

のリスクが重積しやすく、糖尿病、メタボリックシンドロームを合併する傾向が強かった。IIb型高脂血症はまたFCHLによって発症することも多く、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化症に対するハイリスク予備軍として、リスク管理が重要である。脂質異常症の管理に際して薬物療法を行う際には、スタチン、フィブラートいずれかを中心とした治療が望ましいと考えるが、スタチンによる心血管イベント抑制効果を示すエビデンスが多く、推奨すべき治療法であると考えられる。その際、従来のLDLコレステロール管理に加え、non-HDLコレステロールを管理目標に加えることが好ましい。

#### 参考文献

1. Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol.* 2001 Mar 1;153(5):490-9.
2. Satoh H, Nishino T, Tomita K, Tsutsui H. Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J.* 2006 Mar;70(3):227-31.
3. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation.* 1998 Mar 24;97(11):1029-36.
4. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996 Jun 1;77(14):1179-84.
5. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007 Jul 18;298(3):299-308.
6. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008 Nov 12;300(18):2142-52.
7. Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 1992 Jun;85(6):2025-33.
8. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest.* 1973 Jul;52(7):1544-68.
9. Wierzbicki AS, Graham CA, Young IS, Nicholls DP. Familial combined

hyperlipidaemia: under - defined and under - diagnosed? *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Jan;6(1):13-22.

10. Lee JC, Weissglas-Volkov D, Kyttala M, Sinsheimer JS, Jokiaho A, de Bruin TW, et al. USF1 contributes to high serum lipid levels in Dutch FCHL families and U.S. whites with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Oct;27(10):2222-7.

11. van der Vleuten GM, Isaacs A, Zeng WW, ter Avest E, Talmud PJ, Dallinga-Thie GM, et al. Haplotype analyses of the APOA5 gene in patients with familial combined hyperlipidemia. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Jan;1772(1):81-8.

12. Nohara A, Kawashiri MA, Claudel T, Mizuno M, Tsuchida M, Takata M, et al. High frequency of a retinoid X receptor gamma gene variant in familial combined hyperlipidemia that associates with atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Apr;27(4):923-8.

13. Yamazaki K, Bujo H, Taira K, Itou N, Shibasaki M, Takahashi K, et al. Increased circulating malondialdehyde-modified LDL in the patients with familial combined hyperlipidemia and its relation with the hepatic lipase activity. *Atherosclerosis*. 2004 Jan;172(1):181-7.

14. Iwata F, Okada T, Kuromori Y, Hara M, Harada K. Screening for familial combined hyperlipidemia in children using lipid phenotypes. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(5):299-303.

15. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, et al. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb*. 2008 Jun;15(3):116-21.

16. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(1):6-14.

17. Sacks FM. Dietary fat, the Mediterranean diet, and health: reports from scientific exchanges, 1998 and 2000. Introduction. *Am J Med*. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:1S-4S.

18. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets on plasma lipoproteins, weight loss, and heart disease risk reduction. *Curr Atheroscler Rep*. 2005 Nov;7(6):421-7.

19. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, Miller JI, Sorrentino M, Chan V, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 3;45(9):1379-87.

20. Tribble DL, Farnier M, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Gumbiner B, et al. Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism*. 2008 Jun;57(6):796-801.

21. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1893-900.
22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
23. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61.

表1. NIPPON DATA90、西暦2000年日本人の血清脂質調査、久山町研究におけるⅡb型高脂血症の頻度。なお、nはそれぞれのコホートにおけるⅡb型高脂血症の数を示す。

|                  | 男             | 女           | 男                     | 女          | 男           | 女          |
|------------------|---------------|-------------|-----------------------|------------|-------------|------------|
| n                | 485           | 592         | 168                   | 67         | 149         | 172        |
| 頻度%              | 13.8          | 12.1        | 8.8                   | 5.0        | 10.8        | 9.4        |
| 年齢               | 51.0±12.3     | 58.9±11.4   | 47.8±10.1             | 57.9±11.2  | 56±11       | 62±10      |
| BMI              | 25.0±2.9      | 24.5±3.1    | 25.3±2.8              | 24.9±3.4   | 24.7±2.5    | 24.6±3.8   |
| SBP (mmHg)       | 140.4±17.7    | 143.3±20.3  | 129.8±19.7            | 128.0±18.3 | 140.3±18.0  | 138.7±23.9 |
| DBP (mmHg)       | 87.1±11.5     | 84.2±12.1   | 81.1±12.6             | 77.70±11.0 | 85.6±10.6   | 81.0±13.3  |
| HbA1c (%)        | 5.2±1.0       | 5.3±1.1     | 5.1±0.9               | 5.2±0.8    | 5.3±0.9     | 5.4±0.9    |
| T-Cho (mg/dl)    | 249.0±27.5    | 254.7±30.9  | 252.1±24.2            | 255.5±31.0 | 246.1±32.2  | 248.5±34.1 |
| TG (mg/dl)       | 269.7±150.9   | 235.8±104.4 | 272.5±221.2           | 190.3±48.4 | 288.9±223.6 | 214.0±95.7 |
| HDL-c (mg/dl)    | 44.4±13.1     | 48.8±13.0   | 47.0±10.1             | 53.1±11.3  | 53.2±11.5   | 57.0±12.8  |
| LDL-c (mg/dl)    | 150.7±34.0    | 158.8±32.4  | 163.3±20.8            | 164.4±24.7 | 135.1±50.3  | 148.8±34.6 |
| non-HDLc (mg/dl) | 204.6±29.0    | 206.0±33.0  | 205.1±23.3            | 202.5±27.8 | 192.9±33.0  | 191.6±35.1 |
| 糖尿病(%)           | 13.0          | 15.0        | 3.6                   | 9.0        | 34.9        | 25.0       |
| 高血圧(%)           | 60.0          | 65.5        | 10.7                  | 25.4       | 57.7        | 51.7       |
| MetS(%)          | 38.6          | 33.5        | 32.7                  | 14.9       | 51.7        | 30.8       |
| 喫煙(%)            | 68.0          | 6.6         | 55.4                  | 7.5        | 44.3        | 9.3        |
| 冠動脈疾患(%)         | 2.5           | 4.2         | 3.6                   | 3.0        | 2.0         | 0.6        |
| 脳梗塞(%)           | 1.7           | 2.0         | 1.2                   | 0.0        | 2.0         | 1.2        |
|                  | NIPPON DATA90 |             | 西暦2000年日本人の<br>血清脂質調査 |            | 久山町研究       |            |

