

# 高脂血症

## Hyperlipidemia

[要 旨] 食生活の欧米化とモータリゼーションがすでに浸透してしまった日本の状況からみると、今後日本人の高脂血症の頻度が急激に低下する可能性は少なく、近未来に虚血性心疾患による死亡が日本における重大な社会問題になることは容易に想像される。虚血性心疾患の主なリスクファクターのなかで高コレステロール血症はもっとも重要であり、その evidence も揃っている<sup>1)</sup>。一方、最近では海外、国内を問わず、高トリグリセライド血症も虚血性心疾患のリスクファクターとして認識されており<sup>2)3)</sup>、Metabolic syndrome<sup>4)</sup>に代表される冠動脈疾患のリスクファクター集積症候群のコンポーネントとしても重要視されている(表1)。ところで、高脂血症を診断し血中脂質を管理する目的は、単に血清脂質を低下させることではなく、高脂血症を基盤として発症する動脈硬化性疾患、特に冠動脈疾患(CHD)の発症を予防することにある。高脂血症の診療の観点からは、LDL-コレステロールの管理が中心となりがちとなるが、脳梗塞や閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患も管理対象とし、かつ、高トリグリセライド血症、低HDL血症、さらに、高血圧、肥満、喫煙などの脂質以外の危険因子も考慮し、総合的なリスク評価を行うことを最終目標とすべきである。

[キーワード] LDL-コレステロール, トリグリセライド, HDL, Metabolic syndrome, RLP-C, small, dense LDL

### はじめに

血中コレステロール、特に LDL-コレステロールは心筋梗塞の最も強いリスクであるが、日本人では心筋梗塞の発症率は未だに欧米人の3分の1程度であり、高コレステロール血症の合併の頻度も低く、虚血性心疾患の発症予防のためには特に日本人では LDL-C の管理のみでは不十分であり、心筋梗塞に対する他の危険因子を十分考慮しなくてはならない。したがって、高脂血症の診断は、血清脂質値によって一律に行うものでなく、個々の患者が環境因子を含みどのような危険因子をもっているのかを把握し、その患者の脂質値がどの程度リスクになるのか、また、どの程度まで管理しなければならないのかを決定することにある。

表1 メタボリックシンドロームの診断基準(2005)<sup>4)</sup>

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 85cm 女性 90cm (内臓脂肪面積 男女ともに 100cm <sup>2</sup> に相当)
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症	150mg/dl
かつ/または	
低HDLコレステロール血症	< 40mg/dl
	男女とも
収縮期血圧	130mmHg
かつ/または	
拡張期血圧	85mmHg
空腹時血糖値	110mmHg

\*CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行う事が望ましい。

\*ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。

\*メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が勧められるが診断には必須ではない。

\*高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

### 高脂血症の臨床症状

高脂血症そのものに臨床症状はない。高脂血症が持続して、そのエンドポイントとして、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症が生じる。それぞれの臨床症状については別稿に委ねる。ただ、高脂血症治療を実践するにあたってその根拠とするために頸動脈エコーを行い、中膜内膜肥厚(IMT)の程度や粥腫(プラーク)の有無をチェックすることが推奨される。本法は非侵襲的でX線の被爆もなく、この結果の説明は個々の症例に積極的な高脂血症治療の必要性の理解を得る手段として極めて有効である。また、高感度(hs)-CRPを用いて血管内炎症の有無をチェックすることも積極的な高脂血症治療を進める根拠として今後必要となろう。因みに0.2から0.3mg/dlが血管内炎症を表し、0.05mg/dlあたりであれば正常と判断できる。勿論1.0mg/dl以上になるともはや全身の炎症の存在を示すことになり、動脈硬化についての診断的意義は失われる。

