



Vascular Street

特集

第9回 FUKUOKA Fibrate Forum (FFF)

「患者さんの脂質プロフィールに合わせた生活指導と薬物療法」



【座 長】福岡大学医学部 心臓・血管内科学 教授 朔啓二郎先生
 【特別講演】国立循環器病研究センター病院 糖尿病・代謝内科 小倉正恒先生

はじめに

FUKUOKA Fibrate Forum(FFF)も9回目である。生活習慣病を中心に企画した研究会だが、今回は国立循環器病研究センターの小倉先生に特別講演をお願いした。防衛医大卒の脂質治療の若手研究者で、防衛省・自衛隊時代は「海」である。

小倉 今日、質問を3つ用意してきました。質問1)コレステロールはエネルギー源である、○か×のクイズですが、答えは×です。コレステロールは細胞膜やステロイドホルモン、消化吸収に必要な胆汁酸の原料であって、決してエネルギー源にはならないのですが大切なものです。コレステロールはリポ蛋白というトラックで運ばれています。これは、親水性を保つため、水になじみやすいアポ蛋白を外側に、真ん中にコレステロールと中性脂肪を置いて存在します。例えば、アポBがのっていると、肝臓から末梢にコレステロールを運搬するVLDLやLDLになりますし、アポA-Iが外側にあると末梢から肝臓にコレステロールを運ぶHDLになります。VLDLが肝臓から出て、これは全身に中性脂肪を届けた後、IDLを経てLDLになります。LDLは中性脂肪をすでに配達してなくしているのでコレステロールを全身に届けます。余ったLDLが多すぎると動脈硬化になります。この動脈硬化薬に蓄積したコレステロールを肝臓に戻してくれるのがHDLです。質問2)運動習慣のある人はLDL-Cが低い。○か×か、いかがですか？これは私のデータでは×です。週3時間以上運動する人とそれ以下の人で比較した自衛官のデータですが、LDL-C値と運動は

関係がありませんでした。勿論、運動は様々な良い効果があるのでLDL-Cが高い患者さんにも運動をすすめるのですが、あなたはLDL-Cが高いからそれを下げるために運動しましょう、というのは少し違うかもしれません。つまり、LDL-Cが高いことは食事療法にウェイトがあると思います。それでは、質問3)豚ロースの赤身と脂身で、コレステロールを含むのは脂身である。○だと思う方。×でしょうか？これは×です。100gあたりの赤身と脂身に含まれているコレステロールの量は同じです。では何が違うかというと、脂肪酸の量が違います。脂肪酸は赤身では5mg、脂身は71.6mgです。さて、デンマークの都会の人とデンマーク領のグリーンランドの人における疫学調査があります。デンマークの都会人は心筋梗塞がずいぶん多い。デンマークの白人達とグリーンランドに住んでいるイヌイット人たちの脂肪の摂取割合はほぼ同じ40%ですが、血液中の成分を見ると、 ω -3脂肪酸がデンマークの都会の人たちは血液中にほとんどありませんでした。ところが、アラキドン酸が増えるような ω -6(多価不飽和脂肪酸)が含まれていた。一方、イヌイットの人たちは、アラキドン酸はなかったけども ω -3の脂肪酸が多く含まれていたわけです。多

分、デンマークの都会の人たちは肉中心の食事、イヌイットの人たちは魚やアザラシを食べていた。脂肪酸の分類ですが、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸に分かれます。飽和脂肪酸というのは、バター、肉の脂身、ココナッツオイルに含まれているパルミチン酸です。これは動脈硬化を進行させるので控えめにした方が良いでしょう。先ほど出てきたアラキドン酸は、不飽和脂肪酸ですけども、その中で ω -6系ですが、マヨネーズ、マーガリン、サラダオイルなどに含まれています。たくさん摂るとLDL-Cを下げるわけですが、HDL-Cも下げて脂質が酸化されやすくなります。アラキドン酸カスケードですが、喘息や炎症に活躍する脂肪酸なので、これもあまり摂らないほうが良い。摂取したいのは ω -3の不飽和脂肪酸です。いわゆる魚油やゴマ、シソ、海藻に含まれている脂肪酸です。これは、 α リノレン酸やEPA、DHAで、非常に良い作用を持っています。トリグリセリド(TG)も下げるし、血液をサラサラにします。ところが、酸化されやすいということが難点なので、少し工夫が必要だと思います。一価不飽和脂肪酸は、ナッツ、オリーブ、アボカドに含まれているオレイン酸ですが、これはLDL-Cを下げて少しHDL-Cを上げてくれます。これは酸化されにくいのです。地中海の料理でカルパッチョがありますが、生のお魚にオリーブオイルをかけて食べるのは、理にかなった食生活だと思います。飽和脂肪酸に関しては、卵、内臓、肉の脂身などに多く含まれています。