表2. 西暦2000年日本人の血清脂質調査における年代ごと、男女別のⅡb型高脂血症の頻度

| 年齢 | 30-39 |     | 40-49 |     | 50-59 |     | 60-69 |      | 70-79 |     |
|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|------|-------|-----|
|    | 男     | 女   | 男     | 女   | 男     | 女   | 男     | 女    | 男     | 女   |
| %  | 9.7   | 1.6 | 9.2   | 2.3 | 9.4   | 8.2 | 7.0   | 11.0 | 5.5   | 6.4 |

表 3. 高脂血症外来患者の WHO 分類による脂質プロファイルの比較検討

|                          | 正脂血症 (n=202) |       | II a (n=266) |       | II b (n=139) |       | IV (n=205) |       | p for trend |
|--------------------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|------------|-------|-------------|
|                          | mean         | SD    | mean         | SD    | mean         | SD    | mean       | SD    |             |
| age                      | 50.1         | 12.2  | 52.2         | 10.3  | 49.2         | 10.7  | 46.5       | 10.2  | <0.001      |
| Rf                       | 0.35         | 0.030 | 0.36         | 0.027 | 0.39         | 0.037 | 0.41       | 0.045 | <0.001      |
| T-Chol (mg/dl)           | 210          | 26.8  | 256          | 24.8  | 258          | 24.1  | 203        | 29.5  | <0.001      |
| TG (mg/dl)               | 89           | 32.8  | 99           | 29.7  | 208          | 57.2  | 289        | 200.8 | <0.001      |
| HDL-c (mg/dl)            | 76           | 24.1  | 66           | 16.5  | 51           | 10.2  | 49         | 12.8  | <0.001      |
| LDL-c (mg/dl)            | 116          | 19.4  | 170          | 23.0  | 165          | 20.2  | 104        | 24.8  | <0.001      |
| FBS (mg/dl)              | 108          | 17.4  | 105          | 15.6  | 104          | 13.7  | 111        | 24.7  | 0.770       |
| ApoA1 (mg/dl)            | 157          | 28.5  | 145          | 20.6  | 133          | 17.4  | 135        | 23.1  | <0.001      |
| ApoB (mg/dl)             | 92           | 14.5  | 123          | 13.9  | 133          | 12.2  | 105        | 16.7  | <0.001      |
| ApoB/LDLc                | 0.81         | 0.08  | 0.72         | 0.05  | 0.81         | 0.07  | 1.06       | 0.26  | <0.001      |
| ApoC2 (mg/dl)            | 4.6          | 2.9   | 5.0          | 6.7   | 6.8          | 2.2   | 7.7        | 3.3   | <0.001      |
| ApoC3 (mg/dl)            | 9.9          | 2.6   | 9.7          | 1.9   | 12.8         | 3.2   | 14.3       | 4.9   | <0.001      |
| ApoE (mg/dl)             | 4.5          | 1.3   | 4.7          | 1.3   | 5.6          | 1.4   | 6.1        | 3.1   | <0.001      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 22.7         | 3.3   | 23.3         | 2.9   | 24.9         | 2.9   | 24.6       | 3.2   | <0.001      |
| small dense LDL          | 8.8%         |       | 13.8%        |       | 49.6%        |       | 61.0%      |       |             |
| midband                  | 60.0%        |       | 64.4%        |       | 87.6%        |       | 95.2%      |       |             |
| DM                       | 6.1%         |       | 2.1%         |       | 5.2%         |       | 4.9%       |       |             |

表 4. メタボリックシンドロームにおけるⅡb 型、Ⅳ型の頻度及び高血圧、耐糖能異常合併率 (%)

|                           | Ⅱb   |      | Ⅳ    |      |
|---------------------------|------|------|------|------|
|                           | 男    | 女    | 男    | 女    |
| <b>MetS</b><br>(男231、女23) | 22.9 | 43.5 | 47.2 | 26.1 |
| 全体<br>(男1917、女1347)       | 8.2  | 5.1  | 19.9 | 5.5  |

|                             | 高血圧  |      | 耐糖能異常 |      |
|-----------------------------|------|------|-------|------|
|                             | 男    | 女    | 男     | 女    |
| <b>MetS-Ⅱb</b><br>(男53、女10) | 66.0 | 80.0 | 34.0  | 40.0 |
| 全体<br>(男1917、女1347)         | 21.0 | 11.3 | 12.0  | 12.6 |