### 血中脂質のスクリーニング

血清脂質に対する臨床検査としては、早朝空腹時の総コレステロール(TC)値、トリグリセライド(TG)値、HDL-コレステロール(C)値、およびこれらの値からFriedewaldの式 [LDL-コレステロール値 = (TC 値) - (HDL-C 値) - (TG 値 ÷ 5)] によるLDL-コレステロール値が基本となる(図1)。本計算式で求められたLDL-コレステロール値は厳密にはLDL分画と同様にリスクの高いリポ蛋白であるレムナント中のコレステロールも含まれる(図2)<sup>5)</sup>。しかし、トリグリセライド値が400mg/dlを超える症例や、早朝空腹時採血ができない場合はLDL-コレステロール値の計算ができないため、LDL-C直接測定法が有用となる。ただし、測定キット間によりLDL-C値のなかにレムナント分画の含まれる率が異なり、レムナントが増加するような対象では注意が必要である<sup>6)7)</sup>。できれば動脈硬化惹起性の高いLp(a)、RLP-コレステロール(RLP-C)<sup>8)</sup>それからsmall, dense LDLの存在を推定するアポ蛋白B値も求めたい。

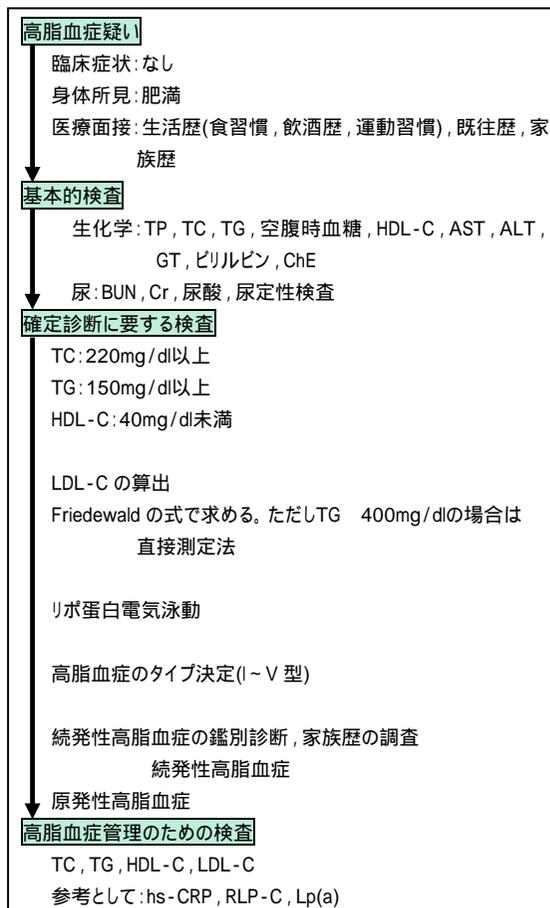


図1 高脂血症が疑われた場合の検査のフローチャート

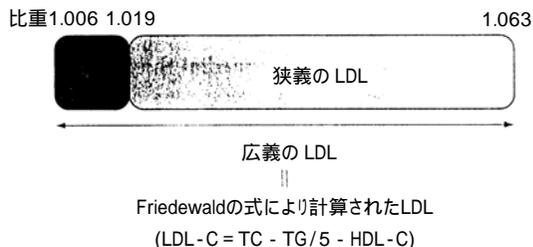


図2 Friedewaldの式にて求めたLDL-コレステロール値<sup>4)</sup>

広義のLDL分画：比重1.006-1.019と真のLDL分画：比重1.019-1.063

LDL サイズについては三島らによるリポ蛋白分画精密測定法(保険診療が認められている)を用いた推定法<sup>9)</sup>もあり, さらに最近では Hirano らによる small, dense LDL-コレステロールの直接測定法も開発され, すでに外注により検査可能となっている<sup>10)</sup>。

