

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

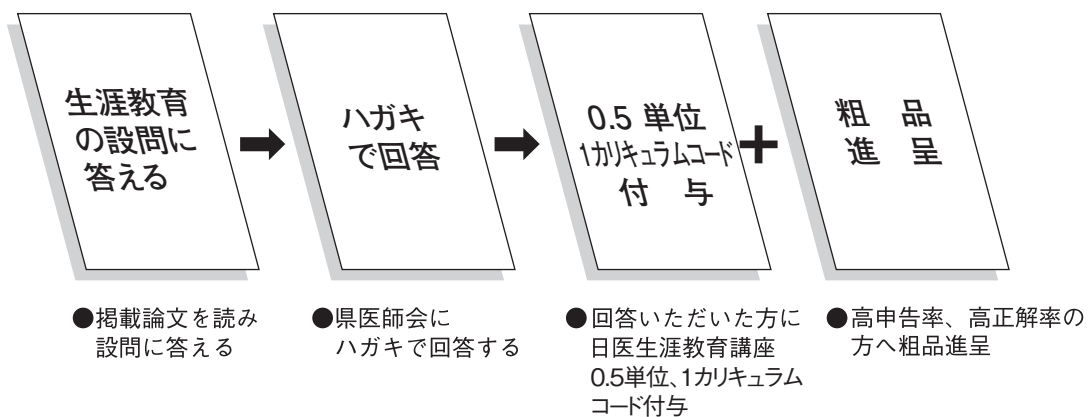
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、この度、平成22年度より、日本医師会生涯教育制度が改正されたことに伴い、6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方の一層のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



日常臨床における脂質異常症の取り組み： 最近の考え方

琉球大学 大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）
益崎 裕章（教授）、平良 伸一郎（助教）、池間 朋己（講師）

【要旨】

我が国に3,000万人以上の患者が想定されている国民病、“脂質異常症”は動脈硬化性疾患の最大のリスク因子であり、日常診療における脂質異常症の適切なプライマリ・ケアは内科医のみならずすべての医師にとって不可避の課題である。日本動脈硬化学会が編集する“動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド”でも強調されているように、近年の脂質異常症治療薬の目覚ましい進歩を受けてすべての医師が脂質異常症の病態をクリアカットに整理し、適切なプライマリ・ケアを実践することが求められている。また、かつての“高脂血症”という言葉から“脂質異常症”という用語への変遷に象徴されるように、数値が低すぎるものが問題となる低HDL-C血症、また、コレステロールやトリグリセライドの量だけでは判別できない“リポ蛋白の質的悪化”が注目されており、レムナントリポ蛋白や変性（劣化）コレステロール、small dense LDL、Lp (a) など、特に動脈硬化惹起性の高い超悪玉脂質の評価が日常臨床でさかんに活用されるようになってきている。さらに、130mg/dLを超える“高すぎる”HDL-C血症の家族性の集積はコレステロール転送蛋白（CETP）の遺伝的欠損症である可能性が高く、冠動脈硬化や脳血管障害のリスクとなる場合も少なくないことから動脈硬化病変の評価を行うことが薦められる。

はじめに

過食・美食、運動不足、精神的・社会的ストレス、夜型生活へのシフトなどに代表される生活リズム障害、肥満の進行が相俟って我が国における脂質異常症の頻度を高めており、今や3,000万人以上の患者が存在していると推定される¹⁾。我が国ではbody mass index (BMI) ; 体重 (kg) /身長 (m) X 身長 (m) の値が25以上を肥満とする日本肥満学会の基準が広く用いられており、20歳以上の肥満者は男性で約29%、女性で21%を占める。我が国の肥満者は男性において増加の一途をたどっており、地

域差も大きい（2004年の段階でBMI25以上の男性は沖縄県で既に47%に達しており、新潟県の25%の2倍近くに昇っている）（2004年度政府管掌健康保険データ）。女性における20歳～60歳の肥満者の割合は2001年をピークにむしろ低下に転じており、肥満における男女差が際立ってきていることも注目に値する。

表1に示すように、脂質異常症の診断は早朝空腹時血漿の測定によって行うが、これらの基準値は動脈硬化病変、特に冠動脈疾患の発症・進展リスクを評価する目安であり、すぐに薬物療法の開始を意味する数値ではない。また、動