表 4. メタボリックシンドロームに IIb 型を合併した人の臨床データ

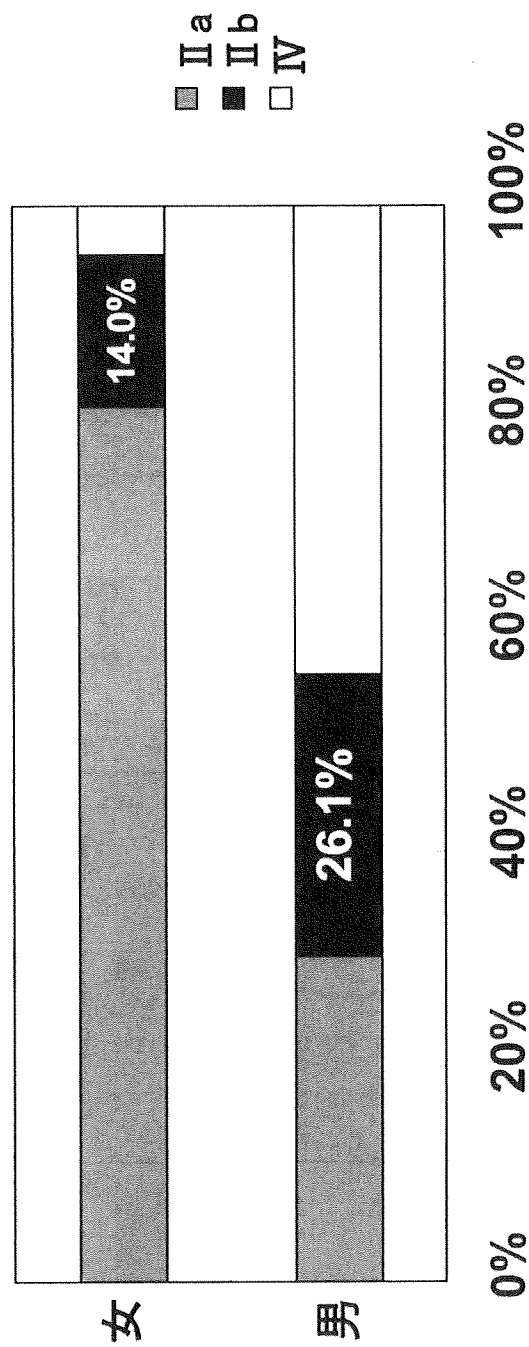
|            |   | 年齢 | BMI  | ウエスト<br>周囲径(cm) | SBP<br>(mmHg) | DBP<br>(mmHg) | T-Cho<br>(mg/dl) | TG<br>(mg/dl) | HDL-c<br>(mg/dl) | LDL-c<br>(mg/dl) | non-HDL-c<br>(mg/dl) | RLP-c<br>(mg/dl) | HbA1c<br>(%) | 空腹時血糖<br>(mg/dl) |      |
|------------|---|----|------|-----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------|------------------|------|
| MetS- II b | 男 | 平均 | 50.6 | 26.7            | 94.0          | 140           | 88               | 252           | 45               | 164              | 207                  | 9.2              | 5.3          | 111              |      |
|            |   | SD | 10.2 | 2.5             | 6.1           | 21.6          | 12.5             | 30.6          | 9.2              | 25.8             | 29.2                 | 4.8              | 0.8          | 27.3             |      |
|            | 女 | 平均 | 60.5 | 29.1            | 94.5          | 137           | 84               | 257           | 193              | 54               | 164                  | 203              | 9.0          | 5.6              | 104  |
|            |   | SD | 7.7  | 3.1             | 5.1           | 19.0          | 6.3              | 29.7          | 42.5             | 9.6              | 24.4                 | 23.3             | 6.6          | 1.3              | 21.0 |
| 全体         | 男 | 平均 | 46.3 | 23.4            | 84.1          | 125           | 76               | 201           | 55               | 119              | 146                  | 6.2              | 4.9          | 98               |      |
|            |   | SD | 13.1 | 3.2             | 8.9           | 17.3          | 11.9             | 33.8          | 130.1            | 14.4             | 30.6                 | 35.7             | 8.9          | 0.6              | 18.8 |
|            | 女 | 平均 | 45.7 | 22.4            | 73.2          | 120           | 73               | 200           | 92               | 65               | 130                  | 153              | 3.6          | 4.8              | 91   |
|            |   | SD | 17.0 | 3.4             | 10.8          | 17.9          | 11.2             | 35.5          | 60.2             | 14.4             | 31.1                 | 35.8             | 4.3          | 0.5              | 13.1 |

