

各論 3

低HDL コレステロール血症 の治療とそのエビデンス

佐々木 淳

国際医療福祉大学大学院 創薬育薬医療分野 教授

Point 1 HDL コレステロール値と冠動脈疾患の関係を理解できる。

Point 2 低 HDL コレステロール血症の病因診断ができる。

Point 3 HDL コレステロール値を上昇させる非薬物療法ができる。

Point 4 低 HDL コレステロール血症の総合的管理ができる。

はじめに

1974 年, Miller らは総コレステロール値がともに 250 mg/dl 以下の健常者および冠動脈疾患患者を比較し, LDL と VLDL 分画のコレステロール値には有意差はないが, 冠動脈疾患患者では高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール値が健常者に比べて有意に低いことを初めて示した¹⁾。その後, Framingham 研究をはじめとする多くの疫学調査により, **HDL コレステロール (HDL-C) の低値は独立した冠動脈疾患危険因子**として確立されている。しかしながら, HDL-C 値を上昇することにより冠動脈疾患を抑制できるか否かについては現在のところエビデンスがない。

HDL は末梢細胞よりコレステロールを引き抜き肝臓に輸送する, いわゆるコレステロール逆転送系において重要な役割をしており, その機序も明らかになりつつある。HDL の量のみならず質的な評価の重要性も示されている。本稿ではエビデンスに基づいた低 HDL-C 血症患者の管理について述べる。

1. HDL の代謝

コレステロールの逆転送系における HDL の役割を **図 1** に示す。HDL は不均一な粒子であり, 主要なアポ蛋白は肝および小腸で産生されるアポ A-I である。**コレステロール逆転送の最初のステップである末梢細胞からのコレステロールの引き抜きは, 細胞膜にある ATP-binding cassette transpoter A1 (ABCA1) の作用を介し, lipid poor apoA-I に取り込まれ, nascent HDL となる。**さらに, レシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の作用によりエステル化され, コレステリルエステル (CE) は HDL 粒子の内部へ詰め込まれる。こうして HDL は円盤状から球状となる。その間, HDL は, カイロミクロン, VLDL がリポ蛋白リパーゼ (LPL) により水解されて生じた遊離コレステロール, リン脂質, アポ C を受け取り, HDL₃ から成熟した粒子の大きな HDL₂ へと転換されていく。HDL 内の CE はコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) により VLDL, LDL へ運ばれ, LDL 受容体を介し肝臓に取り込まれる。一部は最近明らかにされた HDL 受容体 (SR-B1) を

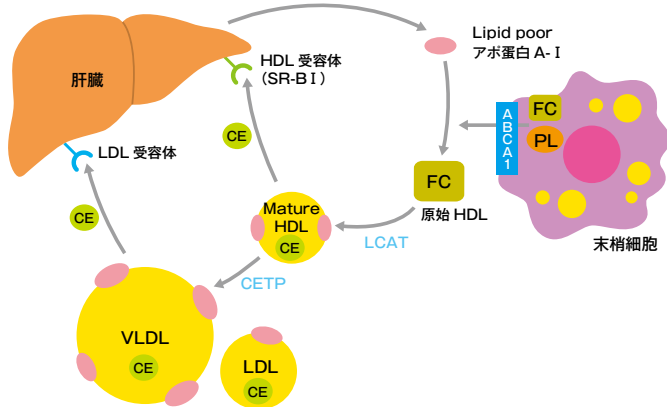


図1 HDL とコレステロール輸送

介し、直接肝臓およびステロイドホルモン産生臓器に運ばれる。さらに、HDLはコレステロールの輸送だけでなく、アポJ $\alpha + \beta$ (clusterin), 抗酸化作用を有する paraoxonase, 急性相反応蛋白であるハプトグロビンの輸送など多様な機能を果たしている。

2. 低 HDL コレステロール血症の診断基準・管理目標値

Framingham 研究では、HDL-C 値が男性では 45 mg/dl 以下、女性では 34 mg/dl 以下になると冠動脈疾患の発症率が増えることが示されている。わが国においても北村らの前向きにみた疫学調査の結果から、HDL-C 値 40 mg/dl 以下で虚血性心疾患発症率の増加が認められている(図2)²⁾。これらのエビデンスから、日本動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 では、**低 HDL-C 血症の診断基準は、性別、年齢にかかわらず 40 mg/dl 未満で、管理目標値は 40 mg/dl 以上**となっている³⁾。

3. 低 HDL コレステロール血症の原因

原発性低 HDL-C 血症としては、Tangier 病、家族性 LCAT 欠損症、魚眼症、アポ A-I 欠損症、アポ A-I/C-III 欠損症、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症などの HDL 欠損症、およびアポ A-IMilano、アポ A-I Nichinan などの変異体が疾患単位として確立されている。HDL 欠損症では早発性冠動脈疾患が高頻度に認められている。**二次性には喫煙、肥満、運動不足、降圧薬などがある(表1)**。HDL-C 低値は

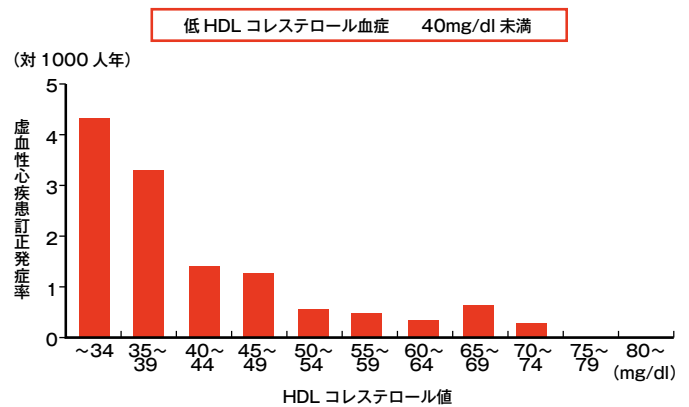


図2 HDL コレステロール値と虚血性心疾患発症率²⁾

冠動脈疾患の既往のない男性 6,624 名を対象。

表1 低 HDL 血症の原因

原発性	アポ A-I 欠損症および変異体
	LCAT 欠損症、魚眼症
	Tangier 病
	LPL 欠損症
続発性	喫煙
	肥満
	運動不足
	高糖質食、高多価不飽和脂肪酸食
	高トリグリセライド血症
	糖尿病
	慢性腎不全、血液透析患者
	甲状腺機能亢進症
	肝硬変症
	悪性腫瘍
	薬剤 (プロブコール、サイアザイド、 β 遮断薬)

しばしばトリグリセライド(TG)高値を伴う。機序としては、カイロミクロン、VLDL の異化障害および CETP を介した HDL-C とカイロミクロン、VLDL 中の TG 交換の亢進などが考えられる。また、**低 HDL-C 血症と高 TG 血症の合併はインスリン抵抗性を基盤とする糖尿病やメタボリックシンドロームなどの病態でしばしば認められる。**

4. HDL コレステロール値上昇効果のエビデンス

HDL-C 値のみを増やす薬剤はなく、HDL-C 値を増やすことにより冠動脈疾患を減らすことができるか否か不明である。HDL-C 値の上昇効果を主目的にした大規模臨床試験