表1

脂質異常症の診断 (空腹時採血)

- LDL-コレステロール 140 mg/dl 以上
- トリグリセライド 150 mg/dl 以上
- HDL-コレステロール 40 mg/dl 未満

(空腹時血漿)

- 空腹時の脂質プロファイルが正常域であっても脂質代謝異常がみられることがある。
食後高脂血症：動脈硬化を引き起こしやすい成分、レムナトリポ蛋白、小型高比重LDLが増加。糖尿病や肥満症の患者にしばしば認められる。
- 高血圧や糖尿病など動脈硬化危険因子を合併している場合には管理目標が厳しくなる。

脈硬化予防のための診断基準は総コレステロールではなく、LDL-コレステロール値を用いる²⁾。

冠動脈疾患の発症・進展予防の観点からは脂質異常症と同様に頻度の高い2型糖尿病の合併の有無が重要なポイントとなる。図1に示すように、我が国で“糖尿病が強く疑われるひと・糖尿病の可能性を否定できないひと”の合計数は2007年の段階で2,210万人にも達しており、

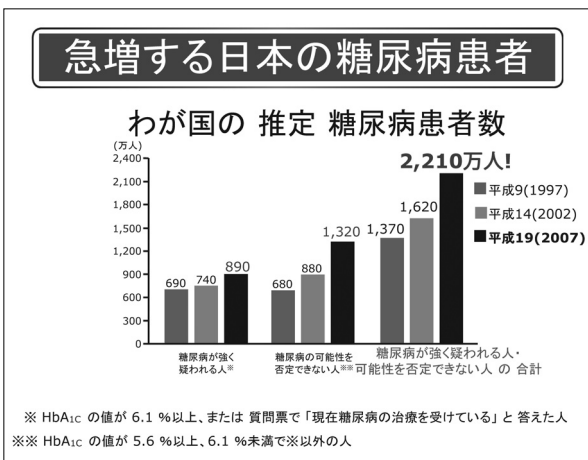


図1

表2

糖尿病患者の脂質管理目標値

冠動脈疾患	脂質管理目標 (mg/dL)		
	LDL-C	HDL-C	TG
なし	<120	≥40	<150
あり	<100		

LDL-C: LDLコレステロール, HDL-C: HDLコレステロール, TG: 中性脂肪(早朝空腹時の採血による)
 LDL-C値は直接測定法を用いるかFriedewaldの式で計算する。
 LDL-C = TC - HDL-C - TG/5 (TG値が400mg/dL未満の場合, TC: 総コレステロール)
 TG値が400mg/dL以上の場合は、直接測定法にてLDL-C値を測定する。

日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版, 11, 16頁, 2007

成人の4人に1人が糖尿病という凄まじい時代に突入している(→糖尿病の社会現象化)。糖尿病は冠動脈疾患の発症・進展における大きなリスク因子であり、表2に示すように、糖尿病患者の脂質管理目標値は冠動脈疾患の有無によってLDLコレステロール値140mg/dL未満という管理目標値からさらに厳しい基準が適用される(冠動脈疾患があれば100mg/dL未満)。

1998年に英国で発表された2型糖尿病の大規模追跡研究として世界的に有名なUKPDSの解析結果によると、2型糖尿病における大血管障害(心筋梗塞、狭心症、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症など)のリスク因子の寄与度は第1位がLDLコレステロール値の上昇、第2位がHDLコレステロール値の低下、第3位が収縮期血圧値の上昇、第4位がHbA1C値、第5位が喫煙であった。脂質異常症単独の病態に比べて圧倒的に頻度が高く、2型糖尿病など、種々の代謝異常が複合しているメタボリックシンドローム型の脂質異常症こそ、日常臨床の場できめ細やかなプライマリ・ケアを必要とする病態と言える³⁾(図2)。