表 6. 高脂血症外来におけるⅡb型高脂血症患者治療

|                     | 男性 (n=27) |      | 女性 (n=39) |      | 男+女 (n=66) |      |
|---------------------|-----------|------|-----------|------|------------|------|
|                     | 平均        | SD   | 平均        | SD   | 平均         | SD   |
| 年齢                  | 56.3      | 13.6 | 62.6      | 10.3 | 60.0       | 12.1 |
| BMI                 | 23.9      | 3.3  | 24.5      | 3.5  | 24.3       | 3.4  |
| SBP (mmHg)          | 131       | 14   | 133       | 19.4 | 132        | 17.4 |
| DBP(mmHg)           | 77        | 9.5  | 79        | 13.2 | 78         | 11.8 |
| 治療前HbA1c (%)        | 5.8       | 0.5  | 6.6       | 1.3  | 6.3        | 1.2  |
| 治療前TC (mg/dl)       | 281       | 46.2 | 283       | 35.7 | 282        | 40.0 |
| 治療前TG (mg/dl)       | 237       | 58.9 | 212       | 53   | 222        | 56.5 |
| 治療前HDL-c (mg/dl)    | 49.0      | 11.2 | 55.5      | 12.0 | 52.8       | 12.0 |
| 治療前計算LDL-c (mg/dl)  | 185       | 42.2 | 185       | 33.4 | 185        | 37.0 |
| 治療前non-HDLc (mg/dl) | 232       | 44.2 | 227       | 33.2 | 229        | 37.8 |
| 治療後HbA1c (%)        | 6.0       | 0.4  | 6.2       | 0.4  | 6.2        | 0.4  |
| 治療後TC (mg/dl)       | 197       | 20.2 | 214       | 27.9 | 207        | 26.1 |
| 治療後TG (mg/dl)       | 148       | 55.1 | 146       | 48.4 | 147        | 50.8 |
| 治療後HDL-c (mg/dl)    | 48.2      | 11.2 | 57.2      | 13.5 | 53.5       | 13.3 |
| 治療後計算LDL-c (mg/dl)  | 119       | 23.8 | 128       | 23.4 | 124        | 23.7 |
| 治療後non-HDLc (mg/dl) | 149       | 21.7 | 157       | 26.7 | 153        | 24.8 |
| 糖尿病 (%)             | 22.2      |      | 38.5      |      | 32.9       |      |
| 高血圧 (%)             | 51.9      |      | 56.4      |      | 53.7       |      |
| MetS (%)            | 44.4      |      | 33.3      |      | 37.3       |      |
| 喫煙 (%)              | 7.4       |      | 5.1       |      | 6.0        |      |
| 冠動脈疾患 (%)           | 11.1      |      | 7.7       |      | 9.0        |      |
| 脳梗塞 (%)             | 7.4       |      | 5.1       |      | 6.0        |      |
| スタンダードスタチン (%)      | 18.5      |      | 30.8      |      | 25.8       |      |
| ストロングスタチン (%)       | 59.3      |      | 41.0      |      | 48.5       |      |
| フィブラート (%)          | 18.5      |      | 15.4      |      | 16.7       |      |
| ゼチア (%)             | 7.4       |      | 2.6       |      | 4.5        |      |
| Combination (%)     | 7.4       |      | 10.3      |      | 9.1        |      |



図1.WHO分類による脂質異常症の頻度



## 図2. II b型高脂血症患者カテゴリー別管理目標値

・動脈硬化性疾患診療ガイドラインに基づくLDL-Cの管理目標を達成したのち、TGが200mg/dlを超える場合、nonHDL-Cを管理目標とする。

| 治療方針の原則                             | カテゴリー           |               | 脂質管理目標値 (mg/dL) |                  |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|------------------|
|                                     |                 | LDL-C以外の冠危険因子 | 第1目標<br>LDL-C   | 第2目標<br>nonHDL-C |
| 一次予防<br>まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を検討する | I<br>(低リスク群)    | 0             | <160            | <190             |
|                                     | II<br>(中等度リスク群) | 1~2           | <140            | <170             |
|                                     | III<br>(高リスク群)  | 3以上           | <120            | <150             |
| 二次予防<br>生活習慣の改善とともに薬物治療を検討する        | 冠動脈疾患の既往        |               | <100            | <130             |

## 我が国の血漿 HDL-コレステロール管理基準に関する考え方

原発性高脂血症治療研究班会議(2009年1月30日)への報告の改訂版(2009年5月2日)

横山信治

名古屋市立大学医学研究科基礎医科学講座生物化学分野

### 1、HDL の臨床的意義

血漿 HDL 濃度が低いほど冠状動脈疾患のリスクは増し高いほど減少するという関係は動かしがたい疫学的事実である。また、培養細胞に HDL を作用させると、細胞-コレステロール(CH)が HDL により「引き抜かれる」ことも、ほぼ間違いがない実験観察結果である。この二つの流れから、HDL は動脈硬化発症に対する「防御因子」として働いていると考えられている。そして、これは、HDL が、末梢細胞では異化できない CH を回収しその異化のために肝臓へと輸送する経路で中心的役割を演ずることと関連があると考えられる。我が国の虚血性心疾患の発症への関与を公衆衛生的に考えると、LDL 上昇よりは HDL 低下がむしろ大きく寄与することを示唆する成績は多い。名古屋市立大学に於ける検討でも、冠状動脈造影実施患者における冠状動脈の狭窄は、総 CH や LDL-CH よりもトリグリセリド(TG)や HDL-CH との相関がより強く認められ[1, 2]、この傾向は他の報告でも一般的である。我が国においては、HDL-CH は、動脈硬化症の強い支配因子であり、公衆衛生的には LDL より重要な危険因子であることが示唆される。

HDL は他のリポ蛋白質と比べて小さく(直径 10 ナノメートル以下)、比重の小さい TG を多く含まず、比重の大きい蛋白質を多く含むため、他のリポ蛋白質より水和密度が大きい( $d = 1.063 - 1.21$ )。HDL の基本的機能は他の血漿リポ蛋白質と同じく血液や細胞外液の流れを利用した CH の細胞間あるいは臓器間での輸送である。動物にとって、CH は生合成に手間とエネルギーを要し、また食餌性の摂取も十分に保証されていたものではなく、生体はこれを貴重品として「大切に」使うシステムを進化させてきた。その結果、CH は異化によってもエネルギーには転換されず、ごく僅かのステロイドホルモン産生への利用を除くと、殆どが肝臓に於いて胆汁酸に変換されその再利用を繰り返す。従って、大部分の体細胞では、CH は代謝回転のために細胞から放出されねばならない。HDL はこうした CH を受け取り、その水酸基に脂肪酸をエステル結合させてコレステリルエステル形に変えた後、アポ B リポ蛋白質に渡して肝臓への回収ルートにのせ、または HDL 自らによって、肝臓へ運ぶ。これらのことから、HDL が動脈硬化症に対して防御的に働く理由は、LDL 等から細胞内に過剰に蓄積しようとする CH を細胞外に引き出し、細胞内への蓄積を抑えるためであろうと考えられている。