### 高脂血症の確定診断

まず, 続発性の高脂血症を見出し, 原疾患の治療を優先する(図1)。ただし糖尿病の場合は血糖コントロールがベストの状態になるのを待たずに積極的に血中脂質の管理を行ってもかまわない。一方, WHO による原発性の高脂血症のタイプ別の診断には血中に存在する外因性のトリグリセライドを除去するために14時間程度の絶食後の採血が望ましいが, そのような状態が本人の日常生活を反映するものではないので, このような高脂血症のタイプ別の診断にはあまり臨床的意義はない。むしろ食後の採血(日本人はむしろ常に食後であるといえる)でトリグリセライド値や RLP-C 値を測定し, 個々の症例のリスクレベルを推定する方が実践的である。

### 家族性高脂血症の確定診断

#### A. 家族性高脂血症の診断基準

高脂血症には遺伝性のものが含まれ, そのうち, 家族性高コレステロール血症(FH), 家族性複合型高脂血症(FCHL), 家族性 III 型高脂血症はいずれも冠動脈疾患を発症しやすい病態である。FH は LDL 受容体の遺伝的な欠損であり, 常染色体優勢遺伝形式をとり, ホモ接合体のみならずヘテロ接合体も高コレステロール血症を呈する。FCHL は polygenic であり, 発症の原因は明らかにされていないが, 多くの場合 small, dense LDL を合併するのが特徴とされている。家族性 III 型高脂血症はアポ E2 ホモ接合体あるいは稀にアポ E 変異種から発症する。これらの診断は治療方針を決めるためにも重要であり, 厚生省および厚生労働省研究班による診断基準を示す(表2)<sup>11)</sup>。FH や FCHL では家族歴の聴取が重要となる。これらの疾患のうち, FH は著明な高コレステロール

を呈し極めて心筋梗塞のリスクが高く, 積極的な薬物治療を必要とするため, 上記の管理目標に当てはめることなく, 別個に対応する必要がある。また, FCHL と家族性 III 型高脂血症, いずれも食事療法によく反応するが, 薬物治療が必要となることが多い。

#### B. 家族性高脂血症の臨床検査

FH は家族歴と血清脂質以外に, 特にアキレス腱黄色腫の有無が重要である。アキレス腱の側面の X 線撮影により, その幅が 9mm 以上あれば異常と判定できる。家族性 III 型高脂血症ではアポ蛋白 E のフェノタイプを同定する。また, 血漿リポ蛋白電気泳動で broad  $\beta$  バンドを確認する。FCHL では small, dense LDL の存在の推定のためアポ蛋白 B を測定する, あるいは Hirano らによる small, dense LDL-コレステロールの直接測定法を利用してもよい<sup>10)</sup>。

### 高脂血症の管理のための検査

動脈硬化性疾患の冠危険因子の評価と管理目標, 高脂血症診療ガイドライン 2004 年度版による患者カテゴリー別管理目標値<sup>12)</sup>と管理目標から見た治療指針<sup>11)</sup>を表3に示す。動脈硬化性疾患の予防が必要となる患者は, 虚血性心疾患の既往の有無, LDL-C 以外の冠危険因子 [加齢(男性 45 歳, 女性 55 歳), 高血圧, 糖尿病(耐糖能異常を含む), 喫煙, 虚血性心疾患の家族歴, 低 HDL-C 血症 (< 40mg/dl)] の有無により, 各カテゴリーに分類され, それぞれに総合的な目標が設定されている。LDL-C 値は, 一次予防(虚血性心疾患の既往なし)で他の危険因子が全くない場合(カテゴリー A)では, 160mg/dl 未満(TC 値 240mg/dl 未満)である。一次予防で冠危険因子を1つ以上をもつ場合, 危険因子の数に応じて管理目標値が表3のように定められている。これは危険因子が1つ増えるにつれて虚血性心疾患のリスクが倍々になることから, 危険因子のもち合わせる数により4段階に分けられている。B1, B2, あるいは B3 と B4 では管理目標値が同じであるが, それぞれの CHD に対するリスクの重みが異なり, リスクが重いほど管理法を強める必要がある。二次予防