常温で固形の油は悪い油という覚え方があります。ゴマ油やオリーブオイルは、常温で液体。一方、バターやラードは常温で固体なのでダメです。卵に関しては昔からディスクッションがあります。卵をたくさん食べてもコレステロールが上がらない話もありますが、ホルモンや細胞膜のために必要なコレステロールは300mgで、少し大きめの卵の黄身の中には280mgも入っています。従って、卵は何日かに1度で良いとしています。クッキー、天ぷら、お好み焼き食べてもなんでも卵が入っているので、卵として食べなくてもいいでしょう。一方、卵の白身には1つにつき1mg/未満しか入っていません。ということで、白身は300個食べても問題ないのですが、白身だけ食べる人はいませんね。

食べて良いものは食物繊維です。ノンカロリーで食物繊維が豊富、つまり、コレステロールの吸収を抑えて便中に出すと考えると、キノコ、こんにゃく、海藻がいいと患者さんにいっています。ということで、コレステロールの生活指導を簡単にまとめます。

- ①コレステロール自体はエネルギー源にならない。②コレステロールは、ホルモン、細胞膜、胆汁酸の材料で、多すぎると動脈硬化の原因になる。③LDL-Cの値は運動習慣と無関係であるという報告が多いため、LDL-Cが高い人は食事療法を主体にする方が良いでしょう。④常温や冷蔵庫で固形になるような飽和脂肪酸を少なくして、キノコ、こんにゃく、海藻などの食物繊維を多く取る。

さて、症例です。35歳女性で肥満はありません。職場の検診で、総コレステロールが303、LDL-Cが200、TGが198、HDL-Cは77mg/dLという患者さんです。この段階でどうされますか？1番、若年女性で、リスクも低いので生活指導をして返す。2番、それにしてもLDL-Cが高いからスタチンを出すべきである。しかし、問診をとりあえずしてください。高LDL-C血症の患者さんで3つの質問を必ずしていただきたいのは、家族歴と生活習慣と妊娠の可能性です。この方の家族歴を聞いてみると、お母さんは脂質異常症、お父さんは高血圧、ガンで、お母さんのご兄弟はどうですかと聞くと、叔母が2人とも30歳代と40歳代で突然死、おじさんは狭心症で冠動脈バイパス手術後でした。この人は非喫煙者、お酒も機会飲酒、妊娠はおそらくない。その時に、家族性高コレステロール血症(FH)とってください。LDL-Cが180など非常に高い方の場合には、この3つをチェックしてください。アキレス腱肥厚と黄色腫(図1)、あとは角膜炎、心雑音と血管雑音を聞いていただければと思います。足を触った後に顔を触られるのは多分嫌だと思いますので、私はいつも目から診ていきます。眼瞼黄色腫は結構見られますが、特異度が低いのでFHの診断基準には含まれていません。角膜炎は特徴的ですけども、これも微妙で合併率は30%になります。全周性の角膜炎が見られる方も結構いますが、下を向いていただいて上の瞼を上げてみると、半月状の角膜炎がみえることが時々あります。50歳未満で角膜炎があればFHを疑いますが、角膜炎のある人は冠動脈疾患が多いと言われています。黄色腫はよく動かすところによくできますが、手、肘、指の関節などです。ホモ接合体のFHの患者さんはお尻に大きい黄色腫ができたりします。アキレス腱ですが、触診ではわからないこともあるのでレントゲン写真を撮ることです。この最大径が9mm以上が今のガイドラインでのFHの診断基準となります。ただ、FHの3割はアキレス腱9mm未満です。若い方はまずアキレス腱は腫れていません。20代でアキレス腱肥厚はFHです。30歳でFHの50%くらいにアキレス腱肥厚があります。国立循環器のデータですが、アキレス腱の厚さが14mmから15mmあると冠動脈疾患のリスクが7倍から8倍になります。若年の高LDL-C血症を見たときには、角膜炎も