CARDIO-DIABETES

**糖尿病、IGT: 約2200万人
約40%から狭心症、心筋梗塞発症**

**狭心症、心筋梗塞の70%:
糖尿病、IGTをベースに持っている**

IGT: Impaired Glucose Tolerance: 耐糖能異常
いわゆる糖尿病予備軍: HbA1C: 5.6% ~ 6.1%に相当

図2

リポ蛋白代謝の基本知識

脂質異常症の病態を理解し、適切なプライマリ・ケアを実践するためにリポ蛋白代謝の基本を知っておくことは極めて有用である。本来、なじむことのない水(血液)と油(脂質)が分離せずに血管の中を流れていくために、脂質はリポ蛋白という構造を取っている。リポ蛋白粒子の外側には親水性を高めるとともに、内部の

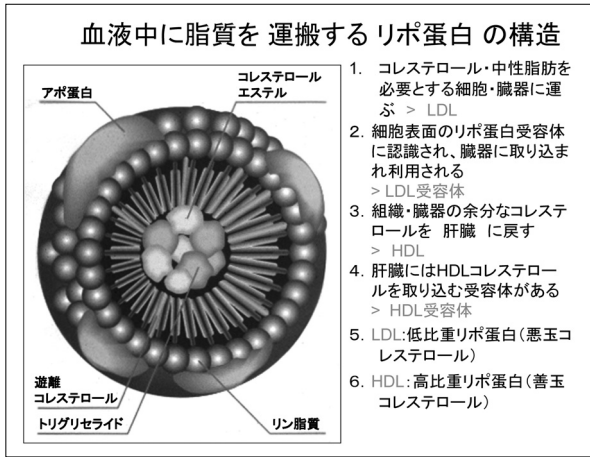


図3

柔らかく、壊れやすい脂質成分を保持し、リポ蛋白の構築を整えるためにアポ蛋白が配置されており、アポ蛋白A-I (HDLリポ蛋白の主要な構成アポ蛋白)、アポ蛋白B、アポ蛋白E (LDLリポ蛋白の主要な構成アポ蛋白)、アポ蛋白C-II (VLDLリポ蛋白の主要な構成アポ蛋白)などが有名である (図3)。

アポ蛋白はリポ蛋白が認識され、個別の受容体に結合して細胞の中に取り込まれるための“配達先の郵便番号”の役目も果たしており、例えば、LDLリポ蛋白、あるいはLDLがさらに加水分解を受けたIDLリポ蛋白が肝臓や末梢組織に取り込まれる時にはそれぞれアポ蛋白E、アポ蛋白B-100をリガンドとして認識される。一方、組織・臓器の余分なコレステロールを肝臓に戻すときにはHDLリポ蛋白の構成アポ蛋白であるアポ蛋白A-Iがリガンドとなって肝臓のHDL受容体に認識され、取り込まれていく。図4のようにリポ蛋白は比重の軽い順に(比重が軽いということはアポ蛋白成分に比べて脂質成分の占める割合が大きいということの意味しており、サイズの大きな順ということでもある)、カイロミクロン、VLDL、IDL、LDL、HDLの5つに大別される。

IDLは中間比重リポ蛋白 (intermediate density lipoprotein) のことであり、カイロミクロンやVLDLが代謝(加水分解)を受ける途中の一時的な中間粒子であり、カイロミクロンレムナントとVLDLレムナントの2つの中間代謝産物の総称である。すなわち、IDLはレムナントリポ蛋白のことであり、レムナントリポ蛋白の増加は冠動脈疾患の発症・進展における強力なリスク因子となる。健常者では早朝空腹時血漿中に殆ど捉える事ができないVLDLレムナントリポ蛋白はリポタンパク電気泳動検査を行うことによって検出することができる (図4)。