表2 遺伝性高脂血症の診断

<p><b>1. 家族性高コレステロール血症</b></p> <p>&lt;大項目&gt; 原則として血清コレステロール値 260mg/dl 以上で a または b の表現型を示す。 腱黄色腫*または皮膚結節性黄色腫が存在する。 * X 線軟線撮影またはゼロラジオグラフィーによるアキレス腱肥厚の判定(側面で最大径 9mm 以上)が有用である。 LDL, レセプター分析によりレセプター活性低下ないし異常が認められる。</p> <p>&lt;小項目&gt; 眼瞼黄色腫 若年性(&lt;50歳)角膜輪 若年性(&lt;50歳)虚血性心疾患 大項目のうち 2 個以上有するものを確診 大項目のうち 1 個と小項目のうち 1 個以上有するものを疑診 ただし, 第1度近親者に確診例のみられる場合は, 大項目 1 個のみで確診としうる。</p> <p><b>2. 家族性複合型高脂血症</b></p> <p>&lt;大項目&gt; b 型, a 型または 型の表現型のいずれかを示す。 第1度近親者に上記のいずれかのタイプの高脂血症が存在し, 本人を含め少なくとも 1 名に b 型または a 型が存在する。 家族性高コレステロール血症を除外しうる。</p>	<p>&lt;小項目&gt; 多くは血清コレステロール値が 300mg/dl 以下経過中に a = b = 型が変化する。 思春期以降に高脂血症が増悪する。 腱黄色腫を伴わない。</p> <p>大項目のすべてを満たせば確診 小項目は参考</p> <p><b>3. 家族性 型高脂血症</b></p> <p>&lt;大項目&gt; 血清コレステロール値, 血清トリグリセライド値がともに高値を示す。 血漿リポ蛋白の電気泳動で VLDL から LDL への連続性の broad パターンを示す。 アポリポ蛋白の電気泳動で, アポリポ蛋白 E の異常 (E2/2, E 欠損など)を証明する。</p> <p>&lt;小項目&gt; 黄色腫(とくに手掌線状黄色腫) 血清中のアポリポ蛋白 E 濃度の増加(アポリポ蛋白 E/総コレステロール比が 0.05 以上) VLDL コレステロール/血清トリグリセライド比が 0.25 以上 LDL コレステロールの減少 閉塞性動脈硬化症, 虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う。</p> <p>大項目の 3 個すべてそろえば確診 大項目のうち 2 個および小項目のうち 1 個以上有すれば疑診</p>
--	---

(虚血性心疾患の既往あり)のカテゴリー C では LDL-C 値 100mg/dl 未満(TC 値 180mg/dl 未満)が目標値である。HDL-C 値, 血清トリグリセライド値は全群共通であり, 高血圧, 糖尿病の管理はそれぞれの学会基準に従い, 禁煙は必須目標としている。

なお, 虚血性心疾患でリスクと考えられる血清コレステロールは LDL-C であり, LDL-C 値を基準とし, 血清総コレステロール値は参考とし, LDL-C 値は原則として Friedewald の式で換算したものをを用いることが勧められている。他の動脈硬化性疾患であるアテローム性の脳梗塞および閉塞性動脈硬化症は同じ粥状硬化を基盤とした動脈硬化性疾患であり, 本疾患を合併する患者カテゴリー B4 に分類される。また, とくに糖尿病は虚

血性心疾患の強い危険因子であり, LDL-C 値が 120mg/dl 以上になると循環器疾患発症のリスクが高くなることより, 他に主要な危険因子がなくても LDL-C 値の目標が 120mg/dl であるカテゴリー B3 に分類されることに注目すべきである。他の危険因子があれば糖尿病も含めて 4 つ以上になれば B4 扱いとする。家族性(遺伝性の)高脂血症のうちでも, 家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia; FH)は男性の場合は比較的早期から, 女性の場合は原則として閉経後に薬物治療の対象となるが, 頸動脈エコーを行い, 早期からプラークの存在が確認されれば授乳期以後妊娠の可能性がない場合に限り, 薬物療法の適応とすべきである。なお, 強力に薬物療法を行っても LDL-C 値は目標値まで達することが困

