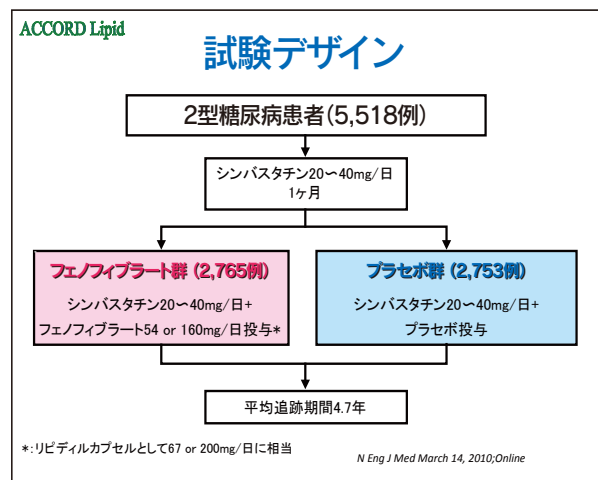


図4

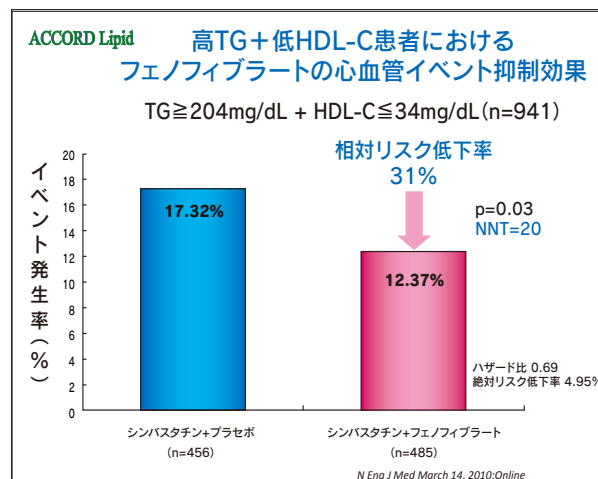


図5



肥満病といいますが、エネルギー代謝に対する研究からこの脂肪細胞に対する研究がこの10年ぐら進んできて、いわゆる腹腔内脂肪細胞への脂肪の蓄積が悪い。これと疫学的な相関が認められ始めた。多分、解剖学的な理由が大きいのではないかとされています。つまり、腹腔の血管層が非常に近いところがあるので、脂肪細胞の蓄積の効果が皮下よりは直接出やすいとの考えが有力です。それで、腹腔内脂肪細胞由来の因子による健康障害が、ここに帰結するようになってきました。ただ、基本はエネルギーの過剰摂取による肥満によって、危険因子の重積が起こってくる。だから、エネルギーの過剰摂取をやめて肥満を改善しようということです。その時の脂質異常は、LDLではなく、HDLが下がって中性脂肪が増えている。これに対して、薬剤として使えるのがPPAR系、とりわけ α のアゴニストによって脂肪酸の燃焼を助けてやるということで、その結果として、TGを下げることによってHDL-Cも増す、また、HDL産生の遺伝子であるABCA1を直接転写活性を上げる作用があります。これは、核内受容体をいじっていますから良い方向に起こっているだろうと考えられます。これが、フィブラートの基本的な位置付けだと考えてよいと思います。

現在、フィブラートとスタチンの世界中での売上げは10対1以上の開きです。ただ、私自身が脂質のプロとして患者さんを診てきました。カナダでリビッドクリニックをアルバート大学につくって、600人近い患者さんを診てきましたけども、2対1ぐらいの割合でフィブラートを使ってきました。日本に戻ってきても、スタチンとフィブラートの比率は大体2対1ぐらいの比率で続いています。

さて、これからの臨床アプローチですが、これは、私の考えだと思っていただいて良いのですが、測定は総コレステロールとHDLコレステロールとトリグリセリドを測ってください。リスク評価はとても単純で、TC-HDL-C、つまりnonHDL-Cがベースです。それで高TG血症がない場合には、選択はスタチンがありますし、高TG血症がある場合にはフィブラートになります(図6)。ということは、トリグリセリドというのはリスク評価には使わなくて、疫学的に考えなくてもよくなります。こういうガイドラインにすれば、LDLはどうやって測るのですかとか、リスクのいろいろな問題点はすべて解消できてしまいます。単純な方法で分かりやすい、と私は思っています。