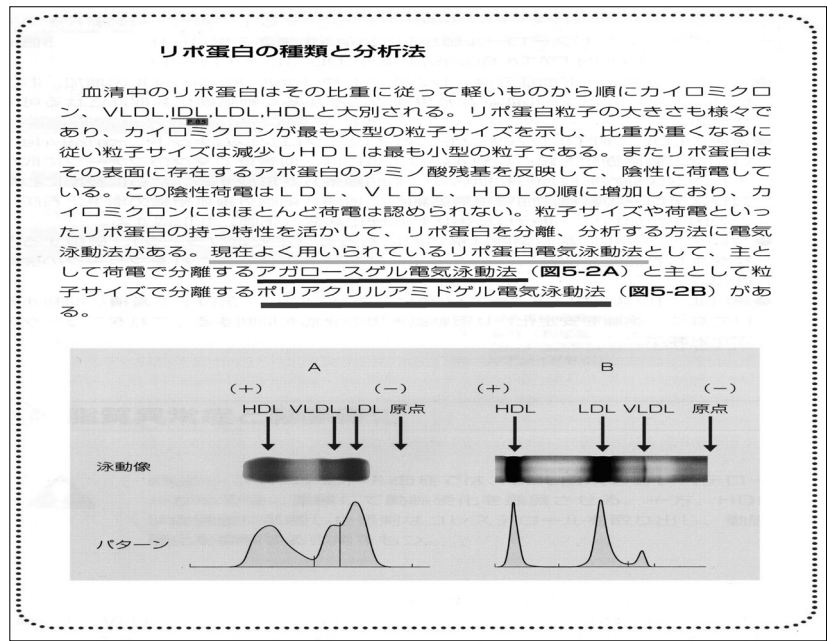


図4

肝臓から放出されたVLDLが加水分解を受けてLDLへと代謝されるためには酵素、リポタンパクリパーゼ (LPL) の働きが重要であるが、糖代謝異常、インスリン抵抗性が存在する個体ではしばしばLPL活性が低下しており、食後も長時間、VLDLレムナントの粒子が血液内を漂うことになる。糖尿病やメタボリックシンドロームの患者でVLDLレムナントが増加している例(食後高トリグリセライド血症など)では冠動脈疾患のリスクが高まることが注目されており、臨床の場で留意すべき点である (図5)。

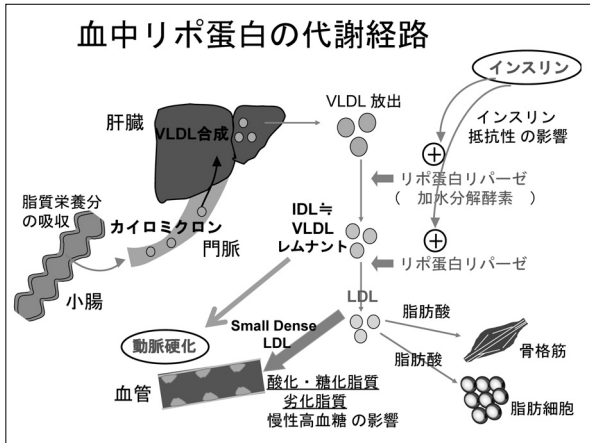


図5

HDL代謝の基本知識：すべての高HDLコレステロール血症が安全とは限らない

リポ蛋白代謝の基本知識の項でふれたように、組織や細胞、血管に蓄積した余分なコレステロールはHDLリポ蛋白の構成アポ蛋白であるアポ蛋白A-Iがリガンドとなって肝臓のHDL受容体に認識され、肝臓に回収される。HDLコレステロールの低下は冠動脈疾患の独立した強力なリスク因子であり、低HDLコレステロール血症は脂質異常症の重要な部分を占めている。

低HDLコレステロール血症の原因の大部分は遺伝性のものではなく、続発性のものであり、肥満や喫煙、運動不足、食の偏りなどが主な要因である。一方、適度な飲酒習慣がHDLコレステロール値を上昇させることもよく知られている。低HDLコレステロール血症の患者に対しては動脈硬化性疾患の評価を行うとともに禁煙、肥満の是正、ライフスタイルの改善を促す。HDLコレステロールを特異的に上昇させる薬剤の臨床応用は大きな期待を集めているが未だ発売されていないため、動脈硬化病変が明らかな場合にはフィブラート系薬剤とニコチン酸誘導体の併用、あるいは、エゼチニブ、スタチンの投与を考慮する。

HDL粒子の中のコレステロールエステルはコレステロール転送蛋白、CETPによって再度、VLDL、IDL、LDL粒子に逆転送される機構がある。このコレステロール逆転送系に遺伝