家族性高コレステロール血症腱黄色腫

図1



黄色腫もはっきりしない、アキレス腱を触ってもよくわからない、心音はきれいだし、頸部・腹部に雑音はないということが多いと思います。それで、最初に申し上げた家族歴をこまめに聞いていただく。他に鑑別する疾患があります。これは、代表的な続発性高脂血症です。1番頻度の多いのは甲状腺機能低下症だと思えます。その他、ネフローゼの方がすごく増えました。先ほどの患者さんは、甲状腺は異常なく、尿蛋白もなく、心臓病家族歴があり、治療前のLDL-Cが200、腱黄色腫がある。続発性高脂血症を除外したということで、FHヘテロ接合体と診断できました。

なぜFHを早期診断するかというと、冠動脈疾患のリスクが極めて高いわけです。お母さんのお腹の中にいるときからコレステロールが高い。常染色体優性遺伝で、1人FHをみつけると芋づる式にでてきます。そうすると予防ができるので、それをカスケードスクリーニング、ファミリースクリーニングといいます。European Heart Journalに昨年出た衝撃的な論文ですが、非FHでスタチン投与がない人の冠動脈疾患のリスクを1とした場合には、確実なFHでスタチンが投与されなければ心筋梗塞のリスクは13倍になります。国立循環器に通っているFHの患者さんは、男性46.5歳、女性58.7歳で心筋梗塞を発症されています。ということで、FHは15年から20年発症が早いわけです。

さて、35歳女性ということでしたが、私どもに来られたのは45歳でした。43歳で心筋梗塞が発症しました。この方、不妊治療が成功して妊娠をされましたが、妊娠は赤ちゃんに栄養を与える、いろいろなホルモンの動きがあってコレステロールや中性脂肪は上がっていきます。結局、途中で入院していただいて、アフエーシス治療といってLDLを除去する治療をしています。出産とともにLDL-Cが下がっていきますが、なんとか無事に赤ちゃんを産むことができました。なぜ43歳の時の心血管イベントを予防できなかったのかと思います。最初にFHかなと思っていただくと家族歴を聞けたと思いますし、早くみつめて強力に治療することができ、妊娠前のカウンセリングがもっと上手くできたのではないかと思います。

なぜこのような話をするかというと、わが国のFH患者はすごく見逃されているようで、1%未満の診断率です。これは驚くべきことで、FHのヘテロの患者さんの頻度ですが、日本には200人に1人から500人に1人です。急性冠症候群患者の10%はFHという報告もあります。オランダや北欧は、国策としてFHをみつけようとして診断率も高いのですが、ほとんどの国は全く診断できていないのが事実です。LDL-Cが180以上の人はFHかなと思っていただくことが必要です。FH患者さんを見つけたら、これは非常にリスクが高いので二次予防だろうと考えて、LDL-Cの目標値は100mg/dL未満となっています。ところが、達成困難なケースが多いので、治療前の値の50%未満を目指しても良いとなっています。国立循環器のデータですが、ほとんどの方がストロングスタチン、エゼチミブを内服して、100mg/dL未満達成できている人は16%です。