これは、ガイドラインで検討すべき課題ですけども、少なくとも高TG血症がある場合には、こういう方法が良いだろうというコンセンサスがしだいに出来つつあります。したがって、フィブラート治療の一つの選択肢として患者さんを選び分けていく時には、こういうふうを選び分けていくと非常に分かり易い選択が出来ると思います(図6)。

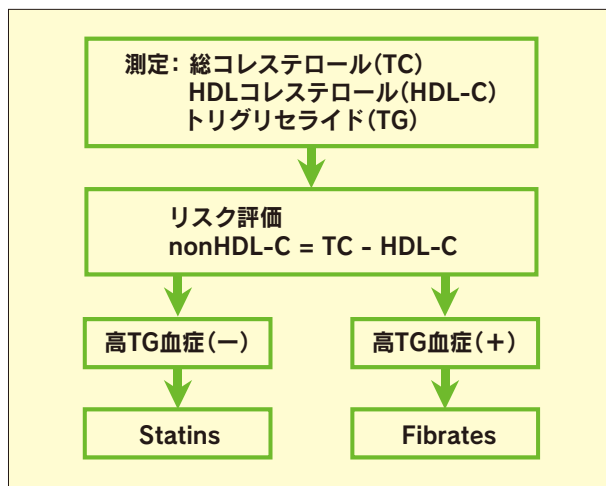


図6

最後ですが、HDL-Cをあげると実際に動脈硬化が減少できるか、これはまだ分かりません。ただ、シミュレーションをしてみますと、LDLを下げていくと心筋梗塞の予防は、大体3割ぐらいが限界です。メガスタディーの結果でも一致してまして、世界中、せいぜい3割から4割で、そこから先はなかなか期待出来ない。ところが、HDLは理論的には心臓病との関係が直線的ですから、上げれば上げるほどリスクが下がってくるはずで、理論的には6割から7割の要望が可能かもしれないということが将来の薬剤、あるいはフィブラートを使ったHDLの上昇ということも含めて、HDL側からのアプローチは、日本の公衆衛生にとって非常に重要だと思います。その一つの入り口としてTGを下げることによってHDLをあげる、あるいはHDLの産生遺伝子を直接増やすフィブラートというのは大事な選択肢ではないかと思っています。

朔 横山先生、大変おもしろいお話ありがとうございました。先生のお考えではスタチンが良いか、フィブラートが良いか、リスク評価の指標としては、LDLではなくてnonHDL-Cに1本化しても差し支えないだろうと感じました。つまりnonHDL-CはLDL-C上昇の方も、高TG血症によるリスクが増えている方も、一括したリスク評価が可能で、すべてのものを包括しているんだと思います。LDLの直接法というのは、測定に多くの問題点がありますが、どういう社会的背景で全面的にできたのですか？

横山 LDL-Cの直接法が普及した大きな原因は、特定検診の項目に入って、しかもそれからTCが外れたということです。もう一つの理由は、保険で脂質3項目という限定が入りました。結局、皆さんTCを捨ててLDL、HDL、TGという測り方になってしまったわけです。けども、LDLの直接測定法は、正直言って私がみても不安です。だから、総コレステロールというのは、個々の患者さんのリスク評価には使えない指標ですけども、臨床検査の数値としては極めて信頼性が高い。この矛盾をどうするかです。

朔 そうすると、LDLがリスクであるというのはサイエンスの問題で、臨床検査の問題ではないと考えればよい。臨床検査上のリスクはこれで十分評価できるし、それによって患者さんの治療法も間違えずに選択できる。ガイドライン上も単純になって分かり易いですね。これは、今のガイドラインを改定という作業をこれから進めますが、重要な部分になると思います。

松永 先程のnonHDLコレステロールで、フィブラートやスタチン、あれは非常に衝撃的な感じがしますが、いつもトリグリセリドが高いときに、結構私もフィブラートを使うほうですが、やはり150で投薬するというのに抵抗があるんですけども、200を超えると使おうかという感じになるんですけど、その辺のニュアンスはいかがでしょうか？