的な障害があると遺伝的な高HDLコレステロール血症を招くことがある。我が国における遺伝的な高HDLコレステロール血症の多くがこのCETP欠損症であり、ホモ接合体ではHDLコレステロール値が130mg/dL以上を示すことが多い。著高例では250mg/dLに達するものもある。問題はこのようなCETP欠損症の患者が必ずしも動脈硬化に防御的ではなく、むしろ、動脈硬化病変が進展している例が少ないことである。CETP欠損症に伴って増加したHDL粒子は大型化し、HDL2分画が特異的に増加しているが、このようなHDL粒子は“余分なコレステロールを末梢組織から引き抜き、肝臓に戻す”という本来のHDL粒子の機能が低下しており、かえって動脈硬化惹起性を獲得しているという報告もある。日常臨床の間では家族歴のある高HDLコレステロール血症で、そのレベルが130mg/dLを超える症例では狭心症の精査や脳血管、頸動脈の評価を行うことが望ましい。HDLコレステロール値が100mg/dLを超える家族集積の場合もCETP欠損症のヘテロ型である可能性も考慮したい。

CETP欠損症が疑われる場合にはまず、CETP活性の測定、CETP蛋白量の測定、HDL2分画の測定を行い、CETP活性の低下と蛋白量の低下、およびHDL2分画の特異的増加を認める場合には遺伝子検査に進むことで診断が確定する。CETP遺伝子のイントロン14のスプライスドナー部位のG>A変異とエクソン15の点ミスセンス変異(D442:G)が大半の遺伝子異常であり、外注検査で簡便に調べることが出来る。CETP欠損症に対する薬物療法に関しては未だ一定の見解はないが、みかけの高HDLコレステロール血症以外の他の脂質異常症の合併やその程度、動脈硬化性病変の進展状況などを総合的に判断し、一般的な脂質異常症改善薬の使用を考慮すべき場合も少なくない。

日常臨床で知っておくべき脂質異常症

表3に、日常臨床で遭遇する主な脂質異常症を纏めた。内分泌系との関連では女性ホルモン、



甲状腺ホルモンの両者がLDL受容体の発現量を正に調節することから閉経後女性、あるいは甲状腺機能低下症の症例にしばしば高LDLコレステロール血症が出現する。肥満症、メタボリックシンドローム、糖尿病患者にも高頻度で脂質異常症が合併し、その背景因子としてインスリン抵抗性や脂肪肝の存在が重要である。

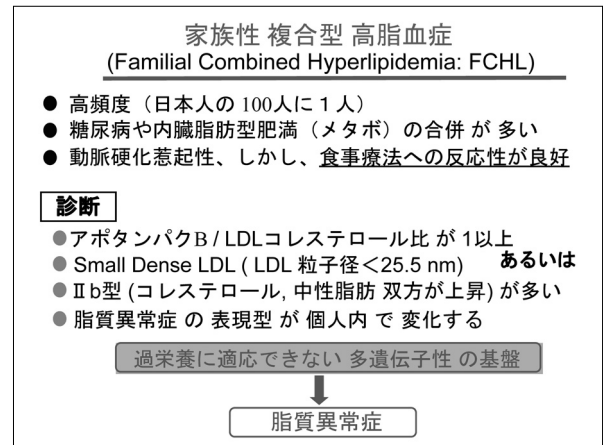
この他、続発性脂質異常症としてネフローゼ症候群（高LDLコレステロール血症）、薬剤によるもの（利尿剤やβ遮断薬による高LDLコレステロール血症と高トリグリセライド血症）クッシング症候群（高LDLコレステロール血症と高トリグリセライド血症）、継続的な飲酒による高トリグリセライド血症などにも留意したい⁴⁾。

表3

主な脂質異常症の分類	
遺伝性 (家族性)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 家族性高コレステロール血症 (ヘテロ型: 500人に1人) 若年・壮年期の心筋梗塞が多い ■ 家族性複合型高脂血症 (100人に1人) 遺伝性脂質異常症として最も高頻度、脂質異常からみたメタボリックシンドロームとも言う ■ 家族性III型高脂血症 (27000人に1人): 壮年期の心筋梗塞が多い ■ 高HDLコレステロール血症: 長期の(大量)飲酒で上昇 130 mg/dl 以上の場合は大半が CETP 遺伝子異常 (ホモ接合体) で動脈硬化惹起性。(大曲(おおまがり)研究)
二次性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肥満症 (遊離脂肪酸、中性脂肪の上昇) ■ 糖尿病 (遊離脂肪酸、中性脂肪・コレステロール上昇) ■ 甲状腺機能低下症 (コレステロールの上昇)