FHはLDL受容体に変異がある疾患です。LDL受容体が機能しない、もしくは無いから血液中のLDL-Cが増えます。アセチルCoAからコレステロールができるわけですけども、その一番大事なところにHMG-CoA還元酵素というのがあります。これを制御しているのがSREBP-2というんですけども、これが活性化するとコレステロールが作られます。ところが、細胞の中でコレステロールがいっぱいになると、フィードバックがかかって抑制されるというシステムがあります。スタチンはHMG-CoA還元酵素阻害薬です。SREBP-2は作ることを指示しますが、ここで止まって作れないということになります。そうすると、SREBP-2はLDL受容体の上流にもあるので、LDL受容体を増やして血液の中から余ったLDLを取り込むということで、細胞内のコレステロールを保とうとします。その結果、血液中のコレステロールが下がるという機序になります。スタチンを飲み続けるとこの状態になります。そうすると、LDL受容体はずっとあって、細胞の中にコレステロールが入った状態になります。作ったLDL受容体はどうしようという疑問がわく方は脂質が好きなのだろうと思いますが、1つのメカニズムは出してしまえという話になります。LDLコレステロールをLDL受容体と一緒に取り込んで、細胞内にコレステロールがいっぱいになるとLXRというのが働いて、コレステロールを出す作用と肝臓の細胞であればCYP7A1という分子に働いて、胆汁酸の中に出すことで一定に保とうとします。

あとは、2009年に出たサイエンスの論文がありますが、アイドルという分子がLDL受容体を壊していくということで、細胞内のコレステロールを一定に保つメカニズムを持っています。また、PCSK9があります。これは、アイドル以外にもう一つLDL受容体を壊す酵素になります。これは2003年にみつけましたが、2つ変異があります。LDL受容体を壊すからこういった変異のある人はLDL-Cが高くなります。逆に、これに異常があるためにLDL受容体を壊さないという変異があります。こういう人はLDL-Cが低いだけでとても健康です。しかも、冠動脈疾患のリスクは88%ほど減るということで、これは薬を作るターゲットとして最高です。PCSK9がLDL受容体について壊すからコレステロールが増えます。普通のLDL受容体FHとは少し違う感じになります。

スタチンで先ほどLDL受容体が増える、アイドルとLXRの経路を紹介しましたが、SREBP-2は同時にPCSK9の上流にもあります。PCSK9をスタチンは増やして、くっついて消してしまうわけです。ですから、スタチンを5mgから10mg、2mgから4mgと倍々に増やしても6%ルールと言って6%しかLDL-Cは下がらない話になります。今、PCSK9のモノクローナル抗体の治療を行っています。これは、スタチンやエゼチミブで治療されているFH患者さんに抗体の注射をすると、そこからさらに5割から6割下げることができ、イベントはどうなるのか世界中で実施されています。もう一つの考え方として、肝臓からコレステロールを出すのをやめる。VLDLを分泌するのをやめるという発想の薬が出て

います。アポ B というのは、VLDL 粒子の運命を司るタンパクです。この合成阻害の MTP 阻害薬(ロミタピド)ができています。これによって VLDL は肝臓からでなくなる。MTP 阻害薬も数年後ですでに効かなくなるといわれています。FH のホモの患者さんですが、スタチンは効かないのですが、LDL-C やアポ B を半分にすることができて、今わが国でも治験が走っています。あとは少し難しいのですが、ミボメルセンという薬はアポ B の合成阻害薬になります。どうやって合成を阻害するかですが、あるタンパク質を作るためには、mRNA ができて、翻訳されタンパク質ができるわけですが、アンチセンスオリゴヌクレオチドというもので、アポ B の mRNA に結合してタンパク質の合成を阻害するものになります。この薬もアポ B や LDL を FH の患者さんで 50% くらい下げようというのですが、副作用で肝臓の機能が悪くなる、あるいはインフルエンザのような症状が出るということでヨーロッパは却下しました。アメリカに関してはホモの FH は良いですよということになって、日本はどうするかという立場を迫られている状況です。

ということで先ほどの患者さんに戻りますが、35歳の女性ということで妊娠の間診を必ずしてください。スタチンは妊娠中、授乳中は禁忌になります。特に、妊娠5週目以降にスタチンが入るとよくありません。できれば計画妊娠で、遺伝を含む妊娠前カウンセリング、治療としてはレジンやアフレスになります。