独立して HDL を上昇させる薬剤はまだ市場にはない。従って HDL を増加させることが動脈硬化性疾患の予防・治療に役立つのか否かの問いに対する答えはまだない。しかし、後述するように、

最近、HDL に研究者の目が向き、その代謝についての研究成果も上がり始めて、これを標的とした薬剤開発も活発になっており、既存の薬剤の中にも HDL 上昇をもたらすものが少なからずある。一般的に、TG を減らす薬剤は HDL を増加させるが、これは高 TG 血症が CETP を介して低 HDL 血症を起こす病態を改善することが主な理由である[3]と同時に、フィブラート剤では直接 HDL 産生を増加させる作用があることも示されている[4]。また、多くの臨床試験ではスタチンが LDL 低下に伴い HDL 上昇を起こすことが知られているが、その機構について、肝臓における HDL 新生は末梢とは逆にスタチンにより増加することが、最近報告されている[5]。運動や飲酒による HDL 上昇の機序は十分には解明されていない。CETP 阻害による HDL 上昇については、後述するように、その薬剤開発が戦術的齟齬により失敗したことから[6]、その是非についての結論が先送りされてしまった。

## 2、リスク低下戦略における HDL の位置づけ

虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の主要な危険因子である高 LDL 血症や高 TG 血症を標的とした多くの大規模臨床試験により、LDL や TG の低下が虚血性心疾患の発症を予防すること、とりわけ LDL-C の低下はその死亡を減らし、その結果高リスク群では総死亡者数を減らすことが出来ることが、示されてきた。そして、これらの結果に対する層別解析により、少なからぬ試験において、HDL-C の上昇が「統計学的に独立した因子」として、疾患の予防に寄与しているとする結論が導かれている。先に述べた HDL-C の「負の危険因子」としての強い疫学的寄与の背景と、こうした HDL-C 上昇の予防医学的意味の「間接的証明」を考慮すれば、脂質異常症治療に於ける HDL-C の管理に何らかの目標を設定すべきであるとの議論には根拠があると言える。しかし、HDL-C の増加を特異的標的とした治療技術の開発が実用化されておらず、それによる動脈硬化性疾患の予防・治療の直接的証明がない段階で、LDL-C 低下や高 TG 血症の治療に於ける evidence-based の管理治療の定量的指針のように HDL 管理についてのコンセンサスを形成することが困難であることも否定できない。現段階では、HDL-C の特異的上昇技術による大規模臨床試験の結果がもたらされるまでは、HDL に関するどのような治療指針も、間接的状況証拠にもとづく「提言」の域を越えることはできない。

HDL-C 上昇の抗動脈硬化効果について、最近これに否定的示唆を与える結果が報告され、議論に多少の混乱招いている。一つは、CETP 阻害剤 torcetrapib の開発のために行われた HDL-C 上昇による虚血性心疾患予防の大規模臨床試験の、治療薬群での死亡率の上昇のための中止であり[6]、今ひとつは、HDL 産生の葎速蛋白質 ABCA1 の機能喪失遺伝子変異が虚血性心疾患のリスクとならないとする大規模疫学調査の結果である[7]。前者は、「CETP 阻害による HDL 上昇は抗動脈硬化作用を持たない」という見解をもつ研究者の議論を裏付けたようにも見え、またさらに一般的に「HDL 上昇戦略は間違いである」という主張も一部にみられるようになってきた。しかし、この結果は必ずしも CETP 阻害剤そのものの失敗を意味するものとは言えず、torcetrapib という特定の薬剤の持つ血圧上昇作用が、こうした結果をもたらした公算が強い。このため、CETP 阻害による HDL 上昇が是か非

かという医学にとっての最重要問題の解決が先送りされてしまい、さらに HDL 上昇薬一般の開発戦略のハードルを非常に高いものにしてしまったという、二重の後遺症を残す結果になってしまった。また、ABCA1 変異の研究は、HDL の低下が最大 20 %程度であり、これが低 HDL 血症のリスクを否定するものでは必ずしもないと判断される。

こうした状況を踏まえれば、HDL-CH 上昇を抗動脈硬化戦略の重要な一つとする状況は、CETP 阻害という手段を含めて、基本的には変わっていないと考えられる。これを整理すると、1) HDL-CH の低下は動脈硬化性疾患の強い危険因子である、2) その改善(上昇)をはかることは、リスク軽減をもたらすと考えることには合理的根拠がある、3) HDL-CH 上昇が動脈硬化性疾患の予防治療をもたらすという直接的証拠はまだ得られていない、ということになる。ただし、HDL-CH の増減は、HDL の粒子数の増減とその粒子サイズを増減の両方を包括するパラメータであり、その臨床的意義の差は、将来問題になるかもしれない。

### 3、HDL-CH 上昇による動脈硬化予防のシミュレーション

LDL-CH 低下による動脈硬化性疾患のリスク低下、evidence-based の観点から具体的にいえば虚血性心疾患の発症の確率を下げることに、定性的な科学的根拠がある。一方、これを診療の指針として具体化する時には、定量的な提示を行うことが避けられない。すなわち、対象となる群における治療目標の設定における考え方の問題である。LDL-CH 上昇によるリスク上昇の定量的プロフィールが必要であり、できれば、その治療がこのリスク上昇曲線を逆に辿っていることを直接示す成績が望ましい。そして、医学的な目標設定はこれのみで行うことが不可能ではないが、実際にはその群における LDL-CH の分布や人口構成などにより、この基準の設定によっては治療の費用対効果に相当の影響を与える。従って、こうした因子を含むシミュレーションは、指針の策定においては行っておかなければならない作業の一つである。