表3 患者カテゴリー別管理目標値

患者カテゴリー			脂質管理目標値(mg/dl)				その他の冠危険因子の管理		
	冠動脈疾患*	LDL-C以外の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	< 240	< 160	40	< 150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B1	なし	1	< 220	< 140					
B2		2							
B3		3	< 200	< 120					
B4		4							
C	あり		< 180	< 100					

TC：総コレステロール，LDL-C：LDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール，TG：トリグリセライド

\* 冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。

\*\* LDL-C以外の主要冠危険因子

加齢(男性 45歳, 女性 55歳), 高血圧, 糖尿病(耐糖能異常を含む), 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴  
低LDL-C血症 (< 40mg/dl)

- ・原則としてLDL-C値で評価し, TC値は参考値とする。
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする。
- ・糖尿病があれば他に危険因子がなくともB3とする。
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

(日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版」より)

難なことが多く, LDLの吸着療法等を用いて特別に管理する必要がある。それ以外に, 糖尿病においてはトリグリセライド値が120mg/dl以上からレムナントリポ蛋白や中間型リポ蛋白(IDL)などの冠動脈疾患のリスクとなる脂質異常が出現することがあるため150mg/dlよりさらに低いところを目標とすべきである<sup>13)14)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Castelli WP, Garrison RJ, Willson PW, et al : Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol level. The Framingham Study. JAMA 28 : 2835 ~ 2838, 1986
- 2) Hokanson JE, Austin MA : Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovascular Risk 3 : 213 ~ 219, 1996
- 3) Iso H, Naito Y, Sato S, et al : Serum triglycerides

and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. Am J Epidemiol 153 : 490 ~ 499, 2001

- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの診断基準. 日本内科学会雑誌 94 : 794 ~ 809, 2005
- 5) 衛藤雅昭 : 高脂血症診断と検査のポイント. The Lipid 14 : 325 ~ 329, 2003
- 6) Sakaue T, et al : Reaction of direct-LDL-cholesterol assays with pure LDL fraction and IDL: comparison of three homogeneous methods. Clin Chim Acta 295 : 97 ~ 106, 2000
- 7) 芳野 原, 平野 勉, 鹿住 敏 : LDL-コレステロール直接測定法. 高脂血症(上巻) 日本臨牀 59 : 778 ~ 787, 2001
- 8) Nakajima K, Saito T, Tamura A, et al : A new assay method for the quantification of cholesterol in remnant-like particles in human serum using monoclonal anti-apo B100 and anti-apo A-1 immunoaffinity mixed gels. Clin Chim Acta 223 : 53

~ 71, 1993

- 9) 三島康男, 安藤 充, 久山文子, 他 : 簡便な PAG 電気泳動キット (Lipo Phor system) を用いた LDL 粒子サイズの推定 : LipoPrint LDL system との比較. 動脈硬化 25 : 67 ~ 70, 1997
- 10) Hirano T, et al : A novel and simple method for quantification of small dense low density lipoprotein. J Lipid Res 44 : 2193 ~ 2201, 2003
- 11) 動脈硬化疾患診療ガイドライン 2002 年度版. 日本動脈硬化学会編, 2002
- 12) 日本動脈硬化学会学術委員会, 動脈硬化診療, 疫学委員会 : 動脈硬化性疾患の冠危険因子の評価と管理目標. 高脂血症診療ガイドライン 2004 年度版, 日本動脈硬化学会編, 南山堂. 2004. p19 ~ 20.
- 13) Yoshino G, Iwai M, Kazumi T, et al : Recommendation for strict control of plasma triglyceride in diabetic subjects. Diabetes Care 11 : 794 ~ 795, 1988
- 14) 末廣 正 : 高脂血症 - 診断基準と臨床検査. 臨床検査 48 : 1221 ~ 1226, 2004