次に、中性脂肪 (TG) に入ります。つまめる脂肪はコレステロールではなく TG です。TG は体の脂肪組織にストックされてエネルギー源として使われますから、血液中に増えている TG はカロリーの貯金ということになります。TG が高くなるような3つの生活習慣は、食べ過ぎ、飲み過ぎ、運動不足です。少しお酒をやめてもらおうと薬を使わないのに中性脂肪が下がることもよくあります。TG が 500mg/dL 以上の場合、急性膵炎のリスクになります。稀にややこしい病気が隠れていることがありますので、自信がないと思えば専門医受診が良いと思います。

大酒家の検査データの3つのヒントがあります。1つは、TG が高い割に HDL-C も高い。もう一つは、 γ GTP、AST、ALT の順番に高いです。赤血球の大きさの MCV が 95 以上と高い。この3つがあるとかなりの確率で大酒家です。なぜ、MCV が上がるのかというと、これは喫煙でも上がりますが、ビタミン B12 や葉酸の代謝や分解が起こって、赤血球が大球化するのではないかとされているようです。HDL-C は飲めば飲むほど上がっていきませんが、中性脂肪も上がっていきます。ですので、中性脂肪も HDL-C も高くなると、その時はお酒かなと考えていただければ良いと思います。HDL-C と TG はきれいな反比例を描くはずですが、TG だけ高い、HDL-C だけ低い、両方合併している症例は、上流には内臓肥満が両方にあるようです。合併するとさらに肥満の程度が増します。生活習慣を見てみると、TG が高い、HDL-C が高いという方はやはりアルコールです。HDL-C だけが低くて TG が正常な人は下戸の人が多く、確かに普通の人と同

じ位 γ GTP が低いわけです。ALT に関してははっきりしない。これも面白かったのは、超音波で脂肪肝の有無をみましたが、TG だけ高い人、HDL-C だけ低い人は同じくらいのパーセンテージですが、両方合併するとさらに増える。両方合併すると肥満が高度になるので血圧も高い、脈も早いということがわかりました。TG だけ高いは、おそらく飲酒がメインで肝機能異常や食後高血糖、高尿酸血症があります。両方合併すると血圧や心拍数が上がるということで、リスクが高い病態だと思います。TG が高くて HDL-C が低い人にはフィブラートが良い。フィブラートの作用機序ですが、PPAR α を活性化して、HDL-C を増やす、アポ A-I やアポ A-II の産生を増やすし、中性脂肪を分解する LPL という酵素、あるいはこの LPL を邪魔するアポ C-III を下げる。脂肪酸を代謝すると中性脂肪が下がるということになります。症例によっては、スタチンとフィブラートを併用する症例があります。日本では原則禁忌ですが、腎機能に注意する、あとは専門医の先生であれば考慮しても良い治療になっていくと考えています。高 TG と低 HDL-C の合併は非常にハイリスクですから、フィブラートの良い適応だろうと考えています。

HDL-C も生活習慣と関係があります。HDL-C が低い人の値を増やすというより、元に戻すという表現が正しいと思いますが、4つの生活習慣は禁煙、運動、減量、適度な飲酒になります。何かひとつやると 5 から 10% ぐらい HDL-C が上がります。HDL-C を増やす、中性脂肪を下げて HDL-C を上げる酵素は、例えば運動とタバコでは LCAT という酵素が逆に動く。LPL という酵素が運動で上がるのにタバコを吸っていると下がる。また、体重が増えると HTGL や CETP、LPL 酵素、これが逆に動くということが判りました。運動によって期待できる HDL-C の増加効果は、LCAT と LPL という酵素が上がって、HTGL と CETP という酵素が下がって HDL-C が上がるのです。HDL-C が低い患者さんには、現在良い薬はありません。そのために、HDL-C が低い患者さんは、肥満、喫煙、運動不足、お酒を全く飲まない、のいずれかが該当していることが多いのですが、残念ながら HDL-C を増加させるためには包括的な指導が必要かもしれません。