遺伝性(家族性)の脂質異常症として人類で最も頻度が高いものは家族性複合型高脂血症(Familial Combined Hyper-Lipidemia: FCHL)である(表4)。多因子遺伝疾患と考えられており、日本人でも100人に1人の高頻度である。通常、IIb型(LDLコレステロール、トリグリセライドの両方が上昇)を示すことが多いが食事療法に対する反応性が良好であり、食事やライフスタイルによって個人の中でも表現型が変化する(高LDLコレステロール血症のみ、あるいは高トリグリセライド血症のみの状態など)。脂質異常症の視点からメタボリックシンドロームの病態を考える上でも示唆に富む疾患であり、内臓脂肪の蓄積や脂肪肝に

表4



伴う肝臓からのVLDL過剰放出、アポ蛋白Bの過剰合成などが基盤病態と考えられている。

アポ蛋白Bの相対的過剰と脂質成分の相対的低下(アポ蛋白B/LDLコレステロール比が1以上)に伴ってLDL粒子の比重は上昇し、小型化する(small dense LDL)。small dense LDLは通常のLDL粒子よりも酸化を受けやすく、血管に侵入しやすいため、酸化コレステロール、劣化コレステロールとして動脈硬化惹起性が高い超悪玉リポ蛋白と認識されている。small dense LDLの量は保険診療でも認められているポリアクリルアミドゲル電気泳動によるリポ蛋白精密測定法によって臨床的に評価することが可能である。高レムナントリポ蛋白血症に対してはフィブラート系薬剤やスタチンが有効である。

家族性複合型高脂血症以外の遺伝性脂質異常症としては、家族性高コレステロール血症(常染色体優性遺伝、ヘテロ型は500人に1人、ホモ型は100万人に1人の頻度)、家族性III型高脂血症を記憶に留めておきたい。家族性高コレステロール血症のヘテロ型ではLDLコレステロール値が150~400mg/dL程度、ホモ型(あるいは複合ヘテロ型)ではLDLコレステロール値が500mg/dLを超える。アキレス腱の腫黄色腫、角膜輪、早期からの冠動脈疾患の発症・進展が認められる。ヘテロ型であっても生活習慣の是正のみで安全域のLDLコレステロール値を達成することは不可能であり、スーパースタチンなどの強化薬物療法が不可欠であ



る。特に、ヘテロ型は500人に1人と比較的、高頻度であるため、家族歴、治療抵抗性、身体所見を手掛かりにして見逃しのないように努めたい。

家族性III型高脂血症はアポ蛋白Eの遺伝子異常に起因し、アポ蛋白E2アイソフォームのホモ接合体 (E2/E2) ではIDL (レムナント) 粒子が主に肝臓のLDL受容体に認識されないために血中にレムナントリポ蛋白が大量に蓄積し、冠動脈硬化を促進させる。外因性のカイロミクロンレムナントの蓄積が主因であるため、食事由来の脂肪制限が一定の効果を挙げる。また、薬物療法としてはフィブラート系の薬剤が第一選択である。興味深いことに、(E2/E2) ホモ接合体であっても必ずしも著明な脂質異常症になるとは限らず、他の要因 (肥満、糖尿病、甲状腺機能低下症、あるいは、家族性複合型高脂血症や家族性高コレステロール血症の合併など) の重複によって初めて顕在化することも少なくない。

おわりに

今や、社会現象化しつつある脂質異常症のプライマリ・ケアについて最近の考え方を御紹介した。高HDLコレステロール血症の捉え方に関してはストーリーがやや複雑であり、多くの先生方がすっきりしない感覚をお持ちであることを踏まえ、詳細な記載を試みた。

あらゆる診療科の先生方が頻繁に遭遇する脂質異常症において、生活習慣病の観点から、あるいは、種々の内分泌疾患の表現型のひとつとして、また、薬剤の副作用の観点から、そして遺伝性脂質異常症の観点から日常診療のヒントとして戴ければ幸いである。

脂質異常症が描かれた有名な絵画としてダ・ヴィンチのモナリザを挙げるひとは多い。モナリザが生きた16世紀初頭のフィレンツェは空前の高脂肪食ブームで、当時の婦人像の大半が肥満していることも興味深い。モナリザの目もとには高コレステロール血症の反映である黄色腫が描かれており、彼女の推定BMIは29前後