一例を示す。図 1A は、simvastatin 治療群を 5 年間追跡した cohort study である JLIT における LDL-CH 値と心筋梗塞(致死的・非致死的)の発症率(年千人あたり)である[8]。これと図 1B に示す該当する年齢群における日本人の LDL-CH 分布[9]、それに該当年代に於ける日本人の人口構成から、LDL-CH の管理目標を下げゆきそれが 100 % 達成できたと仮定したときの治療対象人口と患者発生予防数を計算することが出来る(図 1C)。これによれば、NNT(number needed to treat)の逆数で表した一次予防効率は LDL-CH 値 140 mg/dl まではかなり高いが、これを 120 mg/dl に下げるところから急激に低下し、これを反映して心筋梗塞発症の減少は 目標を 140 mg/dl 以下に設定しても頭打ちとなる。これから見て、少なくとも JLIT の結果を基にした一次予防の目標値の設定は、大雑把に言って LDL-CH 140 mg/dl が医学的にも医療経済学的にも合理的根拠のある数字とすることになる。この場合、予防の限界は、心筋梗塞の 30 - 35 %程度であり、スタチンを用いて行われた我が国唯一の虚血性心疾患への大規模介入試験 MEGA study の結果と良い一致を示す[10]。

一方、図 2A に示すのは我が国において前向きリスク評価を行った JLIT を含む三つの疫学調査における HDL-CH 上昇による虚血性心疾患のリスク低下の成績である[8, 11, 12]。それぞれのエンドポイントの臨床的定義が一致していないので発症率の値を直接比較することは困難であるが、LDL-CH 上昇の場合と比べて、いずれにおいても高 HDL-CH 側でのリスクの低下の「底打ち」程度が小さく、言い換えれば HDL-CH に依存したリスクの低下が 60 mg/dl を越えても一致して認められる。このうち、治療の結果の解析である JLIT の成績を用いて、日本人の HDL-CH の分布曲線(図 2B)[9]と人口構成をもとに、LDL-CH と同様のシミュレーションを試みた結果を図 2C に示す。この場合、HDL-CH 上昇によるリスク低下の関係は直接には証明されていないので、HDL 低下によるリスク上昇が HDL-CH 上昇させることで可逆的に低下するという仮定に基づいたシミュレーションということになる。LDL の結果と対照的に、HDL-CH の上昇による予防効率の低下や底打ちは、HDL-CH 60 mg/dl までは、殆ど認められない。これを反映して、心筋梗塞の予防は、HDL-CH を 60 mg/dl を越えて上昇させても、さらに達成できる。その結果、HDL-CH 上昇によって心筋梗塞のリスクを可逆的に低下させられると言う仮定の下では、我が国の心筋梗塞の 60 - 70 %を予防することが出来るということになる。

この結果を見る限り、HDL-CH の管理基準・治療指針には「低 HDL-CH」の基準を設ける必要はなく、「高ければ高いほど良い」という結論になる。しかし、図 2 A の結果を見ると、調査によっては HDL-CH 50 mg/dl 前後から、とりわけ 40 mg/dl 以下では、その低下によるリスクの上昇が比較的大きくなる結果を示すものもあり、「要注意」レベルをこのあたりにおくことに根拠なしとは言えない。一方、高 HDL-CH については、議論が分かれる。まず、60 mg/dl を越えても「高ければ高いほど良い」とする根拠は、疫学的成績からは得られない。これは、この範疇では(我が国では高 HDL-CH 血症が多いとはいえ)母集団自身が小さくなることと疾患の発症が少なく、統計学的に有意な結果を得ることが難しいことであろう。これに加えて、この範囲には HDL 上昇がリスク低下とならないという見解が存在するホモ型 CETP 欠損症の症例が含まれてくることが、議論をしにくくしている。HDL-CH が 70 mg/dl を越えてもそれ以上のリスク低下はみとめ難いことと、ホモ型 CETP 欠損ではリスクの上昇が示唆されることの二つがこの議論の根拠とされている[13]。一方、ホモ型 CETP 欠損症の HDL-CH は 80 mg/dl 以上で、その多くは 100 mg/dl から 200 mg/dal 以上に達するものもあり[13-16]、これらは明らかに一般的な HDL 上昇とは区別されて考えられるものであろう。しかしそのリスク上昇については、研究者の間での見解は完全に一致しているわけではない。その意味では、80 mg/dl を越える高 HDL-CH ではホモ型 CETP 欠損症を鑑別することが必要となり、またこの値を超えて HDL-CH を管理維持することには、その是非を結論できるだけの臨床的実験的証拠がない。

#### 4、HDL-CH についての管理基準の提案

以上の議論を踏まえて、HDL-CH の管理基準を次のように整理する。

1) HDL の低下は、(1)とりわけ我が国においては、動脈硬化性疾患発症の強い危険因子であり、公衆

衛生的には LDL-CH の上昇よりも重要な危険因子と言えるかも知れず、(2)その改善(上昇)がリスク軽減をもたらすと考えることには、合理的根拠があるが、(3)HDL-CH 上昇が動脈硬化性疾患の予防治療をもたらすという直接的証拠はまだ得られていない。