運動ですが、当然肥満の防止につながるし、脂質も良くなるし、血圧も下げるし、糖尿病も予防する。最近は生活の質やストレス解消が良くなることを強調されると良いかもしれませんが。心肺機能を良くする、骨粗鬆症やガンの予防にもなりますので、介護予防といった形で私は指導しています。2004年の JAMA には、よく歩く高齢者は認知症になりにくいというデータありますし、スコットランド、ウェールズの仕事ですけど、53歳の時に握力と椅子座り試験、あとは目をつぶって片足で立って30秒間キープする、この能力を見たところ、53歳のときに悪い人は心血管イベントを起こすそうです。53歳までの段階に体を鍛えておくのは重要ですね。では、どんな運動すれば良いのが JACC で 5万5,000人ぐらいのスタディで行われていましたが、軽いもので良さそうです。結局、いちばんリスクが低かった



ところは、1週間あたり1時間ちょっとくらいで、1週間で10 km以内、1週間3回くらい、時速10キロくらいのジョギングを週に3回したグループは心血管イベントを予防できているようでした。患者さんにも勧めやすいですね。

ということで、生活指導に関しては、LDL-Cが高い人に関しては、まずFHを除外して、そうでなければ卵のお話をします。あとは常温で固形の油は悪い油ですよ、食物繊維をたくさん食べてください、きのこ、コンニャク、海藻です。トリグリが高い人には、飲酒の程度を聞いてアルコールを控えましょうとか、運動不足だったら運動しましょうと、カロリーの貯蓄だから赤字にしてくださいというお話をします。HDL-Cに関しては、減量と禁煙と運動です。下戸に酒は駄目ですけども、適度な飲酒はいいです。いつも私が申し上げているのは、普段は節制して土日はパーッと行こうという話をしています。

最後に、HDLのトピックスのお話をします。スタチンを高用量で使った2007年のTNT試験がありますが、これはリピトール80mgを投与し、LDL-Cを70mg/dL以下にコントロールしたって、HDL-Cが高いグループの方がイベントは低かったの、やはりHDL-Cが大事という話になりました。HDLは末梢の動脈硬化巣からコレステロールを引っ張ってきて肝臓に戻す以外に、HDL自体には抗炎症作用、抗酸化作用、内皮機能も改善します。LDL-Cは低い方が疫学的にも良いし、スタチンによって下げた方が良いのですが、HDL-Cは、観察研究や疫学研究で高い方が良いから、HDL-Cを上げた方が良いという議論になっていました。

ところが、このHDL-Cの値を上げた方が良いことに関しては、今、大きな疑問が出ています。その代表がCETP阻害薬の失敗です。末梢からコレステロールを引き抜いたHDLが大きくなってコレステロールがたまってきます。そうすると、CETPはHDL中のコレステロールをLDLやVLDLに転送します。そうしますと、VLDLとLDLはコレステロールを受け取って、代わりにTGをHDLに渡します。なので、CETPを阻害してしまうとHDL中のコレステロールがずっとこの中にいますから、HDL-Cが減らない。むしろ増えるだろうという議論になります。CETP欠損症の人がいて、その人のHDL-Cは非常に高い、CETPが欠損しているマウスの血液はほとんどHDLです。ライオンは肉ばかり食べているのに心筋梗塞で倒れたという話は聞かないのは、CETP欠損動物だからです。それで、人間でもCETPを阻害してあげると絶対に良いと考えられました。まず、2007年にファイザーがトルセトラピブを開発して試験をしたのですが、HDL-Cを72%も増やしてLDL-Cが25%減りました。ところが、総死亡が増え、不安定狭心症が増えて中止になりました。このお薬自体がアルドステロン作用を有していたために、血圧が上がってカリウムが下がったから心血管イベントが増えたようです。次に、ダルセトラピブという薬が出てきて、これはアルドステロン上昇作用はないのですが、HDL-Cを30～40%しか増やさず、LDL-Cに変動はなかった。経過から全くプラセボと変わらなかったとい