横山 過去のデータでTGを下げて効果がありましたと言うデータは、200で切っているんです。だから、そういう意味では200には根拠がある。150で良いかどうかというのは、根拠がありません。だから、延長線上で少しでも下げようというの、しかも150でもTGが下がればHDLは上がります。ただ、繰り返しになりますけど、200で切って200以上のデータでは確かにトリアルによる根拠がある。ですから、一つのめどになるとは思います。

上原 先ほど、横山先生からもレムナントコレステロールとか、スモールデンズ、要するに小さいLDLが悪い、というお話がありました。うちの医局員5人の男性を選んで、病気ではありませんが若干メタボ気味の人います。よくいる30代から40代の男性5人ですけども、朝食をぬいて、ビッグマックセットを食べてもらう。その前後に採血とFMDの内



皮機能検査をして、食後3時間に採血と内皮機能検査をするというプロトコルで5人観察しました。ビッグマックのLセットというのは、全体が1300kcalありまして、かなり多いです。ビッグマックが大体555kcalで、ポテトのLがそれよりもっと多くて570kcalあります。脂質はポテトもビッグマックも同じぐらいで、30gぐらいありまして、これ一食で1日の推奨の量をとってしまう食事です。食後3時間経ちますと、中性脂肪が全員の平均は160ぐらいいですけども、300ちょっとまで上がる。正常の男性でもこれぐらいの上がりを見しますので、少し耐糖能異常がある方はもっと上昇すると想像できます。その他のコレステロールに大きな変化はありません。どう脂肪が上っているかという、やはり動物性の飽和脂肪酸が上がって、あとは単価の不飽和脂肪酸が上がる。多価の不飽和脂肪酸は、むしろ下がっているという結果が出ました。最後に、レムナントのコレステロール、これも食後に上がるのですが、7・8時間ぐらい上昇を続けますけども、レムナントコレステロールが上がる。食後3時間で、急性実験に近いんですけども、FMDが落ちる、こういう食事をするたびに内皮機能が落ちます。

朔 うちの医局の先生を対象としたらまともな人はいないと思うけど、横山先生、先ほどエネルギーの蓄積と肥満の予防なしにアルポネクシンなどの注射はあり得ないと言われましたけど、上原先生の発表から、産業革命以前の暮らしに戻れば、今の動脈硬化にかかわる様々なリスクは、おそらく相当部分なくなってしまうと思います。

横山 その時代に私達が戻るわけにはいかないことが問題ですが、やはり、食べ過ぎと飢餓というものが表裏一体で、適度な運動をし、適度なカロリーを取り、適度なバランスをとって生きることが基本で、それでも遺伝的な背景を持った方はどうしても病的状態になってしまう。その人たちには薬を使う必要があるのかも知れませんが、コレステロールも同じだと思います。ですから、根本的に考え直さないと、しかもカロリー摂取の過剰というのはお金持ちだけに起こっているのではなく、お金持ちはフィットネスクラブなどに行って引き締まった体をしていて、そういう所に行けない人達へ安くて高カロリーのジャンクフードが流しこまれる、そういうことを根本的に我々は考え直さなければいけないと思います。

松永 先程の5人のビッグマックの試験ですけども、内皮機能障害がかなり生じたと思いますが、あれはTGが高いことが悪いのか、あるいはどの部分が悪いと考えられていますか。例えば、それが急性実験で、同じ人たちに fenofibrate を飲ませてやるとどんな感じになると思われますか。

上原 TG かレムナントの内皮機能障害と考えていますけども、食後レムナントが上がったので、一応そのように考えています。薬剤としては fenofibrate、エゼチマイブ、耐糖能をよくすると言うか、インスリン抵抗性がよくなる薬であれば、fenofibrate も当然ですけども、効くのではないかと考えます。

朔 横山先生のお話の中でコレステロールの危機管理ができてないということですけども、生命が海から陸に上がるときにレニン-アンジオテンシン系を持って上がってきたと言われてます。生命の起源からするとコレステロールはどういうふうに、生きるためにコレステロールを必要としたのですかね。