**1503~1506
フィレンツェ
リザ夫人
(24歳~27歳)**

当時のイタリアで描かれた婦人像の大半が肥満

獣肉、バター、チーズ、
ミルク、鶏卵など
コレステロールリッチな
食事習慣が流行していた

図6

と試算されている (図6)。人類の歴史を1年に例えると、“飽食の時代”は最近の僅か3分間の出来事と言われる。我々の祖先は繰り返す寒冷と飢餓という過酷な環境を生き抜くため“食べ物が得られたときに出来る限りエネルギーを蓄え、逃さない仕組み”を何重にも張り巡らしてきた。生命の知恵の結晶とも言えるこのような“省エネ体質”が皮肉なことに今日の飽食・運動不足・ストレス過剰社会で脂質異常症や糖尿病、メタボリックシンドローム発症の基盤となっている。

致死的心血管・脳血管イベントの主要な危険因子である脂質異常症にプライマリ・ケアの段階から適切に向き合い、きちんとした医療と患者指導を実践する重要性⁵⁾はいくら強調してもし過ぎることはないであろう。

文献

- 1) 益崎 裕章：肥満症の外来診療ガイドライン
ガイドライン：外来診療2011 (日経メディカル開発) 211-215, 2011
- 2) 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症 治療ガイド 2008年版 日本動脈硬化学会 編集2008
- 3) 益崎 裕章、多和田 久美子 他：肥満を鑑別する検査
Life Style Medicine 4:67-71, 2010
- 4) 益崎 裕章、植田 玲、島袋 充生：酵素、11β-HSD1を介した糖・脂質代謝異常への介入：脂肪組織機能異常に対する 治療介入の意義と展望
糖尿病 (日本糖尿病学会) 54:172-174, 2011
- 5) 益崎 裕章、比嘉 盛丈、山川 研：
これからの糖尿病薬物治療、求められる理念：予防の観点から
Mebio (メディカルビュー社) 28:91-97, 2011



Q **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（75.脂質異常症）を付与いたします。

問題

次の設問 (1) ~ (5) に対して、○か×でお答えください。

- (1) 家族集積のある高HDLコレステロール血症はすべて長寿家系とみなすことが出来る。
- (2) 糖尿病患者では動脈硬化惹起性のリポ蛋白が増加していることが少なくない。
- (3) 人類の遺伝性脂質異常症の中で最も高頻度な疾患は家族性複合型高脂血症（FCHL）である。
- (4) 低HDLコレステロール血症の対処法として減量は有効な手段とは言えない。
- (5) 甲状腺機能低下症ではしばしば高LDLコレステロール血症を伴う。

C **ORRECT**
A **NSWER!**

4月号 (Vol.47)
の正解

外傷性頸部症候群の診断と治療

問題

- ① 外傷性頸部症候群で最も多い受傷機転はどれか。
 - 1) 転倒、転落
 - 2) 追突事故
 - 3) スポーツ外傷
- ② 本邦で1年間に何人が外傷性頸部症候群と称されているか。
 - 1) 2,000人
 - 2) 20,000人
 - 3) 200,000人
- ③ 外傷性頸部症候群の症状で正しいものはどれか。
 - 1) 頸部に症状が限局する。
 - 2) 他科に及ぶ多彩な症状を来す。
 - 3) 精神、心理的症状は除外する。
- ④ Quebec 分類で正しいものはどれか。
 - 1) Grade Iは頸部の疼痛、硬直、または圧痛の愁訴のみで理学的異常所見が無いものである。
 - 2) Grade IIは頸部の愁訴と神経症状を有するものである。
 - 3) Grade IIIは頸部の愁訴と骨折または脱臼を有するものである。
- ⑤ 外傷性頸部症候群の治療で正しいものはどれか。
 - 1) 保存療法に抵抗するようであれば骨傷がなくても積極的に手術を推奨する。
 - 2) それぞれの症状や病態に即した治療が必要である。
 - 3) 神経ブロックは無効である。

正解 ①.2) ②.3) ③.2) ④.1) ⑤.2)