うことで、これも開発は中止になりました。今、エバセトラピブとアナセトラピブという2つのCETP阻害薬の治験が走っています。CETPを阻害するべきか、阻害するべきでないかというのは何十年間の論争になっています。先ほど出てきたアンチセンスもCETPにおいて開発されました。CETPタンパクを作らせなくするアメリカのアイシスという会社の薬です。ネズミでの実験ですけども、CETP活性はアナセトラピブと同じぐらい阻害をして、ところが合成阻害なのでCETPのタンパクの量はアナセトラピブでは変わらないけども、アンチセンスオリゴでは合成を減らしてしまう。CETPの合成量を減らせば減らすほど、動脈硬化モデルマウスの動脈硬化の病変が低いとなっています。おそらくCETPを何らかの方法で合成阻害する方法は良いのではないかと考えています。さて、衝撃的なメタアナリシスが出ました。スタチン時代にHDL-Cを増加しても有効でないメタアナリストが出ました。スタチンを飲んでいる方ですが、HDL-Cを上昇させるためのナイアシン、フィブラート、CETP阻害薬を併用してもイベントに差がなかった。しかし、疫学研究や普通の観察研究では、HDL-Cが高いという事はとても大切なことです。また、何らかの理由でスタチンが飲めない人にとってみれば、フィブラートやナイアシンでもしっかりリスクを抑えています。ですから、必ずしもCETP阻害やフィブラート、ナイアシンの存在を否定するものではないのですが、こういったメタ解析ができました。それで、私は今、HDLの質に着目しています。HDLの質で有名な話は、アポA-I Milanoです。これはミラノの近くの家系で、HDLが17mg/dL位ですが、なぜか冠動脈疾患が少なく長寿です。アポA-I Milanoは、動脈硬化巣からコレステロールを引き抜く能力が高い。実際にアポA-I Milanoを合成して、急性冠症候群の患者さんに打ち込む治療がありますが、お金がかかるので今は頓挫しているようです。合成HDLは、朔先生のところでされているFAMPです。こういう合成アポA-I、合成HDLというものが、動脈硬化の治療や診断に使えるのではということがHDLの質という意味で注目されています。

今のHDLの考え方は大きく変わりました。HDLは外側には少なくとも80種類以上のタンパク質や100種類以上の機能的な脂質がのっけていて、その素性によって多様性があります。昔からそうですが、HDLはカメレオンリポタンパクと呼ばれています。様々な色を持っていると考えられています。のっかっているタンパクが違うと随分性質が変わる。運動や良い食事をとると善玉HDLが増える。一方、感染症や冠動脈疾患、糖尿病などさまざまな病気がある方は、HDLにのっかっているタンパクが炎症に関与するものが増えて、HDL自体の機能が落ちている。悪玉になっていて、むしろコレステロールの引き抜きはしない、LDLを酸化させるHDLがでできます。HDL代謝を考えた時に、マクロファージの細胞膜にいるHDLを作るときにいちばん大事なABCA1、ABCG1、SRB1といったトランスポーターを増やすことに一生懸命研究をしていました。今は、HDL側に着目し、個々人のHDL-C引き抜き反応を定量化して、それを増やすことができないかというアイデアでやっています。



2011年にアメリカから冠動脈疾患のリスクとしてHDL中のコレステロール、つまり量よりも個々人のコレステロール引き抜き量、これの方がより強い負の危険因子だという事が報告されたからです。どうして、個々人のHDLの能力に差があるのかが今年になって分かってきています。それは、ミエロペルオキシダーゼという酵素が、好中球やマクロファージ、動脈硬化巣にいるわけですけども、これがどんな酵素かというと、あるアミノ酸を塩素化させたり、酸化したりします。アポA-Iの192番目のチロシンを塩素化する、72番目のトリプトファンを酸化するという事が分かってきました。驚くことに、冠動脈疾患のリスクファクターとしては、LDLコレステロールよりも148番目のメチオニンの酸化、192番目のチロシンの塩素化といったものがリスクファクターになるということがわかっていて、このMPOみたいなものが、HDLの能力を司っているようです。HDLは抗酸化能を持っています。代表的なのはPON-1と言う酵素です。実際に冠動脈疾患を持っていらっしゃる患者さんのPON-1活性というのは下がっているということが分かっています。