横山 コレステロールはなぜ必要か、細胞膜においてスフィンゴ脂質の間にクラスターを作るのが基本的な役割です。それによって、微小環境が膜の中で違う部分ができる、そこに特殊な膜蛋白がそこに集積する、その環境を好む膜蛋白が集積する。シグナル伝達のホットスポット

を作るためにコレステロールが必要だと。生命にとって本質的な問題です。どういう生命に必要かという、多細胞生物に必要であります。単細胞生物にはコレステロールは必ずしも必要ではない。なぜ変な形をしたコレステロールを生命が使うようになったか、これは謎です。あの骨格を作る反応は、すごく洗礼された反応で、コレステロールというのは工業的に今でも合成出来ません。有機化学合成は可能ですけども、工業的に効率よく作ることは今だに出来ない。但し、壊すことまでは考えなくて、だからステロイドホルモンは環境ホルモンの最大のもので、我々が作ったステロイドホルモンをそのまま尿中に捨てているわけです。そうすると、人間が寄せ集まって暮らす都市ができたときに、最初にできた環境ホルモンというのは要するに排せつ物にある性ホルモンです。そういう我々が持っている本質的な生命の問題点がコレステロールですが、これを食事として取りすぎて余るということは、多分動物の遺伝子の中に想定されていないでしょう。

朔 だから、処理が出来ない。それが、動脈硬化の基本的な問題の一つですね。現代人のスキヤベンジャーリセプターとか、マクロファージがびっぴりしているわけですね。さて、秀平先生は、中村大学で教授をされておられたけども、その前は福岡大学で栄養の部長の先生をされておられて、私も大の仲良しでよく先生とは公開講座でいつも一緒にさせていただいてました。

秀平 コレステロールは1日に12mgから13mgぐらいを体内で合成されています。ですから、例えば身長170cmで、標準体重の場合であればこれぐらいですが、体重が多いとたくさん作っているということと、食事からは非常に個人差が大きくて、日本の平均は200から500mgぐらい。このうちの40%から60%が吸収されると言われています。ですから、これを一般的にはフィードバック機構がありますので、たくさん食べた時には作らないという機構があります。患者さんから「何を食べてもいいですか」と言われます。特に、これから正月を迎えますと数の子は食べられないとか、エビが食べられないとか、こういうものは食べたら駄目よと言われてしょんぼりされます。特に、にぎり寿司などを食べにくとすべてこれが乗っていますので、食べるものがないと残念がりますけども、いつも食べるわけではない。食べられないと思うだけでとてもストレスですから、私は時には食べていいんじゃないでしょうかと言います。ただ、卵だけは卵黄1個に210mgぐらいのコレステロールが入ってきますので、ですから1週間に2個または3個までぐらい。こういうものを絶対に食べたらいけないということになりますと、食生活が本当に貧弱になって悲しくなります。ですから、数の子などはお正月しか食べないので、どうぞ召し上がって下さい。そんなにおいしいものでもない、たくさん食べないですね。すべて食事療法におきましては、なんでも食べていいけれども量をどうするかという問題に私は尽きるのではないかと思います。

朔 上原先生が先程出したビッグマックというのは、脂肪の中に脂肪を溶かしているんですか。

秀平 ハンバーグ等は冷えるとラードが固まりますから食べる時にもそもそますので捨てる。ですから、油を入れるとおいしくなります。特に牛肉の油などを。わざわざそれを食べるからあれだけ高カロリーになります。肉だけだったら家で作るハンバーグなどは500calもならないです。

仁位 最近、患者さんから「コレステロールは下げない方が良いよ」と言われることが多いです。脂質栄養学会からか、そのような提言がされているみたいで、一次予防とか二次予防などのいろいろな話はあるのですが、患者さんから面と向かって「学会での話です」と言われると何とも言えなくなってしまいます。脂質栄養学会のメンバーを見てみますと、

勿論栄養士、薬剤師さんも入っていますし、大学の先生方も入っています。もし患者さんからそのような質問をされたらどのような返答を我々はすればいいのか、お伺いしたいのです。