2)何らかの介入手段による HDL-CH の上昇がリスク低下を可逆的にもたらすとすれば、その効果は少なくとも HDL-CH 60 mg/dl を越えて期待でき、最終的に我が国の 60 - 70 %の虚血性心疾患の予防が可能とのシミュレーションが成り立つ。

3)リスク管理上の低HDL-CH血症の定義は、現在の 40 mg/dl 以下の設定を積極的に変更する理由は乏しいが、疫学調査の結果からは「正常範囲」においても「高ければ高いほどリスクが低い」と言える。HDL-CH の増加は、60 mg/dl を越えて、おそらく 70 mg/dl まではリスクを減らす可能性が有るが、80 mg/dl を越えてこれが期待できる根拠はない。ホモ型 CETP 欠損症では、リスクの上昇の可能性も視野に入れて、他のリスクの管理を行いつつ追跡観察をすべきである。

## References

- [1] K. Sasai, K. Okuyama-Noji, T. Hibino, R. Ikeuchi, N. Sakuma, T. Fujinami, S. Yokoyama, Human cholesteryl ester transfer protein (CETP) measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit CETP: Plasma CETP and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients, *Clin. Chem.* 1998; 44: 1466-73.
- [2] A. Goto, K. Sasai, S. Suzuki, T. Fukutomi, S. Ito, T. Matsushita, M. Okamoto, T. Suzuki, M. Itoh, K. Okuyama-Noji, S. Yokoyama, Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based on coronary angiography, *Atheroscler.* 2001; 159: 153-63.
- [3] B. Foger, A. Ritsch, A. Doblinger, H. Wessels, J.R. Patsch, Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol. Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 1430-6.
- [4] R. Arakawa, N. Tamehiro, T. Nishimaki-Mogami, K. Ueda, S. Yokoyama, Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apolipoprotein A-I-mediated high-density lipoprotein biogenesis by enhancing transcription of ATP-binding cassette transporter A1 gene in a liver X receptor-dependent manner, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1193-7.
- [5] N. Tamehiro, Y. Shigemoto-Mogami, T. Takeya, K. Okuhira, K. Suzuki, R.

Sato, T. Nagao, T. Nishimaki-Mogami, Sterol regulatory element-binding protein-2- and liver X receptor-driven dual promoter regulation of hepatic ABC transporter A1 gene expression: mechanism underlying the unique response to cellular cholesterol status, *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 21090-9.

[6] P.J. Barter, M. Caulfield, M. Eriksson, S.M. Grundy, J.J. Kastelein, M. Komajda, J. Lopez-Sendon, L. Mosca, J.C. Tardif, D.D. Waters, C.L. Shear, J.H. Revkin, K.A. Buhr, M.R. Fisher, A.R. Tall, B. Brewer, ILLUMINATE Investigators, Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events, *New Engl. J. Med.* 2007; 357: 2109-22.

[7] R. Frikke-Schmidt, B.G. Nordestgaard, M.C. Stene, A.A. Sethi, A.T. Remaley, P. Schnohr, P. Grande, A. Tybjaerg-Hansen, Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease, *JAMA* 2008; 299: 2524-32.

[8] M. Matsuzaki, T. Kita, H. Mabuchi, Y. Matsuzawa, N. Nakaya, S. Oikawa, Y. Saito, J. Sasaki, K. Shimamoto, H. Itakura, J.-L.S. Group, Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia, *Circ. J.* 2002; 66: 1087-95.

[9] Research Committee on Serum Lipid Level Survey 1990 in Japan. Current state of and recent trends in serum lipid levels in the general Japanese population., *J. Atheroscler. Thromb.* 1996; 2: 122-32.

[10] H. Nakamura, K. Arakawa, H. Itakura, A. Kitabatake, Y. Goto, T. Toyota, N. Nakaya, S. Nishimoto, M. Muranaka, A. Yamamoto, K. Mizuno, Y. Ohashi, MEGA Study Group, Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial, *Lancet* 2006; 368: 1155-63.

[11] A. Kitamura, H. Iso, Y. Naito, M. Iida, M. Konishi, A.R. Folsom, S. Sato, M. Kiyama, M. Nakamura, T. Sankai, T. Shimamoto, Y. Komachi, High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men, *Circulation* 1994; 89: 2533-9.

[12] T. Okamura, T. Hayakawa, T. Kadowaki, Y. Kita, A. Okayama, H. Ueshima, NIPPON DATA90 Research Group, The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population, *Atherosclerosis* 2006; 184: 143-50.



- [13] K. Hirano, S. Yamashita, N. Nakajima, T. Arai, T. Maruyama, Y. Yoshida, M. Ishigami, N. Sakai, K. Kameda-Takemura, Y. Matsuzawa, Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1053-9.
- [14] A. Inazu, M.L. Brown, C.B. Hesler, L.B. Agellon, J. Koizumi, K. Takata, Y. Maruhama, H. Mabuchi, A.R. Tall, Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation, *New Eng. J. Med.* 1990; 323: 1234-8.
- [15] A. Inazu, X.-C. Jiang, T. Haraki, K. Yagi, N. Kamon, J. Koizumi, H. Mabuchi, R. Takeda, K. Takata, Y. Moriyama, M. Doi, A.R. Tall, Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol, *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1872-82.
- [16] T. Maruyama, N. Sakai, M. Ishigami, K. Hirano, T. Arai, S. Okada, E. Okuda, A. Ohya, N. Nakajima, K. Kadowaki, E. Fushimi, S. Yamashita, Y. Matsuzawa, Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia, *Atherosclerosis* 2003; 166: 177-85.