朔 小倉先生、大変ありがとうございました。少々の運動では脂質はあまり変わらない。それより、生活習慣の改善に取り組むということによろしいですか？

小倉 5つぐらいの健康的な食事や定期的な運動、そういった4つか5つの生活習慣を積み重ねていけばリスクが何10%ずつ下がっていく。ところが、その5つを全部できている人は人口の1%くらいしかいないという論文が今年出ていたと思いますが、少々の運動だけではなくて、包括的にいろいろなできることを積み重ねていくことが大事です。

仁位 2007年から2008年にかけてアメリカでは「運動は良い」といわれ、エクササイズはワンダードラッグとされています。ハーバードの学生を追跡調査して、身体活動量が2,000カロリーくらい毎週している方は長生きできる。心発作が半分くらいになりますよという論文もあるし、同様の報告が2006年に日本から出ています。1日の歩行時間ですけども、1時間以上歩行すれば循環器病が少なくなる。1週間のスポーツ時間の合計でも同じような傾向が見られるということです。これは心筋梗塞後の運動療法の効果を見たものですけども、当然、運動した方は一度心筋梗塞が起きても同じくらい長生きできる。ただ、心筋梗塞を起こ

して運動しなかった人は、やはり、あまり長生きできません。運動療法は骨格筋機能の改善、運動でそれが改善することは1番大きいかなと思います。あとは内皮機能です。冠動脈硬化にも関係してきますけども、そういったものもよくなる、やはり突然死などが減るという事は、特に心臓病を持っている患者さんには、多面効果があるのではないかと思います。

山本 1年前にACCのガイドラインが出て、実は戸惑っているんですけど、先生方の意見を伺いたいのです。2002年にNCET-ATP IIIが出て11年ですから、かなり長い間積み重ねて出た結果があっさりしたものでした。とにかく高用量のスタチンを使いなさい。Hs-CRPも測るな、LDL-Cも測るなど。実際に高容量のスタチンは日本で出せないのですが、どうしていますか？

松永 二次予防に関してはLDL-Cを100mg/dL以下、ガイドラインに沿ってやっていますけども、問題は一次予防の患者さんで、LDL-Cが高い人がいます。日本のガイドラインに沿ってやっています。アメリカのガイドラインでスタチンの使用量が増えたという話も聞いていますので、量からいうと尚更手厚くなったのかなと、全くガイドラインが変わってしまったので、それをどのように評価するかというのは難しい話だと思います。

朔 動脈硬化学会は、一応アラート出しています。Target to treatは今までの考え方です。アメリカはエビデンスベースで、エビデンスがあるのはスタチンのみです。高用量のスタチンは安全だし、あとは採血もしなくて良いと。日本は1ヶ月後に採血をしますがそれもしなくていい、そういうことになっています。

小倉 私自身の考え方で、朔先生とほとんど同じですけども、あくまでもあのガイドラインは、ダブルブラインドの質の高い研究だけを集めた結果のガイドラインになっています。しかし、FHは倫理的にダブルブラインドの試験は絶対にできないわけです。だから、FHの事は簡単にしか書いてなくて、私は最終的に参考にする必要がないかもしれない。日本と少し事情が違うのかなと思います。日本人は日本人で冠動脈疾患の発症率も違いますし、日本に沿ったLDL-C管理目標値とか、TG、HDL-Cを大切に考える必要があります。

Prof. Saku's Commentary

冠疾患リスクの考え方には、やはり中性脂肪やHDL-Cが必要です。米国では、fire and forget、とにかくスタチンを打ちっぱなしにしておけばよいという考え方です。PCSK9抗体など、LDL-Cをさらに下げようなお薬もできます。PCSK9抗体はスタチンとコンビネーションでしか使えませんが、強力にLDL-Cを下げると副作用やアウトカムがどうなるか要観察ですね。