横山 非常に困ったことですね。結論からいいますと、あれは、基本的には科学的な検証を得たもの一つもないと思います。疫学調査といっても、きちんとしたプロトコルに基づいてやっているのではない。それと、脂質異常を単純にコレステロールが高い、低いで判断してはいけません。もう一つは、単純にある一部分で切った断面で見えていますので、コレステロールが低い群の中には、かなり消耗性疾患であるとか、肝臓の疾患であるとか、あるいは悪性腫瘍が混じっているんで、短期的に見た平均余命が低いと言うのは当たり前と言えども、かなり昔から言われていることです。だから、総合的に判断すると、科学的根拠がないと言うのが動脈硬化学会の正式な見解です。動脈硬化学会が正式の趣旨の声明は、ホームページをご覧くださいいただければと思います。非常にやっかいなことは、あの見解が出た後に患者さんの中で動揺が走って、本当にリスクの高い方がコレステロールの薬の服用をやめてしまうとか、そういうことも実際に起こっています。特にFHの方は非常に困っています。コレステロールを否定すると全く困ったことで、正直言いまして、もしFHの方があのメッセージを読んで服薬を勝手にやめてしまって、心筋梗塞を起こしたら、これは訴訟になります。ですから、これまで長年蓄積してきたコレステロールにかかわる基本的な知識というのは単純な知識ではないので、患者さんに対してきちんとした治療を行わなければいけない。マスコミの方にも気をつけて欲しいなと思います。

仁位 LDLの測定方法ですが、実際に現段階でLDLを直接測れるようになったということで、患者さんにもLDLの値がこうだった、悪玉がこうだったという話をしているのですが、患者さんにその値を説明するときにFriedewald法でLDLを計算し直して患者さんに説明したほうが良いのでしょうか。

横山 高TG血症が250ぐらいまでですとFriedewaldの式がかなり正確にLDLの値を出しますので、しかも総コレステロールを測っていますから全体像が分かります。だから、その方が良いのではと思います。ただ、高TG血症がたとえば400とか500になった場合に、これはどちらもあてになりません。Friedewaldの式は、明らかに過小評価しますし、直接法のデータは何をやっているのか分からないということになるので、だからそういうときにLDLをリスクとして提示することにあまり意味がないかもしれない。その辺が私たちのジレンマでもありますし、LDLが悪いといった手前簡単に引っ込める

な、と言われればそうかもしれない。だけど、全体として何がこう言うことになっているかというと、患者さんの利益のためにはどうしたらよいか、患者さんのリスクをどうやれば正確に表現できて治療の正しい選択ができるかと言うのは究極の目的ですから、高TG血症がある場合のリスクの表現の仕方というものを、ガイドラインの中でも真剣に考えなければいけないと思っています。

朔 秀平先生が、先程太れば太るほどコレステロールの吸収が高くなると言われたのですが、三浦先生、吸収量と吸収率はどういうふうにご考えていけばいいのですか。

三浦 一般的なデータから言いますと、合成というのは上がるということがありますが、あと吸収率という意味ではあまり変わらなくて、コレステロールの吸収量ですね、量が肥満やメタボリックシンドロームの患者さんで多いので、やはり色々注意が必要ということになります。

朔 今日は、フィブラートを中心としていろいろお話を伺いましたけども、ちょうど時間になりました。横山先生、お忙しい中に福岡まで来ていただきましてありがとうございます。また、いろいろな機会でお話を伺い出したいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

それから、三浦先生、秀平先生、上原先生、面白い話ありがとうございました。

では、今日これでフォーラムを終わりたいと思います。

どうも、ありがとうございました。



Prof. Saku's Commentary

今日の話をもとめると、トリグリセリドの上昇というのは動脈硬化のリスクである、これは多分間違いない。TGの上昇はHDL-Cの低下やスモールデンズLDLの増加を伴います。ですから二重のリスクになります。公衆衛生学的にいうと、TGの上昇とHDL-Cの低下は、LDL-Cの上昇に勝るリスクで、日本ではこちらの方が主要な心血管病の原因と考えられます。フィブラートは、PPAR α 、つまり核内受容体に働き、脂肪酸を代謝させる遺伝子を活発に働かせる。つまり、一種の脂肪酸の変わりに受容体をだましてTGを低下させる。それから、ABCA1を介してHDLを作る遺伝子の転写を増やしてHDLを増やす。欧米の臨床試験ではフィブラートの治療によってリスクが減るエビデンスが出ています。最近のACCORD試験もそれに入るということになります。