Figure 1. LDL の低下による日本人の虚血性心疾患の予防。A: 日本人の血漿 LDL コレステロール濃度の分布曲線[9]。B: JLIT における血漿 LDL コレステロールと「心筋梗塞」発症のリスク[8]。C: グラフ A とグラフ B 及び日本人の人口構成データからの「心筋梗塞」発症予防のシミュレーション。緑の実線: JLIT 対象年齢の全日本人の LDL コレステロールを各ブロック右端の数値まで完全に管理した場合の予防効率 (NNT の逆数の千倍)。

Figure 2. HDL の増加による日本人の虚血性心疾患の予防。A: 日本人の血漿 HDL コレステロールの分布曲線[9]。B: 日本人の血漿 HDL コレステロールと虚血性心疾患の発症リスク。JLIT における「心筋梗塞」[8]、北村・磯らによる「冠状動脈疾患」と「心筋梗塞確定診断」[11]、NIPPON DATA による「心血管病による死亡」[12]。C: グラフ A とグラフ B 及び日本人の人口構成データからの「心筋梗塞」発症予防のシミュレーション。緑の実線: JLIT 対象年齢の全日本人の HDL コレステロールを各ブロック左端の数値まで完全に管理した場合の予防効率 (NNT の逆数の千倍)。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名            | 書籍全体の編集者名                   | 書籍名                            | 出版社名 | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|------|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|------|-----|------|---------|
| 山下静也 | 脂質代謝異常 脂質・リポ蛋白代謝総論 | 総編集：小川 聡 部<br>門編集：伊藤 裕、花房俊昭 | 内科学書 改訂第7版 Vol 5 内分泌疾患、代謝・栄養疾患 | 中山書店 | 東京  | 2009 | 310-323 |
| 山下静也 | 3. 原発性高脂血症         | 総編集：小川 聡 部<br>門編集：伊藤 裕、花房俊昭 | 内科学書 改訂第7版 Vol 5 内分泌疾患、代謝・栄養疾患 | 中山書店 | 東京  | 2009 | 329-340 |
| 山下静也 | 高密度リポ蛋白 (HDL) 代謝異常 | 総編集：小川 聡 部<br>門編集：伊藤 裕、花房俊昭 | 内科学書 改訂第7版 Vol 5 内分泌疾患、代謝・栄養疾患 | 中山書店 | 東京  | 2009 | 353-361 |

## 雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                     | 巻号       | ページ     | 出版年  |
|--|--|--------------------------|----------|---------|------|
| I.Sato, Y.Ishikawa, A.Ishimoto, S.Katsura, A.Toyokawa, F.Hayashi, S.Kawano, Y.Fujioka, S.Yamashita, S.Kumagai  | Significance of measuring serum concentrations of remnant lipoproteins and apolipoprotein B-48 in fasting period   | J Atherosclerosis Thromb | 16(1)    | 12-20   | 2009 |
| D.Masuda, Y.Nakagawa-Toyama, K.Nakatani, M.Inagaki, K.Tsubakio-Yamamoto, J.C.Sandoval, T.Ohama, M.Nishida, M.Ishigami, S.Yamashita   | Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type Iib hyperlipidemia   | Eur J Clin Invest        | 39(8)    | 689-698 | 2009 |
| S.Yamashita, R.Kawase, H.Nakaoka, K.Nakatani, M.Inagaki, M.Yuasa-Kawase, K.Tsubakio-Yamamoto, J.C.Sandoval, D.Masuda, T.Ohama, Y.Nakagawa-Toyama, A.Matsuyama, M.Nishida, M.Ishigami | Differential reactivities of four homogeneous assays for LDL-cholesterol in serum to intermediate-density lipoproteins and small dense LDL: Comparisons with the Friedewald equation | Clin Chim Acta           | 410(1-2) | 31-38   | 2009 |

|  |   |                             |                 |         |      |
|--|---|-----------------------------|-----------------|---------|------|
| Sekiya M, Yahagi N, Tamura Y, Okazaki H, Igarashi M, Ohta K, Takanashi M, Kumagai M, Takase S, Nishi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Ohashi K, Iizuka Y, Yagyu H, Gotoda T, Nagai R, Shimano H, Yamada N, Kadowaki T, Ishibashi S, Osuga J | Hormone-sensitive lipase deficiency suppresses insulin secretion from pancreatic islets of Lep ob/ob mice.                              | Biochem Biophys Res Commun. | 387巻3号<br>2009年 | 511-515 |      |
| Arai H   | Geriatrics in the most aged country, Japan  | Arch Gerontol Geriatr       | 49 Suppl<br>2   | S1-2    | 2009 |
| Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M.  | Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice | Atherosclerosis             | 204             | 388-94  | 2009 |
| Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, and Arai H.   | C-C Chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice.               | J Atheroscler Thromb.       | in press        |         | 2010 |
| 荒井秀典   | メタボリックシンドロームに対する食事・運動療法による効果の検討   | メタボリックシンドローム                | 巻1号             | 15-20   | 2009 |
| 荒井秀典   | 心血管イベントの制圧を目指した新しい脂質異常症の治療戦略  | 日本体質医学会雑誌                   | 巻1号             | 52-55   | 2009 |
| 衛藤雅昭、服部由香、寺澤理恵、斉藤美恵子   | 家族性Ⅲ型高脂血症   | The Lipid                   | 20              | 383-387 | 2009 |
| Masaki Ogata, Maki Tsujita, Mohammad Anwar Hossain, Nobukatsu Akita, Frank J. Gonzalez, Bart Staels, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Genjiro Kimura, and Shinji Yokoyama   | On the Mechanism for PPAR Agonists to Enhance ABCA1 Gene Expression   | Atherosclerosis             | 205             | 413-419 | 2009 |